



Sociedad
Española
Multidisciplinar
del **Dolor**

Guía práctica sobre el manejo de la infusión espinal

Coordinación:

Dr. José Manuel González Mesa

Autores:

Dr. Rafael Gálvez Mateos
Dr. José Manuel González Mesa
Dr. Pablo Iglesias Rozas
Dra. Deiene Lasuen Aguirre
Dra. M.^a Dolores López Alarcón
Beatriz Lechuga Carrasco
Miriam Pérez Hernandez
Dra. Mónica Jordá Llona
Dra. Patricia Lloreda Herradón
Dr. Francisco Javier Palma Pérez
Dra. M.^a Teresa Palomino Jiménez
Dr. Manuel J. Rodríguez López
Alba M.^a Vivas Muñoz

Guía práctica sobre el manejo de la infusión espinal

Dr. José Manuel González Mesa
Dr. Rafael Gálvez Mateos
Dr. Pablo Iglesias Rozas
Dra. Deiene Lasuen Aguirre
Dra. M.^a Dolores López Alarcón
Beatriz Lechuga Carrasco
Miriam Pérez Hernandez
Dra. Mónica Jordá Llona
Dra. Patricia Lloreda Herradón
Dr. Francisco Javier Palma Pérez
Dra. M.^a Teresa Palomino Jiménez
Dr. Manuel J. Rodríguez López
Alba M.^a Vivas Muñoz



Escanee los códigos QR
para acceder a más contenido
sobre la práctica clínica en
infusión intratecal.

VER VÍDEOS AQUÍ:



Video relleno BIC



Relleno BIC. Casos difíciles



Con la colaboración de:
ESTEVE

© SEMDOR

Guía práctica sobre el manejo de la infusión espinal

Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor - © SEMDOR

Autores: Dr. José Manuel González Mesa, Dr. Rafael Gálvez Mateos, Dr. Pablo Iglesias Rozas, Dra. Deiene Lasuen Aguirre, Dra. M.^a Dolores López Alarcón, Beatriz Lechuga Carrasco, Miriam Pérez Hernandez, Dra. Mónica Jordá Llona, Dra. Patricia Lloreda Herradón, Dr. Francisco Javier Palma Pérez, Dra. M.^a Teresa Palomino Jiménez, Dr. Manuel J. Rodríguez López y Alba M.^a Vivas Muñoz.

ISBN: 978-84-124742-2-0

Depósito Legal: B. 9731-2023

Edición, diseño y maquetación: www.cegeglobal.com

Sumario

| | | |
|-----|--|-----|
| 1. | Introducción Dr. Manuel J. Rodríguez López | 5 |
| 2. | Evolución y desarrollo histórico de la terapia intratecal Dr. José Manuel González Mesa | 11 |
| 3. | Indicaciones de la terapia intratecal Dr. Pablo Iglesias Rozas | 17 |
| 4. | Selección de pacientes Dr. Rafael Gálvez Mateos | 25 |
| 5. | Fase de prueba de la terapia intratecal Dr. Pablo Iglesias Rozas | 33 |
| 6. | Administración de fármacos por vía intratecal: agentes farmacológicos Dra. Patricia Lloreda Herradón | 43 |
| 7. | Ziconotida intratecal Dr. Rafael Gálvez Mateos | 55 |
| 8. | Combinaciones de fármacos? Dra. Patricia Lloreda Herradón | 61 |
| 9. | Sistemas implantables de liberación de fármacos Dr. Francisco Javier Palma Pérez | 73 |
| 10. | Procedimientos quirúrgicos Dra. Deiene Lasuen Aguirre | 85 |
| 11. | Complicaciones de los sistemas de infusión implantables Dra. M ^a Teresa Palomino Jiménez | 95 |
| 12. | Baclofeno IT en el tratamiento de la espasticidad Dra MD López Alarcón Dra Mónica Jordá Llona | 109 |
| 13. | Papel de la Enfermería Beatriz Lechuga Carrasco Miriam Pérez Hernandez Alba M. ^a Vivas Muñoz | 117 |
| 14. | Programa de puesta al día Dr. Manuel J. Rodríguez López | 129 |

1.

Introducción

Dr. Manuel J. Rodríguez López

Ex Jefe de la Unidad del Dolor. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga



1.



Introducción

El objetivo de la edición de esta Guía hay que buscarlo en el año 2011, año en el que escribí una Editorial para la Revista de la Sociedad Española del Dolor sobre la infusión espinal de fármacos, y la titulé: “la Cenicienta del dolor”. Efectivamente, en ese momento esta técnica de tratamiento del dolor era eso; la Cenicienta dentro de las distintas posibilidades que había para tratar el dolor.

La pregunta que entonces me hacía era muy fácil; como se había llegado a esta situación teniendo en cuenta la popularidad con la que dicha técnica contó durante la década de los años ochenta y noventa del siglo pasado?

Para poder contestar a esta pregunta habría que retroceder al año 80-81, cuando se comienza a tratar el dolor crónico (sobre todo el oncológico) mediante la administración de morfina por vía epidural, a través de un catéter y la administración de morfina a bolos por el propio paciente, o por un familiar, entrenados previamente. Para entender la importancia que esta técnica tuvo en esos años, es necesario retrotraerse a los ochenta, en los cuales la disposición de fármacos analgésicos potentes era más bien escasa. Por esta razón, la posibilidad de administrar morfina directamente en el espacio epidural solucionó el dolor de muchos pacientes con dolor oncológico avanzado.

Pero, lógicamente, esta modalidad de tratamiento presentaba muchas dificultades y complicaciones tanto para el paciente como para el médico que la utilizaba. Las salidas del catéter eran muy frecuentes, así como una creciente dificultad a la administración de la medicación con el paso del tiempo y la posibilidad de dolor a la inyección, todo ello acompañado de una paulatina pérdida de la eficacia analgésica del fármaco. Para obviar estas dificultades, se optó por la colocación intratecal del catéter, acompañado su tunelización y su conexión a un reservorio subcutáneo. Mediante estos cambios se pudo aumentar el tiempo de duración del catéter y, al mismo tiempo se mejoró la eficacia analgésica, disminuyendo las dosis y aparición de tolerancia a la morfina.

A partir del año 84-85, se comienza a utilizar sistemas de infusión de fármacos implantados, al principio fueron los sistemas de flujo fijo y, posteriormente, de flujo programable, lo que supuso un gran paso hacia adelante para esta modalidad de tratamiento. En estos años, la mayoría de los pacientes tratados mediante esta técnica continuaban siendo pacientes oncológicos.

Es a finales de los años ochenta y principios de los noventa cuando se comienza a producir un cambio en los pacientes que acuden a nuestras Unidades del Dolor; disminuye paulatinamente el número de pacientes con dolor oncológico y aumenta del mismo modo el número de pacientes con dolor crónico no oncológico (mal llamado “benigno”). Este hecho nos condujo (a los médicos que nos dedicábamos al tratamiento del dolor) un conflicto ético; que consecuencias podía tener la administración IT de morfina durante un largo periodo de tiempo sobre la calidad de vida del paciente?, que problemas podría desarrollar un paciente después de estar años recibiendo morfina por vía IT?. La verdad es que todas estas preguntas, en esos momentos, NO tenían respuesta.

Coincidiendo con esta situación, durante la segunda mitad de los años noventa comenzaron a desarrollarse otras técnicas que permitían el tratamiento del dolor no oncológico a largo plazo sin la necesidad de

administrar fármacos, tales como la EEM, los bloqueos de todo tipo y la radiofrecuencia. Al mismo tiempo asistimos a la comercialización de distintos fármacos opioides potentes con la posibilidad de ser administrados por vías (subcutáneas, oral, etc) distintas de la vía sistémica, todo ello contribuyó a que la técnica de administración de fármacos por vía IT fuera cayendo en desuso.

En el año 2009, uno de los impulsores de la administración IT de fármacos, el norteamericano Patel, cuestionaba la seguridad del uso prolongado de la vía IT en pacientes no oncológicos. Esta duda ha sido contestada por las distintas Conferencias de Consenso Polianalgésicas (PACC) de los años 2012 y 2017, de forma que hoy en día se considera la vía espinal como una vía segura siempre que (médicos y enfermeros) apliquen en su manejo un riguroso protocolo de seguridad, tanto durante la fase de implante del sistema como durante los sucesivos rellenados de los mismos.

Posiblemente debido a las recomendaciones de la PACC y a la comercialización de nuevos fármacos, tal como el ziconotide, asistimos a un renacer en la utilización de la vía IT para tratar el dolor. En estos últimos años, vemos como la infusión IT ha vuelto a estar presente tanto en los Congresos Internacionales como en los Nacionales, volviendo a ser un tema de actualidad casi en el cuarenta aniversario (1980) de su primera publicación.

En el año 2007, el Grupo Español de Neuromodulación de la ESRA publicó la “Guía Española de Infusión Espinal”, y desde entonces no se ha publicado ninguna otra “Guía de Infusión” en España. Por ello, el Grupo de Trabajo de Infusión Espinal de SEMDOR, decidió elaborar una nueva “Guía de Infusión espinal” haciendo una actualización de las indicaciones, selección de los pacientes candidatos a dicha terapia, inicio del tratamiento, fármacos a utilizar tanto en monoterapia como en combinaciones, que sistemas de infusión utilizar, como se deben implantar y las complicaciones que pueden presentarse tanto derivadas de la medicación administrada como de los propios sistemas.

Esperamos y confiamos que este “Manual práctico de infusión intratecal para el tratamiento del dolor y la espasticidad” sirva como guía para iniciar en la utilización de la infusión espinal a aquellos médicos indecisos y que, al mismo tiempo, resuelva las dudas (por lo menos, la mayoría) que aparezcan sobre cómo iniciar y llevar a cabo, de una forma adecuada, el tratamiento por vía IT en un paciente con dolor crónico. Que la infusión espinal nunca vuelva a ser la Cenicienta del tratamiento del dolor ¡¡¡¡¡¡

Bibliografía

1. Rodríguez MJ. La infusión espinal: la Cenicienta del Dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18:151-153
2. Wang JK, Nauss LA, Thomas TE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-151
3. Coombs DW, Maurer LH, Saunders RL, Gaylor M. Outcomes and complications of continuous intraespinal narcotics analgesia for cancer pain control. *J Clin Oncol* 1984;2:1414-1420.
4. Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:36-46.
5. Patel VB, Manchikanti L, et al. Systematic review of intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2009;12:345-360.
6. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:436-464
7. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practice and guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96-132.
8. Cerdá Olmedo G, Franco Gay ML, Insausti J, et al. Guía Española de Infusión Espinal. Spanish Group of Neuromodulation (ESRA)

2.

Evolución y desarrollo histórico de la terapia intratecal

Dr. José Manuel González Mesa

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga



2.



Introducción

La infusión espinal es una importante herramienta para el tratamiento del dolor y la espasticidad. En estos momentos esta técnica se encuentra en plena expansión, siendo su desarrollo paralelo al de la bioingeniería médica.

El empleo de la vía espinal con fines analgésicos tiene más de 100 años de evolución y ha proporcionado un alivio excepcional a numerosos pacientes con dolor o espasticidad refractarios a otros tratamientos. El camino ha sido largo y lleno de dificultades hasta llegar a constituirse en una terapia eficaz y eficiente basada en la evidencia científica, en la que los beneficios superan a los riesgos.

En la evolución histórica de la infusión espinal podemos distinguir varias etapas, sucesivas y a veces simultáneas, que describiremos brevemente a continuación.

Primera etapa: la conquista de la vía espinal

Comienza en este momento el interés por la administración de fármacos a través de una novedosa y rápida vía de administración, la vía espinal que permite el acceso directo al sistema nervioso central, soslayando la barrera hematoencefálica y evitando el primer paso del metabolismo hepático.

En esta etapa se diseñan diversas técnicas de abordaje y se ensayan cuáles son los fármacos idóneos, generalizándose a partir de esta época el uso de la anestesia espinal moderna.

Aunque inicialmente se utilizó con fines exclusivamente anestésicos, pronto se vislumbró su gran potencial analgésico en pacientes con dolor refractario.

Desarrollo de la vía espinal

Los albores de la analgesia espinal comienzan con los estudios del neurólogo norteamericano James Leonard Corning, que administra por primera vez cocaína dentro del canal espinal, extendiéndose su uso en Europa una década más tarde. En 1898, August Bier documentó la primera analgesia espinal, mediante la autoinyección de cocaína en su propio espacio intratecal.

La primera referencia de tratamiento (en dolor no oncológico) aparece en 1901 cuando el anestesiólogo japonés Otojiro Kitagawa reporta el uso de morfina intratecal en el tratamiento de dolor secundario a inflamación vertebral.

En 1901 los investigadores franceses Sicord y Cathelin describen la administración mediante inyecciones epidurales de anestésicos locales a través del hiato sacro, si bien no es hasta 1921 cuando el español Fidel Pagés publicó la aplicación práctica de la vía epidural lumbar como medio para obtener anestesia quirúrgica. En 1931, Dogliotti difundiría la técnica describiéndola como “de la gota pendiente”.

