

Investigación sobre anestesia y dolor

Tecnología de activación vibrotáctil háptica: Alteración de la neuromatriz para reducir la intensidad del dolor y las interferencias: Resultados del estudio HARMONI

Jeffrey Gudin¹, Derek Dietze², Galen Dhaliwal³ y Peter Hurwitz^{4*}

¹Facultad de de la Universidad de Miami, Miami, Florida, EE.UU.

²Metrics for Learning LLC, Queen Creek, Arizona, Estados Unidos.

³Toronto, Canadá.

⁴Clarity Science LLC, Narragansett, Rhode Island, Estados Unidos.

*Correspondencia:

Peter Hurwitz, Clarity Science LLC, 750 Boston Neck Road, Suite 11, Narragansett, RI 02882, Tel +1917 757 0521, Fax +1855-891-8303

Recibido: 20 Nov 2022; **Aceptado:** 20 Dic 2022; **Publicado:** 30 Dic 2022

Cita: Gudin J, Dietze D, Dhaliwal G, et al. Haptic Vibrotactile Trigger Technology: Disrupting the Neuromatrix to Reduce Pain Severity and Interference: Resultados del estudio HARMONI. *Anesth Pain Res.* 2022; 6(2): 1-7.

RESUMEN

La prevalencia del dolor y las enfermedades relacionadas con el dolor es tan amplia que son las principales causas de discapacidad y carga de morbilidad en todo el mundo. Se calcula que más de 100 millones de personas viven con dolor crónico o recurrente en Estados Unidos y es el motivo más frecuente de consulta de los pacientes a los médicos de atención primaria. Los tratamientos farmacológicos convencionales para el dolor se han asociado a efectos adversos peligrosos. La identificación de estrategias de tratamiento alternativas y eficaces, incluidas las no invasivas y no farmacológicas y con perfiles de efectos secundarios reducidos y limitados, proporcionará opciones que pueden ser preferibles en la forma en que los médicos tratan tradicionalmente el dolor. Comprender la neuromatriz del dolor puede ayudar a identificar estos enfoques alternativos que reducen la intensidad y la interferencia del dolor, y que mejoran los resultados de los pacientes.

La neuromatriz del dolor es una red de vías y circuitos neuronales que responden a la estimulación sensorial (nociceptiva). Los investigadores han demostrado que estas vías y zonas del cerebro asociadas a la neuromatriz pueden cambiar en respuesta a estímulos externos. La tecnología háptica de activación vibrotáctil (VTT) está diseñada para actuar sobre las vías nociceptivas y se cree que altera la neuromatriz del dolor. Esta tecnología se ha incorporado a parches tópicos no invasivos y no farmacológicos y a otras vías de administración.

El objetivo de este estudio de riesgo mínimo aprobado por el CEI era evaluar las experiencias y/o percepciones de los pacientes y la respuesta de los pacientes que recibieron un parche para el dolor no farmacológico, no invasivo y de venta sin receta (FREEDOM Super Patch con VTT; Stryte Holding Co, Toronto, Canadá).

Métodos: Se registraron datos basales y de 7 y 14 días en ciento cuarenta y ocho (148) sujetos adultos (96 mujeres y 52 varones) con una edad media de 53 años que presentaban dolor musculoesquelético, artrítico y neurológico leve, moderado e incluso intenso. El estudio evaluó los cambios en las puntuaciones globales de gravedad e interferencia a través de una escala validada (Inventario Breve del Dolor [BPI]), los cambios en el uso de medicamentos con y sin receta, la satisfacción de los pacientes y cualquier efecto secundario notificado durante el uso del parche. En futuros análisis se compararán los resultados aquí descritos con los de los grupos de control no activo y de tratamiento cruzado.

Resultados: Los resultados mostraron disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones medias de gravedad e interferencia del IFS tras utilizar el parche para el dolor incrustado VTT. Al cabo de 14 días, la gran mayoría de los pacientes declararon utilizar "menos" o "mucho menos" medicación oral y se mostraron muy/extremadamente satisfechos con el . Los resultados también mostraron resultados estadísticamente significativos y positivos en todos los componentes medidos de la calidad de vida (CdV), con mejoras en la actividad general, el estado de ánimo, las relaciones con otras personas, el sueño, el trabajo normal, la capacidad para caminar y el disfrute de la vida.

Conclusiones: Los resultados del estudio indican que este parche tópico no farmacológico, no invasivo y con tecnología háptica de activación vibrotáctil (VTT) incrustada reduce la gravedad del dolor y las puntuaciones de interferencia y puede reducir el uso de medicamentos concurrentes, incluidos los antiinflamatorios prescritos y otros medicamentos orales para pacientes adultos con dolor artrítico, neuropático y musculoesquelético. Los resultados comunicados sugieren que el parche tópico no farmacológico contra el dolor tiene un potencial increíble para añadirse al arsenal actual de terapias no invasivas y no farmacológicas contra el dolor.

Palabras clave

Tecnología de activación vibrotáctil háptica, modulación del dolor, neuromatriz del dolor, tratamiento del dolor, analgésico, FREEDOM Super Patch y VTT.