El corto efecto de los fármacos utilizados en régimen de dosis única en el espacio intratecal resultaba insuficiente para aportar un alivio sostenido, especialmente en intervenciones quirúrgicas prolongadas o en pacientes con dolor crónico intratable. Esto llevó a diseñar sistemas que permitieran un acceso continuo.

El acceso espinal continuo a través de un catéter espinal fue propuesto por primera vez en 1935 por el Dr. Grafton Love, neurocirujano de la Clínica Mayo, que contaba con una amplia experiencia en el tratamiento de la hidrocefalia mediante el uso de catéteres de drenaje continuo colocados en los ventrículos laterales. El tratamiento con estos catéteres en pacientes con meningitis bacteriana en la era preantibiótica impulsó el desarrollo de catéteres espinales con carácter terapéutico.

La primera aplicación clínica de la anestesia espinal continua fue descrita en un informe en 1940 por el Dr. William Leonard, un cirujano de Filadelfia, que publica una serie de 200 pacientes anestesiados mediante bolos intermitentes de procaína. Para ello utilizó un sistema en el que unía una jeringa al catéter intradural, este sistema consiguió una gran popularidad, especialmente en pacientes frágiles que no podían recibir anestesia general.

En 1945, el Dr. Samuel Manalan, un obstetra norteamericano, describe la primera anestesia caudal continua mediante un catéter insertado a través de una aguja de calibre 14 y mantenido durante más de 18 horas.

Segunda etapa: inicios de la infusión intratecal

El descubrimiento de los receptores opioides abre la posibilidad de obtener analgesia en pacientes con dolor refractario, administrando dosis mínimas de morfina.

En 1970, Goldstein descubre los receptores opioides y su farmacodinamia, primero en el tejido nervioso y después en la médula espinal. Simultáneamente Fields y Basbaum describieron el sistema de inhibición descendente en la sustancia gelatinosa, lo que supuso un alto nivel de comprensión de las bases fisiopatológicas del dolor.

En 1979 J. Wang informó del beneficio obtenido mediante la administración de una pequeña dosis de morfina intratecal, en inyección única, como tratamiento del dolor en una serie de pacientes con cáncer de vejiga que presentaban un cuadro de dolor refractario al tratamiento convencional mediante la administración de opioides sistémicos. El método se popularizó y Behar comunicó meses más tarde la obtención de buenos resultados analgésicos utilizando morfina epidural. Cousins sugirió la utilización del término “analgesia medular selectiva”, como contraposición al efecto característico de los anestésicos locales administrados por esta vía.

Las técnicas neurolíticas y quirúrgicas fueron las pioneras en el tratamiento de la espasticidad. Sherrington, en 1898, demostró la utilidad de la sección de las raíces dorsales. En 1977 Fraiulli y Guidetti aportan la técnica de radiculotomía parcial. En 1945, Munro sugirió la lesión de las raíces ventrales en los casos más resistentes al tratamiento. En 1972, Sindou propuso la utilidad de la lesión de la zona de entrada de las raíces posteriores (DREZ).

En a 1984, Penn y Kroin, introdujeron el uso intratecal de baclofeno en clínica, específicamente en pacientes con espasticidad de origen medular, y en 1985 Dralle et al comprobaron su utilidad en espasticidad de origen encefálico.

Tercera etapa: consolidación de la infusión intratecal en el cuarto escalón de la escalera analgésica de la OMS

De forma paulatina en estos años se han ido incorporando mejoras, en las que es posible tanto ajustar la dosis de los fármacos así como también el ritmo de administración del fármaco ajustado a cada paciente, ello permite el tratamiento del dolor irruptor mediante la administración de bolos aplicados a demanda.

Un gran hito en el desarrollo de la técnica de administración fue el implante permanente de un catéter intratecal y/o epidural conectado primero a un reservorio subcutáneo y más tarde a una bomba de infusión continua implantable y programable, lo que permite la administración de una amplia variedad de fármacos.

En la Universidad de Minnesota en 1969 aparecen los primeros prototipos de sistemas de infusión completamente implantables. Siendo la bomba Infusaid el primer dispositivo de flujo constante utilizado, el primer implante clínico humano se llevó a cabo en 1981 por el equipo de Onofrio en un paciente oncológico.

En 1988 recibió la aprobación por la FDA la primera bomba programable y con batería para el dolor relacionado con el cáncer y, posteriormente, en 1991 para el dolor crónico no oncológico.

El empleo de baclofeno intratecal fue aprobado por la Food and Drug Administration en 1992 y en 1996 para la espasticidad de origen central. La vía de elección del baclofen es la oral; sin embargo, su biodisponibilidad es baja, esto hace que algunos pacientes presenten poca respuesta a la administración por esta vía, o bien, una mala tolerancia al aumentar la dosis oral (náuseas, debilidad, vértigo...), ello obliga a utilizar la vía intratecal, con lo que se logra una concentración en el sitio efector 100 veces superior a la vía oral. En España, se comenzó a realizar el primer ensayo multicéntrico a principios de los años noventa cuyos resultados, fueron publicados por J. Vidal et al en el año 2000, observando una disminución muy importante en el tono y espasmos en los 72 casos estudiados.

Los sistemas implantables se pueden clasificar en bombas de flujo fijo y bombas de flujo variable. Los sistemas de flujo fijo proporcionan un flujo constante. Esto es posible gracias a que son accionadas por una cámara de presión de gas en una carcasa de titanio que rodea un interior flexible. El calor corporal expande el gas en la cámara, propulsando el medicamento a través del catéter. Por tanto, son dispositivos puramente mecánicos sin batería, estos ya no se utilizan en Estados Unidos pero continúan utilizándose en Europa en pacientes con poca esperanza de vida.

En los dispositivos de flujo variable es posible ajustar la dosis exacta del fármaco o fármacos administrados según sean las necesidades del paciente.

Bibliografía

1. Rizvi S, Kumar K. History and Present State of Targeted Intrathecal Drug Delivery. Vol. 19, Current Pain and Headache Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2015.
2. Downing GC, Miller M, Durfee RB. The catheter method for continuous caudal anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1945Mar 1;49(3):391-5.
3. Love JG. Continuous subarachnoid drainage for meningitis by means of a ureteral catheter. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1935 May 4 [cited 2021 Jul 7];104(18):1595-7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/259157>
4. Joge Alejandro, I., 2022. Neuromodulación quirúrgica mediante bombas implantables de infusión intratecal de fármacos para el tratamiento del dolor crónico no oncológico y la espasticidad rebelde. Análisis de la experiencia en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, entre los años 1990-2015. [online] [Accedacris.ulpgc.es](https://accedacris.ulpgc.es). Available at: <https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/22588/4/0736347_00000_0000.pdf> [Accessed 25 September 2022].
5. JK W, LA N, JE T. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* [Internet]. 1979 [cited 2021 Jul7];50(2):149-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/373503/>.
6. Onofrio B, Survey TY... & G, 1982 undefined. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2021 Jun 27]; Available from: https://journals.lww.com/obgynsurvey/citation/1982/04000/continuous_low_dose_intrathecal_morphine.23.aspx.
7. Bottros MM, Christo PJ. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *J Pain Res.* 2014; 7:615-26.
8. Lloreda Herradón P, Blázquez Calvo V, Miyagi Yonamine M, Alonso Rodríguez E. Intrathecal baclofen pump exchange in multiple sclerosis. Factors affecting baclofen efficacy and dose adjustment. A case report. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2021 Mar;68(3):153-155. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2020.02.007. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32307152.

3.

Indicaciones de la terapia intratecal

Dr. Pablo Iglesias Rozas

Unidad de Dolor. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.



3.



Las indicaciones principales para la administración de fármacos por vía intratecal son las siguientes:

1. Tratamiento con opiáceos intratecales en el contexto postoperatorio

La administración de opioides por vía intratecal es una técnica ampliamente aceptada y de considerada eficacia para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Los opioides administrados por vía intratecal se unen a una familia de receptores de proteínas G situadas en la lamina I y II del asta dorsal, en el espacio pre y postsináptico. La activación de este receptor produce una disminución global del Calcio intracelular y disminuye, al mismo tiempo, la liberación del glutamato y sustancia P de las fibras C pero no de las fibras nerviosas tipo A, dando lugar a una disminución de la transmisión nociceptiva sin alteración de la transmisión motora.

Las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los opioides les van a conferir diferentes características farmacocinéticas. Los opiáceos con una alta liposolubilidad (como el fentanilo) y un bajo pKa, presentan una alta potencia analgésica, con un inicio de acción muy rápido pero con una duración limitada, y con una localización muy estable con respecto al dermatoma en el que se ha depositado. Sin embargo, los opioides hidrosolubles, como la morfina, con una alta afinidad por los receptores tienen una lenta difusión hacia el espacio epidural y un volumen de distribución pequeño, por lo que a pesar de tener un inicio de acción más lento presentan una alta concentración en el LCR que conlleva una migración rostral; a partir de las 12 horas su presencia en LCR empieza a decaer de forma lenta y progresiva.

En el contexto postoperatorio los opioides intratecales han demostrado tener una alta eficacia analgésica. La principal ventaja de la administración intratecal con respecto a la intravenosa es la analgesia segmentaria, que produce una disminución de las señales nociceptivas sin alteración de la señal motora y con una disminución de los efectos secundarios. Entre éstos caben señalar por su frecuencia la sedación, sudoración, retraso en el vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, prurito y depresión respiratoria, siendo esta última la más temida. La depresión respiratoria tardía inducida por morfina intratecal ocurre entre las 3 y las 12h tras su administración, con un pico a las 6h, siendo su incidencia muy variable (0,03-7%).

2. Indicaciones de opioides intratecales en el dolor crónico benigno y oncológico

En líneas generales la indicación de terapia intratecal va a depender de muchos factores incluyendo el tipo y la localización del dolor, la edad y esperanza de vida del paciente así como de si se trata de un dolor benigno o de un paciente oncológico. Así mismo, existen unos factores dependientes del propio paciente como; enfermedades previas, comorbilidad y medicación concomitante que pueden afectar a la indicación de la terapia intratecal.

Uno de los requisitos indispensables para el inicio de este tratamiento es la presencia de un dolor de intensidad moderada-severa refractario a tratamientos farmacológicos adecuados y en el que se han agotado todas las otras posibilidades terapéuticas disponibles, sin que se haya conseguido reducir la intensidad del dolor y/o aumentar la funcionalidad del paciente, o esto se haya conseguido pero a costa de la aparición de efectos secundarios intolerables. En aquellos casos que existan asociados una patología psiquiátrica concomitante u otros factores psicosociales que puedan influir en la evaluación de la clínica, éstos deben estar tratados adecuadamente y encontrarse estables.

La PACC del 2017, estableció una serie de patologías susceptibles de ser tratadas mediante la administración de fármacos por vía IT, estas incluyen:

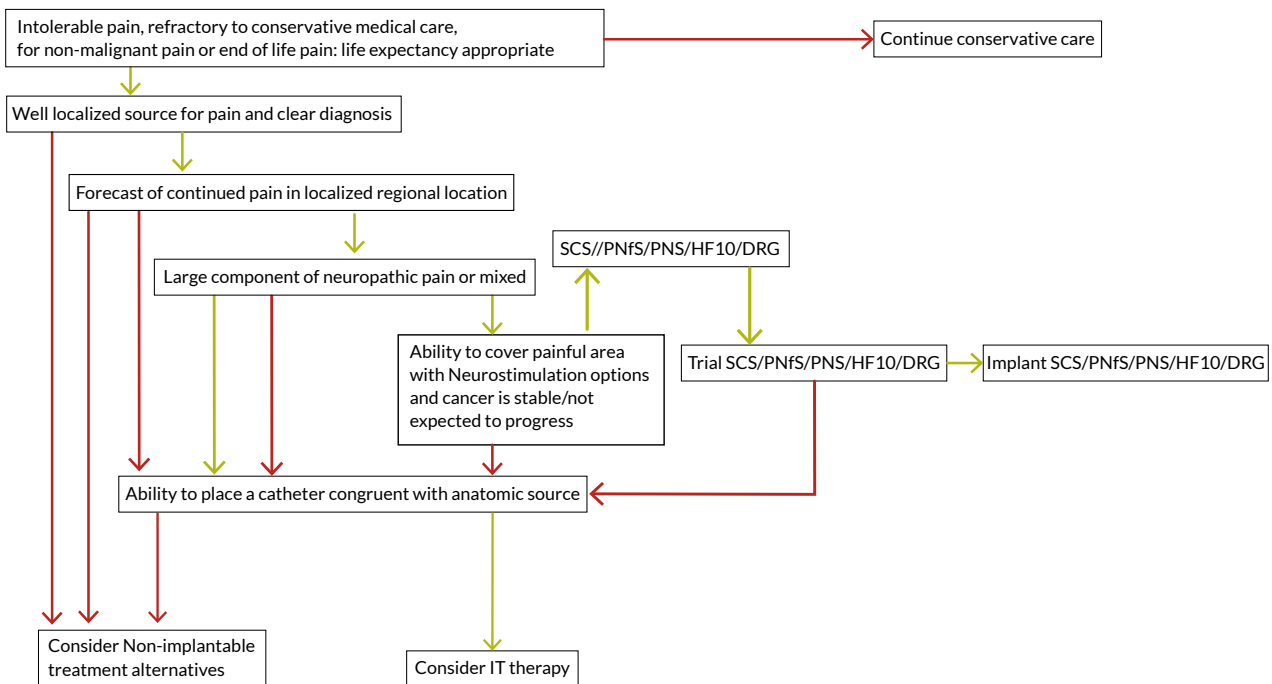
- Dolor axial cervical o lumbar no susceptible de cirugía:
 - Fracturas múltiples compresivas
 - Dolor de origen discogénico
 - Estenosis de canal
 - Espondilosis difusa multinivel.
- Síndrome de cirugía fallida de espalda.
- Dolor pélvico o abdominal crónico:
 - Dolor Visceral
 - Dolor somático
- Dolor de extremidades:
 - Radiculopatía
 - Dolor articular
- Síndrome de dolor regional complejo crónico
- Dolor troncular:
 - Neuralgia postherpética
 - Síndrome post-toracotomía

- Dolor oncológico relacionado con la enfermedad o por la quimioterapia.
- Opioides sistémicos eficaces pero que han presentado efectos secundarios intolerables.