Introducción

En todo el mundo, el dolor y las enfermedades relacionadas con él son las principales causas de discapacidad y carga de morbilidad. En Estados Unidos, el dolor es el motivo más frecuente de consulta a los médicos de atención primaria y se calcula que 100 millones de personas viven con dolor todos los días [1]. Los problemas de dolor agudo, crónico y de leve a moderado son muy frecuentes en todo el país y se ha demostrado que afectan a la calidad de vida y a las actividades de la vida diaria [2-4].

En los últimos años, varias asociaciones médicas han actualizado sus directrices para el tratamiento del dolor y recomiendan un enfoque multimodal que incluya terapias no invasivas y no farmacológicas como tratamiento de primera línea antes de considerar otros enfoques [5,6]. Se ha hecho un esfuerzo por minimizar el uso de tratamientos farmacológicos a la luz de sus posibles efectos adversos y toxicidades. A medida que avanzamos, es importante investigar nuevas opciones de tratamiento no farmacológico para los pacientes como parte de un enfoque de tratamiento multimodal para maximizar la eficacia, mejorar la calidad de vida (CdV) del paciente y restaurar la función. Se ha demostrado que diversos tratamientos no farmacológicos son eficaces para tratar el dolor del paciente con efectos secundarios limitados, si es que los hay. Entre ellos se incluyen terapias terapéuticas físicas, conductuales y tópicos con fármacos y dispositivos [7-9]. Hay pruebas de que los tratamientos analgésicos tópicos son seguros y eficaces para el dolor y deben considerarse parte de una estrategia de tratamiento multimodal [10,11].

Se han propuesto varios marcos teóricos para explicar la base fisiológica del dolor, el más conocido de los cuales es la Teoría de la Puerta de Control [12]. En los últimos , los investigadores han desarrollado una comprensión de la Teoría de la Neuromatriz del Dolor (TND) mediante estudios de imagen y teorías relacionadas sobre cómo diversas regiones periféricas, espinales y cerebrales modulan y perciben el dolor [13-15]. Por extensión de la llamada teoría del "control de puertas" del dolor, la neuromatriz del dolor es una red de vías y circuitos neuronales que responden a la estimulación sensorial (nociceptiva) [13,16,17]. La teoría de la neuromatriz del dolor propone que el dolor es una experiencia multidimensional producida por patrones característicos de "neurosignatura" de impulsos nerviosos generados por una red neuronal ampliamente distribuida en el cerebro [13,16]. Estos patrones de neurosignatura pueden ser desencadenados por estímulos como las sensaciones táctiles. La percepción táctil es un mecanismo innato para la supervivencia humana y representa nuestra capacidad somatosensorial evolucionada y adaptativa para aprehender información a través de la háptica, el tacto activo para el reconocimiento y la percepción de objetos por parte de los centros superiores del cerebro [18,19]. La experiencia somatosensorial está determinada por un conjunto de canales y receptores sensibles a estímulos térmicos, táctiles y mecánicos que han demostrado ser críticos para la supervivencia, el control del equilibrio y la modulación del dolor [18-20]. La neuromatriz compleja del dolor, un modelo explicativo de cómo se genera y alivia terapéuticamente el dolor, sugiere que el dolor se origina y se experimenta en grupos y patrones específicos dentro de los impulsos neuronales, que

se originan en una red neuronal denominada "neuromatriz cuerpo-yo" [13]. Esto cuestiona la teoría de que el dolor se origina en un estímulo nocivo que causa lesión o daño tisular, o el "modelo cartesiano del dolor" [21,22].

Las intrincadas señales neuronales asociadas al dolor se pueden medir mediante el electroencefalograma (EEG) [17,23,24]. La decodificación de la percepción del dolor mediante el EEG es un avance que tiene un amplio espectro de ramificaciones fisiológicas y fisiopatológicas. Revela una firma espaciotemporal asociada al dolor, la nocicepción y la hiperalgesia. Las investigaciones sobre EEG han demostrado que la tecnología de activación vibrotáctil háptica (VTT) modula los centros cerebrales asociados a las vías del dolor [25]. En los últimos años, la tecnología de estimulación háptica de la piel se ha incorporado a varios productos de venta libre con diferentes vías de administración, como parches, prendas de vestir (calcetines), ortesis, muñequeras y manguitos de compresión, entre otros.

En este estudio piloto HARMONI (Health Assessments: Reviewing, Measuring, and Observing Neuromatrix Interaction), evaluamos un parche no invasivo para aliviar el dolor (FREEDOM Super Patch con VTT; Srysty Holding Co., Toronto, Canadá) que incorpora tecnología de activación háptica-vibrotáctil (VTT). Este estudio observacional de riesgo mínimo evaluó este parche no farmacológico de venta libre que incorpora patrones sensoriales patentados y VTT. El parche está diseñado para activar vías y circuitos neuronales asociados con la neuromatriz del dolor y otras redes corticales. En este estudio participaron pacientes con dolor leve/moderado/grave, agudo o crónico, y se evaluaron sus percepciones generales del tratamiento del dolor y los síntomas asociados con el uso del parche para el dolor VTT. Se utilizó el formulario corto del Inventario Breve del Dolor (BPI) para evaluar los cambios notificados por los pacientes en las puntuaciones de intensidad e interferencia del dolor y el cambio en el uso de analgésicos a los 7 y 14 días del tratamiento. Los datos presentados aquí corresponden al tratamiento activo. Los futuros análisis previstos incluirán un grupo de control y un grupo cruzado de pacientes y explorarán las diferencias entre cada grupo.

Métodos

Diseño del estudio

Este estudio es un estudio observacional prospectivo, aprobado por la Junta de Revisión Institucional, cuyo objetivo es evaluar las experiencias y/o percepciones de los pacientes y la respuesta de los pacientes que han recibido un parche háptico con tecnología de activación vibrotáctil (VTT) (FREEDOM Super Patch con VTT; Srysty Holding Co., Toronto, Canadá) o un parche inactivo para el dolor por parte de su médico. Los datos preliminares del estudio presentados aquí incluyen sólo a los sujetos que recibieron tratamiento activo.

Características demográficas y clínicas basales de los pacientes Un total de 148 pacientes (96 mujeres, 52 hombres) de 3 centros de investigación de EE.UU. se inscribieron en la rama de tratamiento del estudio y completaron las encuestas basales, del día 7 y del día 14. Los resultados demográficos fueron similares en cuanto a sexo y edad en la encuesta **basal para todos los grupos de pacientes**. Los resultados demográficos de todos los grupos de pacientes fueron similares en cuanto a sexo y edad en la encuesta inicial. La edad media al inicio del estudio era de 52,9 años. El principal motivo de dolor de los pacientes se registró al inicio del estudio en todos los grupos.

grupos. (Tabla 1). El dolor miofascial/musculoesquelético fue el principal motivo de dolor indicado por 54/148 (36,5%) pacientes. Cuarenta y siete (47; 31,8%) pacientes indicaron que la neuropatía/radiculopatía y la artritis eran su principal motivo de dolor.

Tabla 1: Dolor primario (un tipo, una localización, N=148)

Reclamación principal	Línea de base
Artritis	47, 31.8%
Neuropatía/Radiculopatía	47, 31.8%
Miofascial/Musculoesquelético	54, 36.5%

Al inicio del estudio, de los 54 participantes que indicaron que el dolor miofascial/musculoesquelético era su principal motivo de dolor, el 59% señaló que las caderas y las extremidades inferiores eran la localización más común del dolor (n=33), seguidos del 39% (n=21) de pacientes que indicaron que el cuello, la espalda y los hombros eran la zona de dolor. De los 47 pacientes restantes que indicaron que la artritis era su principal motivo de dolor, 81% señaló que las extremidades inferiores (cadera, rodilla y pie) era la localización más común de su dolor (n=38). Casi el 30% de los pacientes indicaron que su dolor duraba entre 3 meses y un año (43/148) y más del 62% indicaron que su dolor duraba más de un año (93/148). Las puntuaciones del IFS indicaron que los pacientes que recibieron el parche embebido con la tecnología háptica de activación vibrotáctil (VTT) experimentaban dolor leve (10%; 15/148), moderado (29%; 43/148) o intenso (61%; 90/148).

El tratamiento del dolor y los síntomas se evaluaron mediante las respuestas de los pacientes a escalas validadas de medición del dolor y los síntomas (por ejemplo, el Inventario Breve del Dolor [BPI]), así como mediante preguntas adicionales de la encuesta relativas a la satisfacción de los pacientes, su calidad de vida y la reanudación de sus actividades normales. En futuros análisis también se incluirá la evaluación de un grupo de control (GC) de pacientes (a los que se administró un parche vehículo inactivo) y un grupo cruzado de pacientes (GCR) que recibieron el parche activo después de 14 días de estar en el grupo de control.

Los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad y que fueron tratados con el parche analgésico constituyeron el grupo de tratamiento (GT) del estudio. Para el grupo de tratamiento, los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes 1) edades comprendidas entre los 18 y los 85 años, ambos inclusive; 2) capacidad para dar su consentimiento informado por escrito; 3) haber recibido el parche activo del estudio incorporado a la VTT; y 4) haber sido diagnosticados de un cuadro de dolor leve/moderado/grave, agudo o crónico. No podían participar en el estudio los pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol, los pacientes con marcapasos implantable, desfibrilador u otros dispositivos eléctricos, ni las pacientes embarazadas.

Cada centro proporcionó a los pacientes un número de identificación, y se guardó un archivo confidencial con los formularios de consentimiento informado y los números de identificación de los pacientes, que se mantuvo en un armario seguro al que sólo podían acceder el investigador principal y el personal autorizado. Las respuestas a la encuesta de los pacientes no contenían información que los identificara.

Los pacientes podían retirarse de este estudio en cualquier momento con la seguridad de que no tendría repercusiones desfavorables en su atención médica. Todos los

Las pruebas diagnósticas y las decisiones de tratamiento se tomaron a discreción de los clínicos, sin que se realizaran pruebas, tratamientos o investigaciones como parte de este estudio. Los pacientes recibieron el tratamiento sin coste alguno y no fueron compensados por su participación en el estudio.

El protocolo del estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de ADVARRA y se realizó en plena conformidad con las normas de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Sanitarios de 1996 (HIPAA) y los principios la declaración de Helsinki y el consejo internacional de Armonización/GCP. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y por escrito.