Éstas son, en líneas generales las principales indicaciones de la administración de opiáceos intratecales en el contexto de dolor crónico. En el caso de pacientes afectos de patología benigna en los que existe un dolor bien localizado, con un diagnóstico claro y bien establecido, con presencia de dolor nociceptivo o mecánico en el que es posible colocar el catéter en la región anatómica congruente con la zona de dolor la terapia intratecal es una opción recomendable.

En los pacientes con dolor oncológico se establece un algoritmo terapéutico bastante similar al del dolor benigno, siendo frecuente la limitación en pacientes con expectativas de vida menor a 3 meses. Sin embargo, con las nueva terapias y cambios en tablas de supervivencia es necesario valorar el estado general del paciente, el índice de Karnofsky y el ECOG antes de decidir si el paciente es candidato a tratamiento por vía intratecal.

Figura 1:



3. Tratamiento de la espasticidad

Los objetivos del tratamiento del paciente con espasticidad están dirigidos a conseguir:

1. Disminuir la rigidez.
2. Mejorar la funcionalidad y el desarrollo de las actividades de la vida diaria.
3. Disminuir el dolor músculo-esquelético asociado a la espasticidad.
4. Prevenir y disminuir la incidencia de limitaciones articulares y de contracturas.

El tratamiento farmacológico actual de la espasticidad es sintomático y no curativo, dependiendo las dosis utilizadas de los diferentes fármacos de las necesidades específicas de cada paciente. Los fármacos comunmente utilizados en el tratamiento de la espasticidad de origen medular y/o de origen central son: a) diazepam, b) baclofeno, c) tizanidina y d) dantroleno sódico

Una nueva alternativa dentro de las posibilidades de tratamiento de la espasticidad severa consiste en la implantación de un sistema de infusión que nos permita la administración intratecal de baclofeno. Esta modalidad de tratamiento ha demostrado ser muy efectiva para reducir la espasticidad severa, debiendo quedar reservada su utilización en aquellos pacientes que presenten un cuadro de espasticidad severa de origen espinal y/o central y en los cuales hayan fallado, de forma previa, los tratamientos orales existentes. Tanto el baclofeno como la morfina han sido los fármacos que con mayor frecuencia se han utilizado por vía intratecal a través de un sistema de infusión en el tratamiento de la espasticidad, si bien la morfina pronto dejó de utilizarse en el tratamiento específico de la espasticidad una vez que se comprobó la eficacia del baclofeno en estos casos.

Kroin demostró en 1984 que la administración de baclofeno IT en conejos producía una reducción significativa de los reflejos polisinápticos. Basados en estas experiencias, Penn y Kroin, obtuvieron unos resultados excelentes en los dos primeros casos de espasticidad severa en humanos tratados mediante la infusión intratecal de baclofeno. A partir de estas observaciones han sido varios los estudios clínicos que demuestran el beneficio que la administración intratecal crónica de baclofeno tiene sobre la espasticidad de origen medular y central. El principal inconveniente para su utilización ha sido la ausencia de un antagonista conocido, lo cual ha limitado su uso por vía intratecal por miedo a los escasos, aunque graves efectos secundarios relacionados con una sobredosis. La reciente demostración de la acción antagonista de la fisostigmina y el gran perfeccionamiento de los sistemas de infusión continua que pueden administrar dosis mínimas del medicamento, han permitido poder manejar la administración intratecal de baclofeno con más seguridad.

Bibliografía

1. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AV. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manage* 2012;8:177-192
2. Stein C. Opioid receptors. *Annu Rev Med* 2016;67:433-451.
3. Trescot AM, Datta S, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-S153.
4. Deer TR, Hayek S, Pope JE, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trialing of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. *Neuromodulation* 2017;20:96-132.
5. Katz RT. Management of spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1988;67:108-116.
6. Coffey RJ. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicentre study. *J Neurosurg* 1993;78:226-232.
7. Kroin JS, Penn RD, et al. Reduced spinal reflexes following intrathecal baclofen in the rabbit. *Exp Brain Res* 1984;54:191-194.
8. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984;12:1078.

4.

Selección de pacientes

Dr. Rafael Gálvez Mateos
U Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Prof. Titular Universidad de Granada (UGR)



4.



Introducción general

La infusión espinal de fármacos está considerada una de las técnicas intervencionistas más relevante y sofisticada para combatir el dolor crónico difícil o refractario, debiéndose reservar para este colectivo de pacientes y a profesionales formados y con medios suficientes para realizarla y mantenerla. Esta técnica puede resultar costo-efectiva y permitir la autonomía de estos pacientes en su propio domicilio. Dentro de los factores considerados claves en la predicción del éxito analgésico mediante la infusión espinal, se encuentra la selección adecuada de los pacientes.

¿Cuáles serían los fundamentos de la infusión espinal analgésica?

- La barrera hematoencefálica (BHE); limita las concentraciones analgésicas en el sistema nervioso central (SNC) de los opioides y otros analgésicos, suministrados por las diferentes vías, incluida la parenteral. La administración subaracnoidea de fármacos analgésicos implica el contacto directo con el líquido cefalorraquídeo (LCR) y por tanto, la distribución por todas las áreas del SNC, poniéndose en relación estrecha con las zonas de mayor implicación nociceptiva, y donde más receptores opioides pre y postsinápticos μ abundan, como es el hipotálamo o la sustancia gelatinosa de Rolando (a nivel medular).
- Fármacos como la morfina, escasamente lipofílica, que son muy potentes y generan analgesia al actuar a nivel supraespinal y rostral, así como a nivel glial (células no nerviosas, pero abundantes en el SNC, sobre todo medular, e implicadas en la nocicepción). Su analgesia se lleva a cabo tanto a nivel nociceptivo descendente como ascendente.
- Otros fármacos como ziconotida o baclofeno, actúan en sus receptores específicos a nivel medular.

¿Cuáles serían los criterios para la selección de pacientes de infusión espinal?

La uniformidad de los criterios en la selección de los pacientes para infusión espinal resultan claves para garantizar los mejores resultados analgésicos, así como para realizar un análisis consistente de los mismos. Esta selección de pacientes implica el que cumplan con una serie de requisitos que van a favorecer el éxito analgésico en la mayor medida posible. Además se deben añadir otros requisitos, como es la multidisciplinaridad del equipo de profesionales, así como la implicación de los cuidadores de los pacientes, los cuales deben ser adiestrados de una forma adecuada.

El proceso de selección de los pacientes comienza con la confirmación del diagnóstico de dolor crónico con una intensidad de moderado a severo. La presencia de dolor nociceptivo, neuropático o mixto debe definirse, y la posibilidad de cualquier patología corregible debe ser evaluada y descartada. La naturaleza refractaria de dolor del paciente puede ser documentada a través de una evaluación razonable de las terapias conservadoras empleadas así como tras la valoración de otras opciones de tratamiento invasivo de menor complejidad.

Criterio general de selección en pacientes con dolor crónico

Pacientes con dolor crónico intenso (Eva > 7) que no responde a ninguna otra terapia analgésica, ni otra técnica quirúrgica.

Criterios específicos de selección:

A) Desde el punto de vista del paciente:

- Aceptación del implante. Previa información y firma del consentimiento informado, aceptando riesgos y beneficios.
- Estado físico general del paciente conservado, de forma que permita el implante del dispositivo.
- Pruebas de coagulación dentro de límites de la normalidad.
- Evaluación psicológica previa y exclusión de trastornos psicológicos graves.
- Expectativas realistas. El paciente y su cuidador deben entender que cualquier intervención, incluyendo la administración de fármacos por vía intratecal, puede ayudar a reducir el dolor y mejorar la calidad de vida, pero no va a “curar” ni hacer desaparecer el problema que genera el cuadro de dolor. Si bien el alivio del dolor refractario, a veces, puede alcanzar una eficacia superior al 60° 70% del total. En ningún caso se le propondrá al paciente “la desaparición total del dolor”.
- Disponibilidad para acudir a la Unidad para la recarga periódica del dispositivo de infusión.
- Para el implante de un dispositivo interno de infusión, se requiere (como norma general) un pronóstico de supervivencia del paciente estimado superior a 3 meses.
- Se preferirá aquellos pacientes que presenten dolor multifocal o generalizado.

B) Otros criterios relacionados con el paciente:

- Que haya fracasado o exista contraindicación, tanto para la cirugía, como para la neuroestimulación medular.
- Que no haya respuesta analgésica adecuada a los opiáceos administrados por las diferentes vías sistémicas.
- O bien, que exista una adecuada respuesta analgésica a los opioides, pero con una falta de tolerabilidad debida a la presencia de efectos adversos.
- Test espinal previo positivo en determinados pacientes (se comentará en otro apartado de la Guía).

C) Desde el punto de vista del profesional que lo implanta:

- Es necesario la formación y el entrenamiento previo en la técnica, tanto para el profesional de medicina, como de enfermería. Así como en la resolución de las complicaciones que pueden presentarse.

D) El centro donde se implanta:

- Disponibilidad de los medios para poder llevar a cabo el implante de los sistemas de infusión.
- Disponibilidad para realizar las cargas de medicación sucesivas del sistema de infusión, así como del seguimiento de los pacientes dentro de las mejores condiciones de asepsia

E) Criterios que contraindican implante de bombas para infusión espinal:

- Alteraciones severas de la coagulación del paciente.
- Alergia a los diferentes fármacos o material utilizado.
- Dolor con alto componente psicógeno.
- Negativa del paciente o rechazo psicológico a depender de una “maquina”.
- Problemas sociológicos que puedan dificultar la supervisión o recarga del paciente.
- Infección espinal o infección próxima al sitio de implante.
- Alteraciones anatómicas que dificulten el acceso al raquis.
- Delgadez extrema que dificulte el implante del dispositivo.

Valoración psicológica

El uso de este tipo de tecnologías complejas y de alto coste económico, como es la infusión espinal, precisan de una adecuada valoración psicológica antes de su implantación, evaluando su peso en el componente global del dolor. Con ella se intenta descartar a aquellos pacientes que presenten un alto deterioro emocional o patología psiquiátrica grave. Es necesario recordar que la selección indiscriminada de pacientes o una evaluación incompleta de los mismos puede provocar un mayor número de fracasos.

Ello implica, en la mayoría de las ocasiones, la solicitud de un informe de evaluación psicológica a un área especializada, como es Salud Mental, pese a la escasez de profesionales entrenados adecuadamente para valorar de una forma adecuada sobre la idoneidad o no de los pacientes. Este informe tiene un fuerte peso específico sobre el implante, así como también es un soporte legal en el supuesto que se deniegue el implante por trastornos psicológicos del paciente.

Junto a esta evaluación realizada por expertos o en su defecto, el uso de cuestionarios psicológicos aceptados por el Centro, se recomienda el encuentro con algún paciente ya implantado que informe al paciente sobre las dudas que pueda tener.

Comité analgésico de implantes

El equipo de Dolor debería formar parte en la evaluación de los pacientes antes de someterlos a implantes analgésicos, como la infusión espinal o la estimulación medular. Este Comité, denominado en algunos sitios de la geografía española como Comité analgésico de implantes y dependiente de la dirección médica del hospital, está formado habitualmente por anestesiólogos, neurocirujanos, neurólogos y rehabilitadores. A veces se integra un psicólogo o psiquiatra al grupo. En sus reuniones, quincenales o mensuales, deberán evaluar a los pacientes con dolor crónico refractario, subsidiarios de recibir un implante, ya sea este un estimulador medular o un sistema de infusión espinal.

El informe emitido por este Comité tiene gran relevancia asistencial y puede ser de gran valor en el caso de un litigio laboral o judicial.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Evaluación del uso de las bombas de infusión programables para la administración de fármacos en espacio intratecal. 1999.
2. Deer TR, Pope JE, Hayek SM et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation* 2017; 20: 96–132.
3. Louise Lynch L. Intrathecal drug delivery systems. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2014; Volume 14,1:27-31.
4. British Pain Society. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. London. 2018. link: www.britishpainsociety.org
5. E. Gallach-Solano, M. A. Canós-Verdecho, M. Morales Suárez-Varela. Protocolo psicológico para la evaluación de candidatos a implante de neuroestimulador. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2016; 23,6: 307-315.
6. Merayo L, López-Millán, Sánchez-Blanco C. Evaluación y preparación psicológicas de los pacientes candidatos a terapias implantables para tratamiento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;14(8):589-602.
7. Sparkes V, Sparkes E, Duarte R, Raphael JH, Lemarchand K, Ashford RL. Preliminary investigation of pain relief after introduction of psychological assessment in selecting for treatment with spinal cord stimulation. *Pain Pract* 2012;9(Suppl. 1):90

5.

Fase de prueba de la terapia intratecal

Dr. Pablo Iglesias Rozas
Unidad del Dolor. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.



5.



Evidencia y eficacia de la fase de prueba

Una vez seleccionado un paciente como candidato a ser tratado por vía IT, se le debe realizar una fase de prueba para determinar la efectividad de dicho tratamiento. El valor predictivo de esta fase de prueba no ha sido validado aún ningún ensayo clínico aleatorizado, randomizado y doble ciego pero se considera una estrategia estándar en la práctica clínica habitual avalada por un gran número de estudios científicos. En Estados Unidos, de hecho, las aseguradoras exigen una fase de prueba positiva para poder dar la cobertura financiera a la terapia intratecal.

Existen autores críticos con la realización de esta fase de prueba amparándose en la ausencia de estudios robustos y recomendaciones, así como la ausencia de una correlación estricta entre una fase de prueba positiva y el éxito de la terapia a largo plazo. También se argumenta con la imposibilidad de hacer un test con todos y cada uno de los posibles analgésicos utilizados hasta la fecha, por lo que podría quedarse fuera un número importante de pacientes que se considerarían falsos negativos. La PACC publicó en su último documento de consenso los niveles de evidencia del valor predictivo positivo de la fase de prueba:

| | Nivel de evidencia | Grado de recomendación | Nivel de consenso |
|---------------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------|
| Fase de prueba en dolor no oncológico | II-3 | B | Moderado |
| No fase de prueba en dolor oncológico | III | I | Moderado |

Entre las referencias para determinar el valor predictivo de la fase de prueba nos encontramos un estudio publicado en 2002 en el que se incluyeron 157 pacientes con dolor crónico no oncológico a los que se les realizó de forma ciega, al menos 2 punciones lumbares IT con distintas dosis de morfina y placebo intercaladas. Hasta un 85% de los pacientes dieron un resultado positivo en esta fase de prueba y posteriormente fueron implantados. En el seguimiento posterior observaron que aquellos pacientes que respondieron a dosis bajas (0,25 mg) o a dosis medias (0,5 mg) de morfina intratecal mantuvieron un resultado analgésico mejor a largo plazo con menores dosis de morfina IT que aquellos pacientes que respondieron a dosis altas de morfina en la fase test (1 mg).

En cuanto a cómo realizar la fase de prueba, existen diferentes técnicas descritas para la administración de la dosis test del fármaco a usar:

- Punción dural única.
- Punción dural repetida en varios días.
- Catéter intratecal con bolos repetidos en varios días.
- Catéter intratecal con perfusión continua.
- Catéter epidural en perfusión continua.

En la actualidad no existe ningún estudio aleatorizado, doble ciego con la suficiente potencia para determinar la superioridad de una técnica frente a otra en pacientes con dolor crónico no oncológico. Dado que existe el mismo nivel de evidencia tanto para la inyección en bolo único, como para la inyección intermitente y para la infusión continua, cada médico especialista debe elegir la técnica y el sistema que mejor se adecúe a su centro y a su práctica habitual.

CONCEPTO DE MICRODOSIS O DOSIS BAJAS EN TERAPIA INTRATECAL

El término de microdosis o dosis bajas en terapia intratecal ha sido introducido tras la observación de que el cese del tratamiento previo con opioides sistémicos asociado a unas dosis bajas de opiáceos por vía IT conlleva mejores resultados a largo plazo, con un mayor control del dolor y una menor necesidad de aumento de dosis. Parece como si esta técnica pudiera revertir o disminuir el proceso de tolerancia y la hiperalgesia inducida a opioides.

Una de las cuestiones a dilucidar es en qué momento se debe realizar la disminución de los opiáceos sistémicos y en qué porcentaje hacerlo. El estudio de Hamza, publicado en el 2015, describe una disminución de los opiáceos del 50% previo a la realización de la fase de prueba, seguido de una retirada completa en las siguientes 3-5 semanas y una semana adicional de período de lavado previo al inicio de la terapia intratecal. De esta forma los pacientes se estabilizan a dosis bajas durante más tiempo con un buen control analgésico.

Sin embargo este concepto no ha sido avalado por ningún ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y comparativo con otra estrategia de manejo de medicación sistémica. Por ello podría ser que el concepto de bajas dosis preseleccione a pacientes que deseen dejar los opioides sistémicos, con alta motivación y grado de compromiso. Así mismo parece lógico que no pueda ser aplicado en todas las condiciones, como podría ser el caso de enfermedad oncológica progresiva. Tampoco existe un protocolo definido de disminución/eliminación de los opioides sistémicos ni de cuánto debe durar el período de lavado previo a empezar la terapia IT, si es que es primordial que este exista.

A pesar de estas limitaciones y basándose en las publicaciones existentes hasta la fecha, la última PACC recomienda la terapia intratecal a bajas dosis con un nivel de evidencia II-3, un grado de recomendación fuerte y un nivel de consenso moderado.

¿CÓMO MEDIR EL RESULTADO DE LA DOSIS TEST?

Una vez elegida la forma de realización de la dosis test (punción dural única o repetida, con catéter de infusión continua IT o a través de vía epidural) son tres los aspectos fundamentales a medir. Sobre todo, la fase de prueba debe producir una mejoría en el dolor del paciente con el fármaco, o la combinación de fármacos, empleada durante la misma. En general se establece que hay una respuesta positiva cuando aparece una disminución $\geq 50\%$ en la valoración de la intensidad del dolor basal del paciente, si bien hay autores que elevan esa exigencia a $\geq 70\%$.

También hay que evaluar la funcionalidad del paciente, si bien este es un objetivo clave a lograr durante el tratamiento posterior: además de criterios como el cambio en la intensidad del dolor en reposo y dinámico, se deben aplicar una serie de escalas funcionales (como el Índice Oswestry) para comprobar si existe una mejoría tanto funcional como en la actividad diaria, con una duración mínima de 12 horas. En este sentido, es muy útil la realización de más de una dosis test, incluyendo una con suero fisiológico para descartar el efecto placebo que pudiera tener la intervención sobre el paciente.

Por último, es primordial el registro de los efectos secundarios, dichos efectos secundarios deben ser exhaustivamente interrogados y descartados ya que su aparición a dosis bajas implicaría la necesidad de interrumpir futuros tratamientos con dicho fármacos y de cambiarlo por otro mejor tolerado.

¿QUÉ DOSIS UTILIZAR PARA EL TEST?

En la realización de la prueba test se debe usar la dosis de fármaco más baja posible con la que se consiga una reducción significativa del dolor del paciente sin que aparezcan efectos secundarios indeseables. Así, la PACC establece las dosis de consenso para realizar el procedimiento:

| Nivel de evidencia | Dosis recomendada |
|--------------------|-------------------|
| Morfina | 0,1-0,5 mg |
| Hidromorfona | 0,025- 0,1 mg |
| Ziconotide | 1-5 mcg |
| Fentanilo | 15-75 mcg |
| Bupivacaína | 0,5-2,5 mg |
| Clonidina | 5-20 mcg |
| Sufentanilo | 5-20 mcg |

En aquellos pacientes sin tratamiento previo con morfina se recomienda usar una dosis de morfina IT no superior a 0,15 mg.

En aquellos pacientes que presenten un alivio inferior al 50% con la primera dosis y no presenten efectos secundarios destacables, puede administrarse una segunda dosis test incrementando la dosis del fármaco utilizado. Si se está realizando la dosis test a través de la infusión continua de fármaco, igualmente habrá que realizar ajustes lentos y progresivos hasta llegar a la mínima dosis eficaz. Por lo tanto, las recomendaciones son siempre de titular de forma lenta y progresiva con una vigilancia exhaustiva del alivio del dolor, de la funcionalidad y de ausencia de efectos secundarios.

En cuanto al número de veces que se puede repetir la dosis test, no existe un protocolo único; hay autores que defienden la realización de al menos 3 test, con diferentes fármacos e incluyendo una de suero fisiológico para disminuir la posibilidad del efecto placebo. Otros autores, sin embargo, defienden que con una única dosis eficaz se podría considerar el test positivo y avanzar hacia el implante definitivo.

¿CÚAL ES LA MEJOR TECNICA PARA REALIZAR UNA DOSIS TEST?

La dosis test puede realizarse de distintas formas; mediante inyección de bolos puntuales usando punción única, mediante punciones intermitente, mediante un catéter tunelizado o bien mediante infusión continua durante un corto o largo período de tiempo. Cada una de estas técnicas tiene sus ventajas y sus inconvenientes: la decisión de cómo realizarla dependerá de muchos factores, incluyendo; el estado general del paciente y su diagnóstico, el motivo por el que se administra la dosis, la medicación concomitante que toma el paciente y la preferencia del médico que realiza la intervención. Se recomienda que el médico que realice la dosis test tenga un amplio conocimiento sobre la farmacología y la farmacocinética de los fármacos administrados de forma intratecal.

La punción única permite una administración más rápida y con menos efectos secundarios, menor posibilidad de infección y que el paciente pueda ser ambulatorio; como desventaja está que puede ser necesario la repetición del procedimiento.

La utilización de un catéter continuo permite una dosificación progresiva y más exhaustiva del fármaco o de la combinación de fármacos que permita alcanzar un dermatoma determinado así como la observación directa del paciente, este debería permanecer ingresado durante el tiempo de duración del test: El catéter puede ser tanto epidural o intratecal, sin que en los diferentes estudios publicados se hayan observado diferencias en cuanto a resultados (la vía IT parece tener menos efectos secundarios). Sin embargo, en contra de lo que pueda parecer, el ritmo de la infusión continua a través de catéter epidural o intratecal provisional no se asemeja al ritmo de perfusión de un dispositivo implantable ya que los sistemas provisionales infunden la medicación 20 veces más rápido que los sistemas definitivos, con una farmacocinética que no equiparable.

Del mismo modo, la farmacocinética de la infusión continua es diferente de la de la punción única. En general, la distribución del fármaco es más amplia con la punción única, ya que la energía cinética empleada en su administración permite la cobertura de más dermatomas. La morfina es el opioide menos liposoluble por lo que permanece durante más tiempo en el espacio IT permitiendo una mayor concentración, con una mayor migración rostral y con una limitada reabsorción a la circulación sistémica con respecto a fármacos más liposolubles, como el fentanilo o el sufentanilo. Estos datos junto con el hecho de que el flujo de LCR es más limitado de lo que se pensaba inicialmente permite la presencia de una gran diferencia entre la farmacocinética de la punción dural única y la de la bomba implantable definitiva.

¿DÓNDE REALIZAR LA DOSIS TEST?

La dosis test se puede realizar de forma ambulatoria o mediante ingreso hospitalario, para ello hay que tener en cuenta varios factores. El primero es la valoración de los factores de riesgo de cada paciente: la presencia de obesidad, deterioro de la función respiratoria, enfermedad miocárdica o presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño son determinantes fundamentales que implican un aumento del riesgo de aparición de complicaciones al uso de opiáceos IT. Es necesario tener en cuenta la medicación concomitante del paciente: los ansiolíticos, benzodiazepinas, neurolépticos y otros depresores del Sistema Nervioso Central aumentan de forma sinérgica el riesgo de depresión respiratoria. Junto a estos dos factores previos, el soporte familiar o de cuidados domiciliarios que tenga el paciente son factores determinantes a la hora de plantear la realización del procedimiento de forma ambulatoria. En estos pacientes ambulatorios, la PACC recomienda someterlos a una observación de 6-8 h antes del alta en los casos de administración de morfina y de 6-12 h en el caso del Ziconotide.

EVALUACION PSICOLÓGICA DURANTE LA FASE DE PRUEBA

Dado que la experiencia del dolor tiene un componente sensorial y emocional, la evaluación psicológica de los pacientes durante la fase de prueba es fundamental. El dolor crónico es un proceso variable y dinámico que tiene una clara relación con el estado emocional del paciente, sin embargo, no existe una forma uniforme o estandarizada para valorar el estado mental de los pacientes durante la fase de prueba. Previo a la fase de prueba hay que determinar si el paciente presenta algún tipo de trastorno (síndrome depresivo, ansiedad, trastornos de la personalidad, trauma o estrés postraumático) o si bien es el propio dolor crónico del paciente el que le ha producido este tipo de síntomas. Si durante la dosis test el paciente presenta un alivio superior al 50% los síntomas ansioso-depresivos también suelen mejorar, lo que nos va a dar una información valiosa de cara al futuro implante.