Intervención tópica

Los parches activos, no invasivos y no farmacológicos, de 2 x 2 pulgadas, están incrustados con impresiones de patrones sensoriales patentados e incorporan tecnología de activación vibrotáctil háptica (VTT). Los parches activos no contienen ningún fármaco ni fuente de energía. Una de las caras del parche activo es adhesiva. A los pacientes del grupo de tratamiento se les indicó que llevaran un parche cerca del lugar del dolor y lo cambiaran cada día (VER FOTO 1). Los parches no activos tienen un aspecto similar a los parches activos, pero no incorporan la tecnología de activación vibrotáctil háptica (VTT).

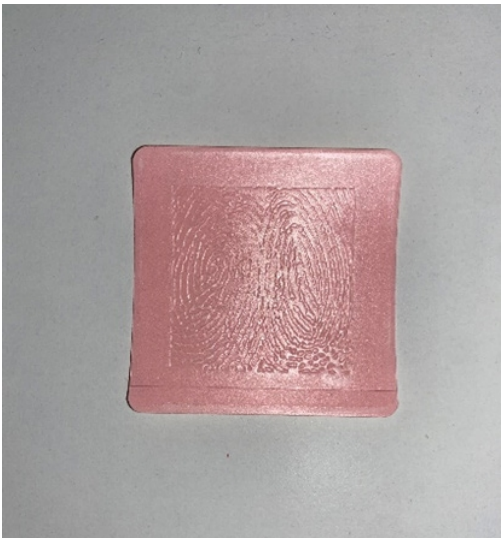


Foto 1

Procedimientos y evaluaciones del estudio

Tras la inscripción, se pidió a los pacientes que rellenaran encuestas al inicio del estudio (día 0) y durante el seguimiento los días 7 y 14 del periodo de estudio. Las encuestas constaban de preguntas para abordar y documentar la naturaleza y la localización del dolor primario del , que incluía: 1) artritis; 2) neuropatía o radiculopatía; o 3) dolor miofascial o musculoesquelético. (Las localizaciones incluían cuello, hombros, espalda, manos, pies, caderas, rodillas y nuca, entre otras). Los participantes en el estudio indicaron sólo una dolencia/localización, que era la zona prevista para el parche en los brazos de tratamiento activo y no activo.

En la encuesta se incluyó el Inventario Breve del Dolor (BPI), una herramienta validada de evaluación del dolor que es breve y sencilla de utilizar en

tanto en entornos clínicos como de investigación. Esta herramienta evalúa no sólo la gravedad del dolor (escala de puntuación numérica de 0-10), sino también el impacto del dolor en las funciones cotidianas de los pacientes con dolor oncológico y otras afecciones dolorosas [26,27]. También se preguntó la localización del dolor, los analgésicos y la cantidad de alivio del dolor en las últimas 24 horas o la última semana.

Para las preguntas sobre la intensidad del dolor, 0 es "no tiene dolor" y 10 es "dolor tan intenso como pueda imaginar". Para las preguntas sobre la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria, 0 es "no interfiere" y 10 es "interfiere completamente." Las respuestas de los pacientes a las preguntas sobre la intensidad del dolor (4 preguntas) y la interferencia del dolor (7 preguntas) se compilaron para obtener la puntuación global de la intensidad del dolor y la interferencia del dolor.

Se pidió a los pacientes que indicaran cualquier otra medicación que hubieran estado tomando para aliviar el dolor en el momento de la evaluación inicial, el día 7 y el día 14. Las categorías de medicamentos que los pacientes podían elegir incluían analgésicos de venta libre, antiinflamatorios con receta, relajantes musculares, opiáceos y anticonvulsivos. Los pacientes podían indicar el uso de más de un tipo/clase de medicación analgésica.

Puntos finales del estudio

Los criterios de valoración primarios incluían los cambios en las puntuaciones globales de gravedad e interferencia del Inventario Breve del Dolor (BPI) de los pacientes en el grupo de tratamiento para la principal dolencia, así como los cambios en el uso de medicamentos con y sin receta. También se evaluó la satisfacción de los pacientes con el tratamiento con parches y los efectos secundarios notificados por los pacientes durante el ensayo. En futuros análisis se compararán los grupos de control no activo y de tratamiento cruzado con los resultados aquí comunicados.

Análisis estadístico

Para todas las variables se calcularon estadísticas descriptivas, incluidas frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias con desviación estándar (DE) para las variables continuas. Para cada análisis estadístico se utilizó el tamaño máximo de muestra disponible.

Los cambios desde el inicio hasta el día 7, y hasta el día 14, en las puntuaciones medias de intensidad e interferencia del dolor del IFS se analizaron mediante la prueba t pareada para identificar cualquier diferencia estadísticamente significativa dentro del grupo de tratamiento.

En cada encuesta se recogió el número y el tipo de medicamentos orales o tópicos con receta y de venta libre que se utilizaban para aliviar el dolor; las diferencias estadísticamente significativas en el uso de estos tipos de medicamentos desde el inicio hasta el día 14 se determinaron mediante la prueba de McNemar y la prueba de la χ^2 para datos binomiales emparejados y no emparejados, respectivamente. Se utilizaron estadísticas descriptivas para determinar la satisfacción de los pacientes con el parche analgésico dentro de los tratados. También se utilizaron estadísticas descriptivas para informar de cualquier efecto secundario experimentado por los pacientes.

Para todas las comparaciones estadísticas se estableció un valor alfa de dos colas de 0,05. Para todos los análisis se utilizó SPSS v. 27.

Resultados

Grupo de tratamiento

Se recogieron datos pareados del grupo de tratamiento; sólo se incluyeron en el los pacientes que completaron 14 días de tratamiento. A lo largo de 14 , la puntuación media del BPI Severity disminuyó un 47% (de 4,02 a 2,15/10; $p < 0,001$) y la puntuación media del BPI Interference disminuyó un 50% (de 2,59 a 1,29/10; $p < 0,001$). Después de 14 días, el 82% de los pacientes declararon utilizar "menos" o "mucho menos" medicación oral. El 75% de los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento y, de ellos, el 83% estaban muy/extremadamente satisfechos con el parche. Los resultados también mostraron resultados estadísticamente significativos y positivos ($p < 0,001$) en todos los componentes medidos de la calidad de vida CdV), con mejoras en la actividad general, el estado de ánimo, las relaciones con otras personas, el sueño, el trabajo normal, la capacidad de caminar y el disfrute de la vida. De los 148 pacientes, sólo se notificó un acontecimiento adverso (hinchazón) considerado no grave por el médico tratante.

Cambios en las puntuaciones de gravedad e interferencia del IFS

La puntuación media de la severidad del dolor en el BPI al inicio del estudio fue de 4,2 (DE 1,51), reduciéndose a 2,92 el día 7 y a 2,15 el día 14 (Tabla 2).

Tabla 2: Puntuación de gravedad del IFS/10.

	Línea de base	Día 7	Día 14	P, CI para el cambio en la puntuación de gravedad desde el inicio hasta el día 7	P, CI para el cambio en la puntuación de gravedad desde el inicio hasta el día 14
Media/10	4.02	2.92	2.15	<0.001	<0.001
SD	1.51	1.80	1.92	0.90 - 1.28	1.63 - 2.08
Min.	1.25	0.00	0.00	Prueba T pareada	Prueba T pareada
Max.	8.75	9.00	9.00	ES= 0.93	ES= 1.36

La puntuación media inicial de interferencia del IFS fue de 2,59 (DE 1,77), reduciéndose a 1,73 el día 7 y a 1,29 el día 14 (Tabla 3).

Cuadro 3: Puntuación de interferencia del IFS/10.

	Línea de base	Día 7	Día 14	P, CI para el cambio en la puntuación de interferencia desde el inicio hasta el día 7	P, CI para el cambio en la puntuación de interferencia desde el inicio hasta el día 14
Media/10	2.59	1.73	1.29	<0.001	<0.001
SD	1.77	1.83	1.74	0.72 - 1.00	1.14 - 1.47
Min.	0.71	0.00	0.00	Prueba T pareada	Prueba T pareada
Max.	9.29	9.43	9.43	ES= 0,98	ES= 1.28

También hubo un aumento estadísticamente significativo de la actividad física de los pacientes. durante la aplicación del parche a los 7 y 14 días (Tabla 4).

Tabla 4: (media, DE, mín., máx., n).

Actividad	Línea de base	Día 7	Día 14
a. Actividad física ligera durante 30 minutos o más	3.9	5.1	6.3
	3.2	2.5	2.2
	0	0	0
	20	20	15
	148	148	148
b. Actividad física moderada durante 30 minutos o más	1.9	2.1	2.2
	2.6	1.9	1.9
	0	0	0
	20	10	10
	148	148	148

	1.1	1.3	1.4
c. Actividad física intensa durante 30 minutos o más	2.2	1.6	1.6
	0	0	0
	20	10	10
	148	148	148

Aumentos estadísticamente significativos (prueba T pareada).

Actividad física ligera: Línea de base a día 7, Línea de base a día 14, y Día 7 a Día 14: cada uno estadísticamente significativo a $p < 0,001$.

Actividad física moderada: Del inicio al día 14 ($p = 0,007$). Del día 7 al día 14 ($p = 0,026$).

Actividad física intensa: Desde el inicio hasta el día 7 ($p = 0,014$). Desde el inicio hasta el día 14 ($p = 0,002$).

Cambios en la autopercepción del alivio del dolor con los medicamentos

En una de las preguntas del IFS (que no forma parte de las puntuaciones de intensidad o interferencia del dolor) se pregunta al paciente cuánto alivio del dolor (en incrementos del 10% desde 0% = ningún alivio hasta 100% = alivio completo) han experimentado gracias a los tratamientos o medicamentos en las últimas 24 horas. Al inicio del estudio, los pacientes informaron de una media del 27,6% de alivio del dolor con el tratamiento o los medicamentos actuales; al séptimo día, informaron de un 61% de alivio del dolor, y al decimocuarto día, informaron de un 72% de alivio del dolor. El cambio en el porcentaje medio de alivio desde el inicio hasta el día 7 fue estadísticamente significativo (IC 95%, 29,2 a 37,9 $p < .001$) y también fue significativa desde el inicio hasta el día 14 (IC del 95%: 39,2 a 49,4), $p < .001$).