COMO MANEJAR LOS OPIACEOS ORALES/SISTEMICOS DURANTE LA FASE DE PRUEBA

Los pacientes que se someten a la dosis test deben llegar con una reducción progresiva de los opiáceos sistémicos (6). Hay autores que recomiendan un período de lavado entre el cese total de los opioides sistémicos y la realización de la dosis test. Pero existen pacientes en los que esta reducción no va a ser posible, en estos pacientes el mejor manejo sería iniciar la reducción de opioides de forma paulatina y progresiva durante el tiempo de realización de la dosis test, eliminando por completo la medicación tras el implante definitivo. Ya que parece claro que la redistribución a la circulación sistémica de la medicación liberada en el espacio IT va a ser la responsable de los efectos supratentoriales (principalmente de depresión respiratoria), la reducción de los opiáceos sistémicos hasta su eliminación va a ser una cuestión de seguridad para el paciente.

Si existe sospecha de tolerancia o de hiperalgesia a opiáceos, el cese progresivo de estos se debe realizar previo a la dosis test, pues podría interferir en los resultados. Sin embargo, no está claramente establecido el tiempo para llevar a cabo esta reducción ni el tiempo de lavado antes de la realización del test.

DOSIS TEST DE BACLOFENO

Los candidatos a ser tratados mediante una infusión IT de baclofeno deben ser sometidos previamente a una serie de test con baclofeno IT, para de esta forma valorar su respuesta a este fármaco. Estos test sólo están indicados en los pacientes espásticos que no presenten ninguna infección, debiéndose realizar de la siguiente forma:

1. Se prepara una jeringa de 1 ml que contenga 25–50 µg de baclofeno para ser administrados por vía intratecal lumbar.
2. Se inyecta esta dosis en el espacio IT bien mediante una punción única o bien colocando previamente un catéter intratecal (la utilización de un catéter intratecal para la realización de los tests previos puede incrementar el riesgo de infección, sin embargo, la inyección repetida también puede estar dificultada en presencia de estenosis espinal, escoliosis, etc., que hace que a veces sea necesario llevar a cabo la punción espinal con la ayuda de un amplificador de imagen).
3. Se debe monitorizar los signos vitales del paciente para vigilar la posible aparición de efectos secundarios indeseables y para valorar los resultados obtenidos sobre la espasticidad. El efecto terapéutico del fármaco se debe valorar durante las primeras 4-8 horas, mediante la aplicación de la escala de Ashworth.

Escala de Ashworth

Sin aumento de tono muscular

Ligero aumento del tono muscular

Aumento más marcado del tono muscular, pero pudiendo realizar movimientos de flexión o extensión

Aumento considerable del tono muscular. Movimientos pasivos dificultados

La parte afectada está rígida en los movimientos de flexión o de extensión

4. Si la respuesta del paciente se considera positiva (con una disminución significativa del tono muscular y de los espasmos, que debe ser de 2 puntos como mínimo en las escalas mencionadas), se puede proceder a la implantación de un sistema de infusión.
5. Cuando la respuesta no es positiva o existen dudas respecto a ella, debemos repetir el test aumentando en 25 µg la dosis de baclofeno administrada por vía IT, la inyección se puede repetir cada 24 horas hasta alcanzar una dosis máxima de 100 µg de baclofeno. A estos pacientes no respondedores se les considera que no son candidatos para este tipo de tratamiento. La sensibilidad de la respuesta ante la administra-

ción intratecal de baclofeno varía de un paciente a otro, si bien en la mayoría de ellos no aparecen efectos secundarios por su administración, los de aparición más frecuentes son los siguientes: somnolencia, vértigos, mareos, hipotensión, debilidad de extremidades inferiores, náuseas y vómitos e hipotonía. Atención especial merecen los signos y los síntomas secundarios a un exceso de dosis así como la necesidad de reconocerlos debido a su peligrosidad, estos son: somnolencia, vértigos, mareos, disturbios visuales, depresión respiratoria, ataques epilépticos, hipotonía extrema y pérdida de conciencia.

DOSIS TEST DE ZICONOTIDE

La dosis test del Ziconotide debe ser manejada con suma cautela debido al estrecho margen terapéutico que posee y a las características farmacocinéticas que presenta: su bajo coeficiente de liposolubilidad junto con un peso molecular 10 veces mayor que la morfina provoca que se mantenga en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de una forma prolongada presentando una migración rostral que alcanza los centros superiores del sistema nervioso central. Esto implica que el Ziconotide presente:

- Alta potencia analgésica, por la impregnación de centros nerviosos superiores. Se le suma que además es un potente bloqueante de los canales N de Ca^{++} voltaje-dependientes.
- Lento inicio del efecto analgésico.
- Permanencia alargada en LCR, con efecto analgésico prolongado.

En la actualidad la dosis test se realiza con un bolo IT único o mediante un catéter IT para dosificación flexible, sin embargo la PACC recomienda el administración de bolo con dosis única seguido de una vigilancia de 6-8h antes de dar el alta. Con respecto a la dosis a usar en el test, se establece un rango entre 1-5 μg , considerando que el test positivo cuando el alivio del dolor está entre el 30-50% del dolor basal, sin aparición de efectos secundarios. Si aparecen efectos secundarios se recomienda una disminución de la dosis del 50% y si la respuesta es positiva se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis entre los 0,5-1,2 $\mu\text{g}/\text{d}$, siendo la dosis más usada la de 0,5 $\mu\text{g}/\text{d}$ para favorecer la tolerabilidad. En caso de necesitarse aumentar la dosis inicial, los incrementos serán de 0,5 μg , con un tiempo mínimo de una semana entre los incrementos de dosis, hasta conseguir una analgesia adecuada sin la aparición de efectos adversos. La fase de titulación lenta es clave para minimizar los efectos adversos, como náuseas, confusión o trastornos psiquiátricos.

Bibliografía

1. Deer TR, Hayek S, Pope JE, et al 2017. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trialing of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. *Neuromodulation* 2017;20:133-154
2. Dominguez E, Shinler B, Bassam D et al. Predictive value of intrathecal narcotic trials for long-term therapy with implantable drug administration systems in chronic non-cancer pain patients. *Pain Pract* 2002;2:315–325.
3. Wilkes DM, Orillosa SJ, et al. Efficacy, safety and feasibility of the morphine microdose method in community-based clinics. *Pain Med* 2018;19:1782-1789.
4. Hamza M, Doleys DM, Saleh IA. Prospective, randomized, single-blinded, head-to-head long-term outcome study comparing intrathecal boluses with continuous infusion trialing techniques prior to implantation of drug delivery systems for the treatment of severe intractable chronic nonmalignant pain. *Neuromodulation* 2015;18:636–649.
5. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): Recommendations of intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96-132.
6. Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal S, Patel V, Burton AW. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:219–248
7. Coffey RJ. intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicentre study. *J Neurosurg* 1993;78:226-232.
8. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, et al. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as first-line options. *Pain Med* 2019;20:784-798.

6.

Administración de fármacos por vía intratecal: agentes farmacológicos

Dra. Patricia Lloreda Herradón.

Unidad de Dolor. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid.



6.



1. Introducción

La administración espinal de fármacos fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en el año 1991, si bien solo hay 2 fármacos aprobados para su administración IT en el tratamiento del dolor crónico (morfina y ziconotide), además del baclofeno para la espasticidad. Sin embargo, el Panel de la Conferencia de Consenso (PACC), en sus últimas recomendaciones continúa recomendando las terapias combinadas de fármacos fuera de indicación para su administración IT.

Los sistemas de infusión de fármacos vía IT han demostrado beneficios sobre los analgésicos orales en el tratamiento del dolor, siendo necesario para ello que se utilice la administración de fármacos por vía IT de una manera efectiva, comprendiendo la fisiología y la farmacología clínica de todos ellos así como del cefalorraquídeo (LCR).

La biodisponibilidad de un fármaco tras su administración perimedular se refiere a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. La distribución tras su administración espinal es compleja y sigue un patrón multicompartimental. Un fármaco depositado en el espacio IT realiza simultáneamente; un desplazamiento cefálico en el LCR, una difusión medular uniéndose a receptores no específicos en la sustancia blanca, así como específicos en la sustancia gris y un aclaramiento hacia el espacio epidural, fijándose a la grasa de dicho espacio, redistribuyéndose hacia el plasma por recaptación vascular desde estos dos últimos compartimentos. Las características clínicas de cada fármaco serán consecuencia de la suma de todos estos movimientos, que marcarán tanto la biodisponibilidad como su efecto medular.

Los factores que son clínicamente importantes para determinar la analgesia espinal son; la tasa de aclaramiento del fármaco en el LCR, la cantidad de fármaco disponible en la biofase medular, así como la semivida de eliminación.

Por tanto, la biodisponibilidad de los fármacos será mayor cuando este se adhiera directamente al asta posterior de la médula espinal en lugar de distribuirse a través de la sangre o el espacio epidural.

Los conocimientos actuales obtenidos mediante imágenes y dinámica de fluidos indican que el LCR se comporta como un volumen poco mezclado, con poco flujo neto, pero con un flujo oscilatorio significativo, originado en las pulsaciones del LCR, que a su vez están influenciadas por la presión arterial, el volumen sistólico y las variaciones de la presión intratorácica asociadas a la respiración.

2. Morfina

INTRODUCCIÓN

El primer intento por controlar el dolor intratable con la administración intratecal continua de morfina fue descrita por Wang en 1979 en un grupo de pacientes con cáncer de vejiga, pocas semanas después Behar consiguió los mismos resultados analgésicos pero con pequeñas dosis de morfina vía epidural en pacientes también oncológicos. Diversos autores muestran resultados favorables al tratamiento con opioides espinales fundamentalmente en pacientes con dolor de origen oncológico; sin embargo, en la actualidad cada vez más trabajos confirman su utilidad en el manejo del dolor crónico de etiología no oncológica.

Todos los fármacos opioides producen analgesia por el mismo mecanismo molecular, a través de la disminución en la excitabilidad de las células nerviosas. Se unen a la proteína G, inhiben la enzima adenilato-ciclasa y estimulan la activación de los canales de potasio, así como inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje. La diferencia entre unos y otros opioides depende de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los opioides actúan en los abundantes receptores de la corteza cerebral y sistema límbico, deprimiendo la capacidad de integrar la información y percepción del dolor, modulan la vía del dolor mediante la influencia sobre las vías descendentes (eferentes) y potencia la inhibición descendente, vía glicina y GABA. A nivel de los receptores en la médula espinal disminuyen o apagan una señal nociceptiva pasajera (mecanismo aferente de la sensibilidad nociceptiva). También forman parte del sistema endógeno neuromodulatorio del dolor y están relacionados con el sistema adrenérgico, serotoninérgico y gabaérgico. La morfina, igual que otros opiáceos no muestra un efecto “techo” analgésico. Por tanto los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos.

Los experimentos en animales o humanos apoyan la teoría de que la biodisponibilidad en la biofase espinal es inversamente proporcional a la solubilidad del fármaco, que es más alta en opioides hidrofílicos que en lipofílicos.

Estos datos ayudan a entender lo que múltiples ensayos clínicos apuntan sobre el efecto analgésico de los opioides:

- Los opioides lipofílicos, como el fentanilo, presentan una baja disponibilidad medular y una limitada difusión rostral por el LCR, ejerciendo su efecto analgésico por reabsorción plasmática y redistribución hacia los receptores opioides cerebrales. Clínicamente esto redundará en un tiempo de latencia corto, una duración de acción corta y la posibilidad de producir depresión respiratoria precoz debido a su difusión sanguínea
- Los opioides hidrofílicos, como la morfina, tiene mayor selectividad espinal tras su administración perimedular y permanecerá más tiempo en el LCR, con mayor difusión rostral tardía por larga vida de eliminación, y posibilidad de depresión respiratoria tardía. Son suficientes dosis equivalentes al 10% de las epidurales para conseguir los mismos efectos analgésicos.

| Tabla I. Grado de selectividad medular de los opioides en el tratamiento del dolor (unión a receptores específicos del asta posterior) | | |
|--|-----------------------|------------|
| OPIOIDE | EPIDURAL | INTRADURAL |
| Morfina | alta | alta |
| Hidromorfona | alta | alta |
| Oxicodona | alta | alta |
| Metadona | moderada | baja |
| Fentanilo 1 | baja/moderada (bolos) | moderada |
| Sufentanilo 2 | baja | moderada |
| Meperidina 3 | baja | moderada |
| Buprenorfina | baja | baja |
| Alfentanilo 4 | muy baja | muy baja |
| Tramadol 5 | muy baja | muy baja |

1. La selectividad medular de fentanilo epidural parece ser mayor tras su administración en forma de bolos
2. Mayor eficacia clínica en la mujer embarazada
3. El efecto anestésico local dificulta la determinación del mecanismo de producción de la analgesia
4. Su rápido aclaramiento plasmático redonda en una eficacia muy baja
5. 6000 veces menos afinidad por el receptor mu que la morfina. Mecanismo de acción no opioide

En resumen, para realizar un uso apropiado de los opioides espinales, debemos comprender la fisiología y la farmacología clínica. Las diferencias son producto de la biodisponibilidad en los receptores específicos de su biofase medular en la sustancia gris. Esta es menor para los opioides lipofílicos, ya que son aclarados hacia el plasma con mayor rapidez que los hidrofílicos, y consecuentemente producen con mayor antelación efectos adversos supramedulares y su vida media es de menor duración.

Farmacología y farmacodinámica de la morfina

La morfina es un agonista de los receptores opioides, tipo hidrofílico, por tanto tiene mayor biodisponibilidad en la biofase medular.