Cambios desde el inicio hasta el día 7 y desde el inicio hasta el día 14 en el uso de analgésicos simultáneos

Los pacientes indicaron su utilización de tratamientos farmacológicos para el dolor al inicio del estudio, a los 7 días y a los 14 días. Los tratamientos incluían productos de venta libre, con receta, opiáceos, anticonvulsivos o relajantes musculares, o una combinación de esas cuatro clases. Al inicio del estudio, el 56% de los pacientes (83/148) tomaban un producto de venta libre para el dolor, el 53% (79/148) un antiinflamatorio de venta con receta, el 16% (24/148) un relajante muscular y el 2% (3/148) un opioide o anticonvulsivo.

Hubo una disminución en el número de pacientes que usaban uno o más analgésicos de venta libre desde el inicio hasta el día 7 y desde el inicio hasta el día 14. Aproximadamente el 44% de los pacientes declararon utilizar ibuprofeno, naproxeno y/o paracetamol al inicio del estudio (65/148). En cuanto a la medicación antiinflamatoria recetada, el naproxeno fue el más utilizado, 28/148 (19%). En el día 14, sólo 11 pacientes informaron de que seguían utilizando un antiinflamatorio con receta. Esto supone una reducción con respecto a los 79 al inicio del estudio. Se trata de una disminución estadísticamente significativa de $p < 0,001$. También se observó una disminución estadísticamente significativa en el número de pacientes que utilizaban uno o más relajantes musculares desde el inicio hasta el día 7 (24 a 2 pacientes), y desde el inicio hasta el día 14 (24 a 1 paciente), $p < 0,001$ para cada uno. Aunque una minoría de pacientes informó haber consumido opiáceos o anticonvulsivos al inicio del estudio (3, 2%), todos menos 1 paciente dejaron de consumir opiáceos y anticonvulsivos recetados el día 7, lo que persistió hasta el día 14.

Aparte de indicar el uso de medicamentos específicos para el dolor, se preguntó a los pacientes cómo había cambiado su uso de analgésicos orales (escala: 1= Mucho más, 2= Más, 3= Sin cambios, 4= Menos, 5= Mucho menos). En el día 7, el 78% informó "menos" o "mucho menos". En el día 14, el 82% declaró "menos" o "mucho menos".

Satisfacción con el uso del parche contra el dolor

Se preguntó a los sujetos sobre aspectos específicos de la calificación de satisfacción en relación con el uso del parche analgésico (escala: 1= Totalmente en desacuerdo, 2= En desacuerdo, 3= Neutral, 4= De acuerdo, 5= Totalmente de acuerdo). En el día 14, las valoraciones medias fueron de 4,6 para "fácil de aplicar" y "cómodo", y de 4,2 para "preferible a pastillas/medicación oral" y "preferible a otros tratamientos analgésicos". En el día , la satisfacción general fue de 4,1 sobre 5 (escala: 1= en absoluto, 2 = Poco, 3 = Algo, 4 = Mucho, 5 = Extremadamente).

Uso del parche

En el día 14, 134/148 (91%) de los pacientes declararon que llevaban puesto el parche "casi todo el tiempo". De los 14 pacientes restantes, 6 indicaron que utilizaban el parche "hasta que desaparecía el dolor, y después cuando volvía a aparecer".

En el primer punto de recogida de datos de seguimiento, el día 7, 82/148 (55%) de los pacientes declararon haber sentido alivio del dolor en menos de 20 minutos tras la aplicación del parche. El 35% de los pacientes (52/148) declararon que tardaron más de 20 minutos en sentir alivio del dolor. En el día 14, 109/148 (74%) de los pacientes informaron de que sintieron alivio del dolor en menos de 20 minutos tras la aplicación y 23/148 (16%) de los pacientes informaron de alivio del dolor después de 20 minutos.

Duración del alivio del dolor

En el día 14, se preguntó a los pacientes cuánto tardó en volver el dolor una vez retirado el parche. Aproximadamente el 10% de los pacientes informaron de que el dolor no había vuelto después de quitarse el parche; el 44% de los pacientes (65/148) informaron de que el dolor tardó más de un día en volver después de quitarse el parche, y 31/148 (21%) de los pacientes informaron de que el dolor seguía ausente después de 2 horas de quitarse el parche.

Seguridad

Los pacientes no notificaron reacciones cutáneas adversas ni acontecimientos adversos graves durante el tratamiento con el parche analgésico.

Debate

Aquí se presentan los resultados de este estudio HARMONI, un estudio observacional prospectivo, no aleatorizado, que evalúa la seguridad y la eficacia analgésica del parche FREEDOM Super con VTT en pacientes que presentan dolor musculoesquelético, artrítico y neurológico leve, moderado e incluso intenso. Este análisis mostró mejoras en las puntuaciones de gravedad del dolor y de interferencia del dolor del IFS y en el uso de analgésicos concurrentes desde el inicio hasta el día 7, y hasta el día 14.

Las investigaciones en torno a la tecnología de activación vibrotáctil háptica (VTT) han demostrado que se produce un cambio en los patrones de EEG en aquellos pacientes expuestos a la VTT [25]. En los últimos , los investigadores han desarrollado una comprensión de la Teoría Neuromatriz del Dolor (TND) a través de una amplia base de estudios de imagen y teorías relacionadas de cómo las diferentes regiones del cerebro interactúan y sienten el dolor [13-15].