Es el de mayor acción selectiva medular tras su administración epidural o IT, y el de mayor posibilidad de difusión rostral. Su larga vida media de eliminación y la posibilidad de depresión respiratoria tardía pueden limitar su uso rutinario, sobre todo en cirugía ambulatoria.

La morfina depositada en el espacio IT, a dosis de 100-200 µg, produce una analgesia que puede durar hasta 24 h. Esta larga duración no es posible conseguirla por vía intravenosa con las mismas dosis administradas, esto demuestra su efecto espinal. La vida media de eliminación del LCR es del orden de 73-140 min, lo que supone un tiempo de estancia máximo de 6-12 h. La explicación más racional es que el tiempo de persistencia en su biofase medular es mayor que el LCR, aunque el hecho de ser un fármaco con una progresión rostral importante, produce un efecto supraespinal que podría ser el complemento a la analgesia observada de larga duración.

Otro aspecto importante es la potencia relativa según la vía de administración: en el compartimento intradural, los opioides lipofílicos se comportan con menor potencia relativa que la morfina, respecto a su administración intravenosa. Existen distintas presentaciones comercializadas en España de hidrocloreuro de morfina sin conservantes, sin antioxidantes y aptas para su uso intratecal con amplia gama de concentraciones que oscilan entre 0,1-1-2 y 4%.

La solubilidad máxima de la morfina es de 60 ng/ml, a partir de la cual existe riesgo de precipitación y oclusión de las bombas y sistemas de administración.

La dosis total dependerá de la calidad analgésica, ausencia de efectos secundarios y programa de relleno de la bomba.

Complicaciones y efectos secundarios de la morfina administrada vía intratecal

Los efectos secundarios relacionados con los opioides IT incluyen depresión respiratoria, edema periférico, cambios hormonales, tolerancia, sudoración, hiperalgesia inducida por los opioides, estreñimiento, prurito y formación de granulomas.

Gehling y Tryba publicaron en 2009 un meta-análisis que investigaba los efectos secundarios de la morfina IT, evaluando 28 estudios. Se estratificaron los estudios en los que se utilizó morfina en una "dosis más baja" (< 300 µg) y morfina en "dosis más alta" (> 300 µg), ya que cada vez se usan dosis más bajas de morfina con ventaja analgésica:

- Las dosis bajas de morfina comparadas con placebo mostraron asociación con el aumento del riesgo de: náuseas (RR 1,4; 95% CI 1,1-1,7), vómitos (RR 3,1; 95% CI 1,5-6,4), prurito (RR 1,8; 95% CI 1,4-2,2). Con relación a depresión respiratoria y dosis bajas de morfina no hubo mayores casos en comparación a placebo que con opioides IV.
- Altas dosis de morfina comparadas con placebo mostraron un aumento del riesgo sólo de prurito (RR 5,0; 95% CI 2,9-8,6). Náuseas y vómitos no mostraron diferencia comparando altas dosis de morfina y placebo. Curiosamente hubo menos náuseas y vómitos con dosis altas que bajas de morfina.

Es importante explicar, que el poder estadístico de los estudios no era suficiente para estudiar complicaciones graves de baja ocurrencia. Se concluye que el uso de morfina intratecal no hace desaparecer el riesgo de depresión respiratoria aunque aparentemente éste no es mayor que el placebo con opioides intravenosos.

También en 2009, Meylan publicó un meta-análisis sobre los beneficios y riesgos del uso de morfina intratecal como analgesia en cirugía. Se analizaron 27 estudios de pacientes con morfina intratecal en cirugía mayor. Las dosis de morfina iban de 100 a 4.000 µg. El uso de morfina IT mostró una disminución en el consumo de morfina IV. La intensidad del dolor en reposo y en movimiento también se redujo. Este efecto se documentó sobre todo durante las primeras 24 horas después de la cirugía. El uso de morfina IT incrementó dramáticamente el riesgo de depresión respiratoria (OR: 7,86 [1,54-40,3]). Sorprendentemente, la incidencia de náuseas y vómitos no se vio afectada. Este estudio demuestra claramente que la morfina proporciona una analgesia eficaz después de grandes procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, existen varias limitaciones en relación con la heterogeneidad de los resultados por el diseño de los estudios. Los autores plantean que, considerando el riesgo de efectos secundarios, la duración limitada del efecto analgésico y la posibilidad de utilizar alternativas como los anestésicos locales epidurales, la morfina intratecal no debe ser considerada como gold standard para el control del dolor postoperatorio.

- **Granulomas de la punta del catéter**

Una complicación que es exclusiva de la administración crónica de los fármacos opiáceos por vía intratecal es la formación de granulomas en la punta del catéter. Un granuloma es una masa fibrótica estéril que se encuentra en la punta de un catéter IT y cuya formación se ha asociado con el uso de dosis y concentraciones altas de opiáceos en el espacio IT. El fentanilo no se ha asociado con la formación de granulomas, por lo que puede ser una opción útil en pacientes debidamente seleccionados. Los granulomas pueden aparecer en el 3% de los pacientes implantados con el resultado de un severo compromiso neurológico.

Para reducir al mínimo la posibilidad de desarrollar un granuloma, se debe utilizar la dosis efectiva más baja de opioide así como la concentración más baja posible (Tabla II). En caso de alteraciones neurológicas, es preciso realizar RMN para descartarlo.

Tabla II. Recomendaciones de la PACC sobre los fármacos más utilizados por vía intratecal (2017)

| FÁRMACO | CONCENTRACIÓN MÁXIMA | DOSIS MÁXIMA DIARIA | DOSIS INICIAL ⁽¹⁾ |
|--------------|----------------------|---------------------|------------------------------|
| HIDROMORFONA | 15 mg/ml 10 mg | 20 mg/ml | Moderado |
| MORFINA | 20 mg/ml 15 mg | 2 mg/ml | Moderado |
| FENTANILO | 10 mg/ml | 1000 µg | 100 µg/ml |
| SUFENTANILO | 5 mg/ml | 500 µg | 2 mg/ml |
| BUPIVACAÍNA | 30 mg/ml | 20 mg | 40 mg/ml |
| CLONIDINA | 1000 µg/ml | 600 µg | |
| ZICONOTIDE | 100 µg/ml | 19,2 µg | |

(1) Las dosis iniciales de la administración intratecal continua deben ser la mitad de la dosis de la prueba con medicación basada en opioides

- Efectos secundarios comunes a los demás opiáceos.

Retención urinaria: el mecanismo implicado parece estar relacionado con los receptores opioides mu y delta en la zona sacra medular que producen una inhibición de las fibras parasimpáticas con una marcada relajación del músculo detrusor y un aumento de la capacidad de distensión. La naloxona revierte el cuadro, así como la analgesia.

Náuseas y vómitos postoperatorios: La incidencia global es del 30% siendo dosis dependiente y similar a su administración intravenosa o intramuscular, por ello se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva. El tratamiento con dexametasona y droperidol se ha mostrado efectivo en su prevención, así como las combinaciones de escopolamina, prometacina y ondansetron en su tratamiento.

Prurito: La prevención del prurito inducido por opioides neuroaxiales es compleja y no existe un tratamiento definitivo. La incidencia varía entre 30-100%.

Suele presentarse en cara y tronco y está mediado por un mecanismo desconocido, aunque la modulación del sistema serotoninérgico parece jugar un papel importante. La liberación de histamina no parece estar involucrada y debe existir un mecanismo de central, ya que la utilización de antagonistas como naloxona y naltrexona revierte la clínica. Los antihistamínicos se utilizan con el fin de disminuir el rascado.

Depresión respiratoria: Es la complicación más temida de los opioides espinales y se estima una incidencia entre 0,07-0,49% siendo similar a su administración parenteral (<1%). El principal motivo es la difusión rostral a través del LCR. Es un efecto dosis dependiente. Para su prevención, es necesario mantener un protocolo de vigilancia y personal entrenado en detección. El tiempo de monitorización depende del tipo de opioide utilizado y de si existen factores de riesgo asociado (> 65 años, sedantes, hipnóticos, SAOS)

Estreñimiento: Es un síntoma con frecuencia infradiagnosticado o infravalorado, debido a la variabilidad individual del ritmo intestinal y a la subjetividad del malestar que provoca. Se considera estreñimiento agudo cuando su evolución es menor a 1 semana y crónico cuando es superior a 3 meses. El plexo mioentérico expresa también receptores opioides, esencialmente Mu, que están relacionados con la disminución de la motilidad y la secreción intestinal y el aumento de tono de esfínteres.

Es importante la prevención y tratamiento, dado que todo los opioides, indistintamente de la vía de administración, pueden producir estreñimiento.

- **Asociados a infusión crónica:** edemas MMII (efecto sobre hormona antidiurética o bloqueo simpático), hipogonadismo hipogonadotrófico (trastornos de la lívido e impotencia), hipocortisolismo central, hiperalgesia (mecanismo desconocido, que no mejora con aumento de dosis a diferencia de la tolerancia).

La progresión hacia una línea de tratamiento distinta está indicada si existen efectos secundarios intolerables a dosis terapéuticas de morfina, una analgesia insuficiente a pesar de una escalada a dosis máximas (15-20 mg/día) y sobre todo si el dolor presenta un componente neuropático, donde debe valorarse la asociación y tratamientos de segunda línea.

BUPIVACAÍNA

Farmacología Y Mecanismo De Acción Intratecal

Es un anestésico local tipo amida con elevada liposolubilidad, que se usa en infusión intratecal fuera de indicación.

Actúa interrumpiendo la transmisión neuronal mediante el bloqueo de canales de sodio dependientes del voltaje.

Varias propiedades le confieren utilidad en la administración IT:

- Eficacia diferencial a concentraciones bajas que altera el procesamiento sensorial sin afectar la función motora.
- Ausencia de taquiflaxia en pacientes con dolor neuropático o somático
- Potente sinergia con otras dianas analgésicas.

Presenta bloqueo diferencial sensorial y motor que la hace preferible a la mayoría de los otros anestésicos locales.

Cuando se combina con opiáceos en la iniciación de la terapia intratecal, puede ayudar a limitar el aumento de la dosis a largo plazo y disminuir la tolerancia. Las guías de la PACC más recientes han sugerido una concentración máxima de 30 mg/ml, una dosis inicial de 1-4 mg/día y una dosis diaria máxima de 10 mg. En combinación con opioides, es tratamiento de línea 1B tanto en dolor oncológico como no oncológico, nociceptivo o neuropático, y localizado o difuso.

El factor limitante en las infusiones de bupivacaína sería la pérdida sensitivo-motora. Aunque se han documentado dosis de hasta 5 mg/h o 120 mg/día y dosis de bolo de hasta 7 mg en espacio cervical alto, sin apreciarse alteraciones. La localización del extremo del catéter, la dinámica del LCR y la movilidad del paciente podrían jugar un importante papel en esta pérdida.

En estudios con infusión continua en animales, hay datos leves de infiltración celular leptomenígea, no siendo significativa en autopsia de pacientes oncológicos en combinación con morfina.

CLONIDINA

Farmacología y mecanismo de acción intratecal

Es un agonista adrenérgico alfa-2 que inhibe los impulsos nociceptivos en la médula espinal dorsal activando los receptores alfa2 presinápticos y postsinápticos.

También se ha demostrado que inhibe la actividad neuroinmune asociada al dolor neuropático, al inhibir la activación de las células gliales que contribuyen a mantener los estados de dolor mediante la liberación de citocinas proinflamatorias. Podría tener efectos antialodínicos al inhibir la activación de las células de la glía y mediante activación del factor nuclear KB y la p38 (MAP quinasa), inhibiendo así la producción de citoquinas proinflamatorias.

No se recomienda el uso de clonidina como agente único intratecal para dolor crónico, pero sí en combinación con opiáceos, ziconotide o anestésicos locales. La clonidina puede potenciar el efecto de los opiáceos mediante una relación sinérgica.

Muestra gran variedad de dosis diarias, aunque el rango habitual es de 200-600 μ /día. Debe iniciarse titulación lenta con 50-100 μ /día, y ascender la dosis de forma gradual (10 μ /día), evaluando respuesta del paciente y efectos adversos.

Las guías de la PACC sugieren el uso de clonidina en línea 2 asociado a opioides y/o bupivacaína en dolor oncológico y no oncológico tanto localizado como difuso, este último en línea 3.

La analgesia es dosis dependiente cuando se administra en el espacio intradural, y en algunos casos los efectos secundarios asociados pueden limitar su uso.

Los más frecuentes incluyen bradicardia, confusión, mareos, sequedad de boca, hipotensión, náuseas, sedación, depresión, terrores nocturnos e insomnio.

Los efectos cardiovasculares son más frecuentes con una dosis baja y se estabilizan a medida que aumenta progresivamente la dosis. Un motivo de preocupación es la interrupción abrupta que puede producir hipertensión de rebote, a tener en cuenta cuando se usa en combinación en infusión IT.

Tabla III. Recomendaciones de la PACC sobre el tratamiento con clonidina intratecal

| Ideas | Niveles de evidencia | Fuerza de la recomendación | Fuerza del consenso |
|--|----------------------|----------------------------|---------------------|
| Clonidina en pacientes con SDRC disminuye las puntuaciones de dolor a lo largo del tiempo, así como la alodinia, la hiperalgesia y la presión arterial media | I | A | Fuerte |
| Clonidina aumenta la duración de la analgesia y disminuye el uso de morfina en el postoperatorio agudo | II-2 | B | Fuerte |
| Clonidina puede precipitar hipotensión en pacientes con hipertensión basal | II-3 | B | Fuerte |
| La concentración de ziconotide disminuye a lo largo del tiempo cuando se mezcla con clonidina | II-3 | B | Fuerte |

Bibliografía

1. Mugabure B, Marín M, Lausen D, Franco ML. Intrathecal drug administration for chronic pain: a practical therapeutic approach. *MPJ*.2021;1:21-35
2. Mugabure B. Key factors governing spinal cord opioid bioavailability in the management of acute pain. DOI: .20986/resed.2019.3737/2019
3. Monteagudo L, Martínez A. Opioides intratecales, ¿cual, cuando, cuanto y cómo? *Revista Electrónica de PortalesMédico.com*. Vol.XVI; nº1
4. Wang Jk, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intratecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979;50:149-51
5. Behar M, Mangora F, Olshwang D. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*. 1979;1:1357-8
6. Schuchard M, Krames ES, Lanning RM. Intraspinal analgesia for nonmalignant pain: A retrospective analysis for efficacy, safety, and feasibility in 50 patients. *Neuromodulation*. 1998;1:46-56
7. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Physiology and clinical pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12:33-45
8. GRUPO ESPAÑOL DE NEUROMODULACION (SGNM): GUIA PRACTICA DE INFUSION ESPINAL
9. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*.2009;64:643-651.
10. Jaime Escobar D. Opioides intratecales para el manejo del dolor agudo postquirúrgico. *Rev Chil Anest*. 2011;40:283-291
11. Meylan N. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2009;102:156-167
12. Deer TR. A prospective analysis of intrathecal granuloma in chronic pain patients: A review of the literature and report of a surveillance study. *Pain Physicisn*. 2004;7(2):225-8.
13. Mugabure B. Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2016. Doi: 10.20986/resed.2016.3541/2016

7.

Ziconotida intratecal

Dr. Rafael Gálvez Mateos

U Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Prof Titular Universidad de Granada (UGR)



7



Introducción general

Ziconotida es un fármaco de gran potencia analgésica usado por vía IT, en pacientes con dolor intenso refractario. Está indicado, sobre todo, en pacientes donde previamente han fracasado o no toleran los opioides, o pacientes que desde el principio han rechazado el uso de opioides.

Farmacología

Ziconotida es un potente analgésico no opioide, sintetizado de un conopéptido de 25 aminoácidos MVIIA, originalmente aislado del veneno de un caracol marino denominado *Conus magus*, cuya administración con fines analgésicos se realiza exclusivamente por vía subaracnoidea. La falta de eficacia analgésica por otras vías, incluida la parenteral se debe a su dificultad en atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

Absorción: Después de la administración IT durante 1 hora (1 – 10 µg), los valores de la exposición acumulada (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como de la exposición máxima (C_{máx}; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) fueron variables y dependientes de la dosis. Las concentraciones plasmáticas después de la perfusión IT (\leq 21,6 µg/día) continua (\geq 48 h) parecen ser relativamente bajas y habitualmente indetectables. No se ha observado acumulación de ziconotida en plasma después de la administración IT a largo plazo (hasta 9 meses).

Distribución: La mediana del volumen de distribución de ziconotida en LCR (V_d; 99 ml) se sitúa entre el volumen de LCR en la médula espinal (unos 75 ml) y el volumen de LCR total (unos 130 ml). Parece que ziconotida se distribuye principalmente en el LCR hasta el paso a la circulación general. Una vez que llega a ella, parece que experimenta una distribución más extensa, según el volumen de distribución plasmática de unos 30 l y solo presenta una UPP del 53 %.

Biotransformación: Ziconotida no parece que experimente un metabolismo apreciable en el LCR. Después del paso a la circulación general, será degradada a fragmentos peptídicos y a los aminoácidos libres por varias peptidasas presentes en la mayor parte de los órganos. Los aminoácidos libres serán metabolizados o utilizados como sustratos para procesos de biosíntesis. Debido a la amplia distribución de estas peptidasas, no se espera que la insuficiencia hepática o renal afecte a la eliminación general de ziconotida. Los productos de su degradación tienen una afinidad por los CCN varios órdenes de magnitud inferior que ziconotida, por lo que es poco probable que tengan una actividad biológica significativa.

Eliminación: El CI medio de ziconotida (0,38 ml/min) se aproxima a la velocidad de recambio en LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Por ello, parece que ziconotida se elimina principalmente del LCR (t_{1/2} medio = 4,6 h) a través de las vellosidades aracnoideas, con el paso posterior a la circulación general. La semivida de eliminación plasmática media (t_{1/2}) es de 1,3 horas. Ziconotida es filtrado por los glomérulos renales, aunque solo se recuperan en orina humana cantidades mínimas de ella (< 1 %) después de la perfusión intravenosa.

Las características y diferencias farmacológicas generales, farmacocinéticas y farmacodinámicas entre la morfina y ziconotida espinal se reflejan en la tabla I.

- Unica presentación y concentración 100 microg/ml
- Estabilidad garantizada por periodo de dos meses

| Tabla I. Diferencias farmacológicas entre morfina y ziconotida para infusión espinal | |
|--|---|
| MORFINA | ZICONOTIDA |
| Derivado de la planta Papaver Somniferum | Conotoxina de caracol marino conus magus |
| Alcaloide fenantreno | Péptido |
| Sustancia hidrófila | Sustancia hidrófila |
| Unión a proteínas plasmáticas: 40%-50% | Unión a proteínas plasmáticas: 53% |
| Vida media en LCR: 2.9-6.5 horas | Vida media en LCR: 6-12 horas |
| Metabolismo: hepático 90% | Metabolismo: proteasas en sangre 99% |
| Eliminación: renal 90% | Eliminación: <1% renal y 99% metabolizado |
| Presentación de 10 20 y 40 mg/ml, para la infusión espinal | Presentación única de 100 µg/ml |
| Estabilidad en bomba 90 días (monoterapia) | Estabilidad máxima 60 días (monoterapia) |

Mecanismo de acción

Completamente distinto al de los opioides. Se relaciona con el bloqueo selectivo de los canales de calcio presinápticos tipo N sensibles, presentes en las fibras A delta y C del cuerno dorsal de la médula espinal, inhibiéndose así la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el glutamato y la sustancia P, de alta implicación en la transmisión nerviosa del dolor al cerebro. Fue aprobado para tratamiento del dolor crónico refractario por la FDA en el año 2004 y por la EMA en el 2005, siendo el único analgésico no opioide aprobado para su administración IT.

Las diferencias clínicas entre los mecanismos de acción de morfina y ziconotida se exponen en la Tabla II.

| Tabla II. Diferencias clínicas y de los mecanismos de acción entre morfina y ziconotida para infusión espinal. | |
|--|--|
| MORFINA | ZICONOTIDA |
| Año aprobación intratecal 1980 | Año aprobación intratecal 2005 |
| Mec acción: receptores opioides a nivel del SNC (todo el neuroeje) | Mec acción: bloqueo receptores Ca ⁺⁺ tipo N voltaje sensibles específicos a nivel medular |
| Antagonista reversor: naloxona | Antagonista reversor: no conocido |
| Tolerancia intratecal : reducida | Tolerancia intratecal: muy reducida |
| Adicción: es posible | Adicción: no es posible |
| Alteraciones endocrinas: posibles a largo plazo | Alteraciones endocrinas: descartadas |
| Estreñimiento: frecuente | Estreñimiento: raro |
| Síndrome de abstinencia: frecuente tras retirada brusca | Síndrome de abstinencia: no aparece tras retirada brusca |
| Alteraciones psiquiátricas: no aparecen | Alteraciones psiquiátricas: posibles |

Bibliografía

1. J.E. Pope, T.R. Deer, K. Amirdelfan, W.P. McRoberts and N. Azeem. The Pharmacology of Spinal Opioids and Ziconotide for the Treatment of Non-Cancer Pain. *Current Neuropharmacology*, 2017, 15, 206-216.
2. Dupouiron D, Richard H, Chabert-Desnot V, Devys C, Leynia P, Boisdron-Celle M. In vitro stability of low-concentration ziconotide alone or in admixtures in intrathecal pumps. *Neuromodulation*. 2014;17(5):472-82. DOI: 10.1111/ner.12142.
3. Deer TR, Pope JE, Hayek SM et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation* 2017; 20: 96–132.
4. British Pain Society. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. London. 2018. link: www.britishpainsociety.org
5. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal Therapy for Chronic Pain: A Review of Morphine and Ziconotide as Firstline Options. *Pain Med*. 2019 Apr 01;20(4):784-798
6. Borja Mugabure Bujedo, Miguel Marín Paredes, Deiene Lasuen Aguirre, María Luisa Franco Gay. Enfoque terapéutico práctico sobre la administración de fármacos intratecales para el dolor crónico. Revisión narrativa. *MPJ* 2021;1:21-35.

8.

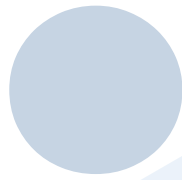
Combinaciones de fármacos

Dra. Patricia Lloreda Herradón

Unidad de Dolor. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid.



8.



1. Consideraciones específicas

Las mezclas de fármacos en analgesia IT se recomiendan para el tratamiento IT del dolor crónico refractario, a partir de la segunda línea de tratamiento. Las combinaciones de fármacos están recomendadas en los documentos de consenso internacionales, si bien existen pocos datos publicados sobre su estabilidad y seguridad.

Sus **ventajas** principales son:

- Un efecto sinérgico derivado de los diferentes mecanismos de acción
- Una reducción de las dosis administradas y, por lo tanto, también de los efectos adversos
- No desarrollo de tolerancia cruzada, debido a ello se atenúa el desarrollo de tolerancia asociada a las dosis equipotentes de cada uno de los fármacos cuando estos se administran solos

Desventajas:

- Solo es posible hacerlo a través de dispositivos implantados, de alto coste y con seguimiento en unidades de dolor especializadas
- Existe una falta de datos, tanto de seguridad como de eficacia, ya que solo hay dos fármacos autorizados para su uso IT; la morfina y el ziconotide

2. Elaboración de las mezclas

Las mezclas de fármacos para su administración IT tienen que ser preparadas de una forma que asegure su esterilidad y su estabilidad.

Existe la tendencia a aumentar la concentración de estas combinaciones con la idea de espaciar los rellenos de los dispositivos implantados, esto puede conllevar a la inestabilidad físico-química de estas combinaciones de fármacos y, al mismo tiempo, favorecer la aparición de granulomas en la punta del catéter.

Las combinaciones de fármacos IT presentan particularidades especiales:

- No se pueden usar en ellas ni conservantes, antioxidantes o solubilizantes. Es necesario tener siempre presente que estos fármacos no autorizados para su uso IT pueden contener componentes que produzcan neurotoxicidad.
- Los buffer deben ser compatibles con el dispositivo. Por ejemplo, los buffer tipo acetato son incompatibles con los materiales del dispositivo Synchronomed.

- Deben tener un pH entre 4-8 para ser compatibles con la solubilidad de la mezcla y con el material del dispositivo implantado.
- Deben ser isotónicas con el LCR, aproximadamente 281 mOsm/l. El uso de agua o suero fisiológico dependerá de la velocidad de infusión. A bajas velocidades, 1 ml/día, el LCR puede compensar las diferencias de isotonicidad. En caso de mezclas de componentes altamente concentrados, el agua puede ser el diluyente adecuado.
- Se debe garantizar la solubilidad de los fármacos y comprobar la estabilidad físico-química a temperatura corporal. A mayor concentración, menor solubilidad, además esta decrece de forma impredecible cuando se combinan varios medicamentos a altas concentraciones. No existen muchos estudios a largo plazo, en dispositivos de 40 ml y a temperatura corporal.
- Se debe garantizar su esterilidad. Existen 2 documentos fundamentales para ello: guía clínica de la ASHP: Guidelines of Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products del año 2000, y un documento de la United States Pharmacopeia (USP): Chapter 797 “Pharmaceutical Compounding-sterile preparations”. Ambos documentos hacen referencia a preparados estériles con una clasificación de éstos en función de su riesgo de contaminación y después describen la metodología y los requerimientos para su elaboración.

Tabla I. Presentaciones disponibles de fármacos analgésicos para uso por vía intratecal. Concentración y dosis diaria máxima recomendada por esta vía

| FÁRMACO | PRESENTACIONES COMERCIALIZADAS | CONCENTRACIÓN MÁXIMA | DOSIS MÁXIMA DIARIA |
|-------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
| MORFINA HCL | 1, 10, 20, 40 | 20 mg/ml | 15 mg |
| FENTANILO | 50 µg/ml | 2 mg/ml | ¿ |
| ZICONOTIDE | 100 µg/ml | 100 µg/ml | 19,2 µg/ml |
| CLONIDINA | 100, 150 µg/ml | 2 mg/ml | 1 mg/ml |
| BUPIVACAÍNA | 2,5, 5, 7,5 mg/ml | 40 mg/ml | 30 mg |

3. Mezclas recomendadas

La morfina es el fármaco de elección para su administración IT por la experiencia clínica acumulada y por los datos que avalan su seguridad y eficacia.