La percepción del dolor crónico parece implicar múltiples

además de las asociadas al dolor agudo [16,17]. Las redes implicadas en la percepción de las sensaciones dolorosas, así como su comunicación y coordinación entre el SNC y el SNP, se denominan en términos generales "neuromatriz", que es la base del PNT [13].

El NTP, propuesto por primera vez por Ronald Melzack, planteaba la hipótesis de que las redes de neuronas que se comunican en "grandes bucles", o a través de un procesamiento cíclico continuo, conectan regiones específicas del cerebro con el SNP durante el procesamiento sensorial [13]. Imaginó 3 vías en bucle distintas: 1) una vía sensorial tradicional con proyecciones neuronales dirigidas a través del tálamo, 2) una que sigue una ruta a través del tronco encefálico y partes del sistema límbico, y

3) uno asociado a vías que discurren por distintas áreas de Brodmann (BA), en particular el córtex somatosensorial. Estos bucles pretendían explicar las modalidades cognitivas, emocionales y motoras a través de las cuales el ser humano experimenta las sensaciones, en particular el dolor [13,14].

La cartografía EEG de la neuromatriz del dolor se corrobora con técnicas de neuroimagen como el análisis funcional mediante resonancia magnética (fMRI) en muchos paradigmas experimentales. Los patrones sensoriales dentro de los parches guardan una estrecha simetría con los patrones EEG conocidos y su papel en la modulación del EEG y los circuitos neuronales dentro de los centros cerebrales superiores. Las respuestas perceptivas, motoras y autonómicas ocupan patrones distintos del enigma EEG del dolor. Se ha demostrado que la activación relacionada con el dolor de las cortezas cinguladas anterior y posterior (ACC y PCC, respectivamente) puede conducir a la identificación de varios circuitos somatosensoriales asociados con sitios proximales y distales de los nervios medianos. Esto se ve corroborado por las observaciones de que las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria, la corteza insular, la ACC, la corteza prefrontal (PFC) y el tálamo son centros activados dentro de la neuromatriz [14].

Se ha demostrado que los centros cerebrales a los que se dirige la VTT responden a estímulos externos que incorporan la tecnología VTT y han producido resultados positivos en las mediciones del equilibrio y la estabilidad [28].

Sigue habiendo una necesidad insatisfecha de opciones de tratamiento alternativas para los pacientes con dolor. Los AINE, el paracetamol, los opiáceos y los analgésicos adyuvantes han mostrado efectos adversos potencialmente mortales. Las nuevas terapias no farmacológicas y no invasivas satisfacen una necesidad insatisfecha de estrategias y opciones de tratamiento seguras y eficaces para los pacientes con dolor [29-34].

Limitaciones

Se trató de un estudio observacional no aleatorizado basado en una muestra de pacientes que acudían a diversos entornos clínicos para el tratamiento del dolor artrítico, neurológico y musculoesquelético y que dieron su consentimiento para participar en este estudio. Este análisis informó sobre un grupo de 148 pacientes que fueron tratados con el parche VTT incrustado del estudio.

Se eliminaron de la evaluación los datos de los pacientes que no completaron las encuestas de seguimiento después de la visita inicial, o los pacientes que indicaron que no utilizaron el parche después de la visita inicial. Debido a que los pacientes tienen diferentes dolencias primarias y localizaciones específicas del dolor, la generalización general y la coherencia de los resultados pueden verse afectadas por la diferente localización del dolor, la cantidad de tiempo que el paciente utilizó el parche y la autoevaluación subjetiva del paciente. Hemos evaluado con precisión y proporcionado la información más detallada posible de los datos teniendo en cuenta estas limitaciones. La inclusión de datos del grupo de control y del grupo cruzado en futuros análisis ayudará a confirmar la validez de estos resultados debido a la naturaleza no aleatoria de este ensayo clínico.

Conclusión

Los resultados del estudio indican que este parche tópico no farmacológico, no invasivo e incrustado con tecnología de activación vibrotáctil háptica (VTT) reduce la gravedad del dolor y las puntuaciones de interferencia y puede reducir el uso de medicamentos concurrentes, incluidos los antiinflamatorios prescritos y otros medicamentos orales para pacientes adultos con dolor artrítico, neuropático y musculoesquelético. Los resultados aquí comunicados de este estudio observacional aprobado por el IRB sugieren que el parche tópico no farmacológico para el dolor incrustado con tecnología VTT tiene un potencial increíble para añadirse al arsenal actual de terapias no invasivas y no farmacológicas para el dolor. Próximamente se llevarán a cabo nuevas evaluaciones, que incluirán datos de grupos de control y cruzados, y que deberían respaldar el uso de este parche para el dolor de venta libre como opción de tratamiento no farmacológico de primera línea como parte de un enfoque de tratamiento multimodal.

Agradecimientos

Este estudio aprobado por el IRB y administrado por Clarity Science LLC fue financiado por Srysty Holding Co., los distribuidores del Superparche FREEDOM con VTT .®

Divulgación

Jeffrey Gudín MD ha recibido una remuneración de Clarity Science LLC por su papel como investigador principal y por prestar servicios requeridos por el protocolo para el estudio. Peter L. Hurwitz es presidente de Clarity Science LLC. Derek T. Dietze recibió una remuneración por los análisis estadísticos del estudio. Galen Dhaliwal no recibió ninguna remuneración por su ayuda en la elaboración del manuscrito. Los autores no han revelado ninguna otra información.

Referencias

1. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. ¿Cuáles son las afecciones más frecuentes en atención primaria? Systematic review. *Can Fam Physician*. 2018; 64: 832-840.
2. Jones J, Rutledge DN, Jones KD, et al. Niveles de función física autoevaluados de mujeres con fibromialgia: una encuesta nacional. *Womens Health Issues*. 2008; 18: 406-412.
3. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. Revisión del impacto del dolor crónico en los pacientes, su entorno social y el sistema sanitario. *J Pain Res*. 2016; 9: 457-467.

4. Dunskey A. The Effect of Balance and Coordination Exercises on Quality of Life in Older Adults: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 318.
5. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Enfoques multimodales y terapias personalizadas para el tratamiento del dolor: el modelo analgésico del carrito. *J Pain Res.* 2019; 12: 711-714.
6. Sharon L Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C Hochberg, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72: 149-162.
7. Gao YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics.* 2010; 7: 482-493.
8. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Enfoques multimodales y terapias personalizadas para el tratamiento del dolor: el modelo analgésico del carrito. *J Pain Res.* 2019; 12: 711-714.
9. Gudín JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Using Nanotechnology to Improve Pain and Function with a Novel, Drug-Free, Topical Pain-Relief Patch: An Interim Analysis. *Anesth Pain Res.* 2020; 4: 1-10.
10. Gudín JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Improvement of Pain and Function After Use of a Topical Pain Relieving Patch: Resultados del estudio RELIEF. *J Pain Res.* 2020; 13: 1557-1568.
11. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and dolor crónico. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88: 195-205.
12. Moayedí M, Davis KD. Teorías del dolor: de la especificidad a la control de puerta. *J Neurophysiol.* 2013; 109: 5-12.
13. Melzack R. El dolor y la neuromatriz cerebral. *J Dent Educ.* 2001; 65: 1378-1382.
14. SWG de Derbyshire. Explorando la "neuromatriz" del dolor. *Curr Rev Pain.* 2000; 4: 467-477.
15. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, et al. Una investigación multisensorial del significado funcional de la "matriz del dolor". *Neuroimage.* 2011; 54: 2237-2249.
16. Weiss T. Plasticidad y reorganización cortical asociadas a la dolor. *Z Psychol.* 2016; 224: 71-79.
17. Diers M, Koeppel C, Diesch E, et al. Procesamiento central del dolor muscular agudo en pacientes con lumbalgia crónica: un estudio de mapeo EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2007; 24: 76-83.
18. Fernandes AM, Albuquerque PB. Percepción táctil: Una revisión de variables y procedimientos experimentales. *Cogn Process.* 2012; 13: 285-301.
19. Reed CL, Ziat M. Percepción háptica: De la piel al cerebro. En *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology.* Elsevier. 2018.
20. Büchel D, Lehmann T, Ullrich S, et al. Stance leg and surface stability modulate cortical activity during human single leg stance. *Exp Brain Res.* 2021; 239: 1193-1202.
21. Trachsel LA, Munakomi S, Cascella M. Teoría del dolor. *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): Stat Pearls. 2022.
22. Wolnei Caumo, Maria Beatriz Cardoso Ferreira. Ansiedad perioperatoria: psicobiología y efectos en la recuperación postoperatoria. *Clínica del Dolor.* 2003; 15: 87-101.
23. Hsueh J, Chen JJ, Shaw F. Distinct somatic discrimination reflected by laser-evoked potentials using scalp EEG leads. *Revista de ingeniería médica y biológica.* 2016; 36: 460-469.
24. Lenoir D, Willaert W, Coppieters I, et al. Electroencefalografía durante la estimulación nociceptiva en pacientes con dolor crónico: una revisión sistemática. *Pain Medicine.* 2020; 21: 3413-3427.
25. Dhaliwal BS, Haddad J, Debrincat M, et al. Changes in Electroencephalogram (EEG) After Foot Stimulation with Embedded Haptic Vibrotactile Trigger Technology: Neuromatrix and Pain Modulation Considerations. *Anesth Pain Res.* 2022; 6: 1-11.
26. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpretación de la importancia clínica de los resultados del tratamiento en ensayos clínicos sobre dolor crónico: IMMPACT recommendations. *J Pain.* 2008; 9: 105-121.
27. Mendoza TR, Chen C, Brugger A, et al. Utilidad y validez del inventario breve del dolor modificado en un ensayo de dosis múltiples de analgésicos postoperatorios. *Clin J Pain.* 2004; 20: 357-362.
28. Haddad J, Dhaliwal BS, Dhaliwal MS, et al. Mejora del equilibrio y la estabilidad mediante una novedosa aplicación sensorial: Haptic Vibrotactile Trigger Technology. *Int J Res Phys Med Rehabil.* 2022; 1: 1-7.
29. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1227-1237.
30. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8: 669-681.
31. John R, Herzenberg AM. Toxicidad renal de los fármacos terapéuticos. *J Clin Pathol.* 2009; 62: 505-515.
32. Lazzaroni M, Porro GB. Management of NSAID-induced gastrointestinal toxicity: focus on proton pump inhibitors. *Drugs.* 2009; 69: 51-69.
33. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39: 433-464.
34. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: 7086.