La elección de los fármacos estará en función de:

- primera línea: amplia experiencia clínica y datos disponibles tanto clínicos como preclínicos que avalan la seguridad y eficacia de su administración durante períodos prolongados de tiempo. Son los fármacos de elección.
- segunda línea: fármacos con un número limitado de ensayos clínicos, pero con una amplia experiencia clínica.
- tercera línea: datos científicos y experiencia clínica limitada, aunque con base científica demostrada.
- cuarta línea: pocos datos preclínicos y limitada experiencia clínica. La utilización de estos agentes debe realizarse con precaución.
- quinta línea: reservada para un grupo muy reducido de pacientes con dolor intratable y situación clínica extrema, dada su escasa evidencia y experiencia clínica y de datos preclínicos suficientes.

Tabla II. Algoritmo de terapia intratecal

| | |
|---------------------------------|---|
| PRIMERA LÍNEA | Morfina, Hidromorfona (1), Ziconotide |
| SEGUNDA LÍNEA | Fentanilo Morfina/Hidromorfona ⁽¹⁾ + Ziconotide Morfina/Hidromorfona ⁽¹⁾ + Ziconotide Morfina/Hidromorfona + Bupivacaína/Clonidina |
| TERCERA LÍNEA | Clonidina Morfina/Hidromorfona (1)/Fentanilo + Bupivacaína y/o Clonidina + Ziconotide |
| CUARTA LÍNEA | Sufentanilo ⁽¹⁾ Sufentanilo (1) + Bupivacaína y/o Clonidina + Ziconotide |
| QUINTA LÍNEA | Ropivacaína, Buprenorfina, Midazolam, Meperidina, Ketorolaco |
| SEXTA LÍNEA | Agentes experimentales, Gabapentina, Octreótide, Neostigmina, Adenosina |
| (1) No comercializado en España | |

Morfina y ziconotide.

Indicación IT aprobada de ambos fármacos, su uso está indicado como monoterapia de primera línea, si bien, cuando la respuesta analgésica es insuficiente, puede usarse como segunda línea de tratamiento de forma combinada.

El ziconotide es un fármaco muy inestable, ya que se oxida muy fácilmente, por lo que su estabilidad se reduce drásticamente en mezclas con morfina, sobre todo en concentraciones altas, debido a ello se recomienda utilizar una concentración de 25 mcg/ml de ziconotida, lo que permite una estabilidad máxima de 60 días.

Morfina y bupivacaína

La evidencia clínica de esta mezcla es escasa, recomendándose como segunda línea de tratamiento.

La bupivacaína añadida a dosis bajas, mejora la analgesia y reduce la tolerancia a la morfina. Se conoce la estabilidad de la bupivacaína (7,5 mg/ml), que es superior a 12 semanas. Existen 2 artículos que evalúan la mezcla ternaria de morfina, bupivacaína y clonidina. El primero concluye que la concentración de los fármacos permanece superior al 96% a temperatura ambiente durante 90 días para una mezcla de morfina clorhidrato 6,7 mg/ml, bupivacaína 3 mg/ml y clonidina 30 µg/ml. El segundo estudio utiliza el dispositivo Syncromed sometido a 37° y encuentra también que la concentración de los fármacos respecto a la inicial es superior al 96% durante 90 días para una mezcla de morfina sulfato 50 mg/ml, bupivacaína 25 mg/ml y clonidina 2 mg/ml.

Morfina y clonidina

La analgesia se produce por interacción con receptores alfa-2 adrenérgicos. Hay datos que evidencian que la morfina actúa a nivel presináptico y la clonidina lo hace postsinápticamente, produciendo una analgesia profunda dosis-dependiente similar a los opioides, pero sin los efectos secundarios de estos (depresión respiratoria, náuseas, prurito, retención urinaria).

Está indicada como segunda línea de tratamiento y, aunque la evidencia clínica es superior a la de la mezcla de morfina y bupivacaína, se recomienda su uso después de ésta debido a los efectos hipotensores de la clonidina. Además, la adición de clonidina parece mitigar la formación de granulomas.

Morfina, ziconotide y bupivacaína y/o clonidina

Las mezclas ternarias y cuaternarias se recomiendan en tercera línea de tratamiento, teniendo siempre en cuenta que los estudios de estabilidad para estas combinaciones son muy escasos. El ziconotide es un fármaco limitante de la estabilidad por su facilidad para degradarse.

ESTABILIDAD DE DICHAS MEZCLAS

Los estudios de estabilidad son estudios in vitro, en los que se prepara la mezcla y se rellena un dispositivo que se conserva a 37° para simular las condiciones reales del cuerpo humano.

La determinación de la concentración de los fármacos de la mezcla se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución siendo el periodo de estabilidad aquel en que la concentración se mantiene por encima del 90% de la concentración inicial.

La mayoría de los estudios utilizan concentraciones extremas de los fármacos (muy altas o muy bajas) para favorecer las interacciones entre los fármacos y el material del dispositivo y de esta forma poder detectar incompatibilidades.

INICIATIVA POLIANALGÉSICA

Las Conferencias de Consenso sobre Polianalgnesia (PACC) se iniciaron en 2000 como un intento de buscar respuesta a los vacíos existentes en el área tratamiento del dolor mediante la administración de fármacos por vía IT, revisando todos los datos conocidos sobre la terapia IT. Está integrado por profesionales sanitarios (de reconocido prestigio) relacionados con la terapia IT. Estas Conferencias de Consenso continúan en la actualidad, revisando la bibliografía existente sobre el tratamiento por vía IT y, de esta forma, actualizar las recomendaciones para su utilización.

Su objetivo principal es el desarrollado de algoritmos para determinados aspectos de la administración de fármacos por vía IT con la finalidad de promover una asistencia sanitaria segura y eficaz, basada en la evidencia. Cuando ello no sea posible, se elaboran puntos de consenso basados en la experiencia clínica de sus componentes, con un total de 31 puntos de consenso.

En la última revisión (2017), se busca un enfoque algorítmico individualizado teniendo en cuenta las características específicas de los pacientes que pueden afectar a la terapia IT, como son: diagnóstico y esperanza de vida prevista del paciente, tipo de dolor (nociceptivo, neuropático o mixto), edad, exposición previa a opioides, localización del dolor (difuso, localizado), propiedades fisicoquímicas de liposolubilidad de los fármacos utilizados, farmacocinética y dinámica del flujo del líquido cefalorraquídeo, localización del catéter IT, características de la bomba y el catéter, cinética del fluido infundido por vía IT y el estado psicológico del paciente con dolor crónico.

Se recomienda la monoterapia con morfina o con ziconotide como primera línea de elección de tratamiento en el dolor crónico localizado y difuso de etiologías relacionadas, o no, con el cáncer.

Un punto de consenso hizo hincapié en el uso de ziconotide, a menos que esté contraindicado, como terapia IT de primera línea en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer. Estas recomendaciones están basadas, en el caso de la morfina, en estudios no controlados y prospectivos, y en el caso de la ziconotide, en ensayos controlados aleatorios y estudios de observación prospectivos.

Los datos del análisis provisional del registro PRIZM (Patient Registry of Intrathecal Ziconotide) sugieren una eficacia sostenida cuando se usa ziconotide como primer fármaco, sin embargo, el aumento del número de pacientes y los análisis adicionales de estos datos contribuirán a mejorar nuestro conocimiento y en una mayor comodidad en el uso de los analgésicos IT no opioides. En la actualidad, se siguen necesitando datos para comprender mejor los beneficios y los riesgos asociados con la elección de la medicación IT inicial (es decir, morfina o ziconotide) en diversas poblaciones con dolor crónico.

Como segunda línea se recomienda la asociación con bupivacaína y/o clonidina. Si bien la terapia combinada es una indicación fuera de ficha técnica, es la más utilizada en la práctica clínica actual.

Para la selección de medicación dentro de las recomendaciones es importante tener en cuenta; la edad, el tipo de dolor y la duración prevista de la terapia. La última revisión de la PACC designa línea 1A y 1B basado en la evidencia. Siendo la línea 1A la medicación con nivel de evidencia I (tabla III).

| Tabla III. Paciente oncológico o enf terminal, con dolor neuropático o nociceptivo, difuso o localizado | | |
|---|---|--|
| | Localizado | Difuso |
| LÍNEA 1A | Z o M | Z o M |
| LÍNEA 1B | F M o F+B | H M o H+B |
| LÍNEA 2H | H o H+B H o F o M+C M o H o F+Z | M+C |
| LÍNEA 3 | H o M o F+B+C Z+BB Z+CC H o M o F+B+Z S | H o M o F+B+C Z o Z o H o M o F+B+Z |
| LÍNEA 4 | S+Z S+B BC S+C B+C+Z B+C | S+Z BC S+B S+C B+C+Z B+C |
| LÍNEA 5 | S+B+C | |

Z: ziconotide
M: morfina
H: hidromorfona
F: fentanilo
B: bupivacaína
BC: baclofeno
S: sufenanilo

| Paciente no oncológico con dolor neuropático o nociceptivo difuso o localizado | | |
|--|---|--|
| | Localizado | Difuso |
| LÍNEA 1A | Z M | M Z (1ª opción si no psicosis) |
| LÍNEA 1B | F F+B | H M o H+B |
| LÍNEA 2H | F+C H o M+B F+B+C B | M+C |
| LÍNEA 3 | H o M o F+B+C Z+BB Z+CC H o M o F+B+Z S | H o M+C F+B Z+B |
| LÍNEA 4 | S+B o C B B+C+Z | H o M+B+C F+B S+B Z+C o B o ambos |
| LÍNEA 5 | S+B o C S+Z | F o S+B S+Z BC |

Z: ziconotide
 M: morfina
 H: hidromorfona
 F: fentanilo
 B: bupivacaína
 BC: baclofeno
 S: sufenanilo

Bibliografía

1. Mínguez A. Fármacos utilizados en infusión espinal. En: Cerdá-Olmedo G, Franco-Gay ML, Insausti J et al (editores). SGNM: Guía práctica de infusión espinal. Valencia: Spanish Group of neuromodulation; 2006. p. 40-52.
2. Ortega-García MP, Mínguez-Martí A, López Alarcon MD, de Andrés-Ibáñez J, García-López M. Formulación de mezclas intratecales para el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19(4):217-224
3. Shields DE, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with morphine or hydromorphone during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation*. 2005;8(4):254-63
4. Deer TR, Pope Je, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Med*. 2019;20(4):784-98. DOI:10.1093/pm/pny132
5. Hildebrand KR, Elsberry DE, Deer TR, Stability, compatibility and safety of intrathecal bupivacaine administered via an implantable delivery system. *Clin J Pain*. 2001;17:239-44
6. Wulf H, Gleim M, Mignat C. The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9:308-11.
7. Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulphate, bupivacaine hydrochloride and clonidina hydrochloride in an implantable infusión system. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:603-11
8. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buschser E, Eldabe S, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation*. 2017;20(2):96-132. DOI: 10.1111/ner.12538
9. Mugabure B, Marín M, Lausen D, Franco ML. Intrathecal drug administration for chronic pain: a practical therapeutic approach. *MPJ*. 2021;1:21-35
10. Deer T, Rauck RL, Kim P, et al. Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Interim analysis of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM). *Pain Pract*. 2018 Feb;18(2):230-238. Doi:10/1111/papr.12599
11. McDowell GC, Saulino MF, Wallace M, Grigsby EJ, Rauck RL, Kim P, Vanhove GF, Ryan R, Huang IZ, Deer T. Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Final Results of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide (PRIZM). *Pain Med*. 2020 Nov 1;21(11):2925-2938. Doi:10.1093/pm/pnaa115

9.

Sistemas implantables de liberación de fármacos

Dr. Francisco Javier Palma Pérez
Unidad de Dolor. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.



9



Introducción

La Biotecnología ha desarrollado sistemas mecánicos que permiten la administración intratecal de fármacos, siendo este uno de los últimos recursos existentes para el tratamiento del dolor crónico oncológico o no oncológico y de la espasticidad.

En 1935 el neurocirujano G. Love propuso acceder al espacio intradural de una forma continua a través de un catéter, comercializándose a principios de los años 80 el primer sistema implantable de infusión IT (Infusaid®, Infusaid, Inc, Nordwood, Mass, USA), y en los 90 el primer sistema implantable y programable (Synchromed®, Medtronic, Minneapolis, MN). En la actualidad, están siendo los avances tecnológicos de la bioingeniería, junto a la búsqueda de nuevas moléculas, los que están aportando perspectivas cada vez más prometedoras en este tipo de tratamiento.

Componentes del sistema

Los sistemas implantables utilizados son complejos, constan de un catéter con el que se accede al espacio IT, un dispositivo de almacenamiento y liberación de fármacos (con o sin batería) y, en el caso de bombas programables, de un dispositivo de programación del sistema por telemetría y un mando para al paciente (en aquellos sistemas que disponen de la posibilidad de dosis autoadministrables).

A. CATÉTERES INTRATECALES

Los catéteres son de silicona o poliuretano para mayor durabilidad y reducción del índice de acodamiento y roturas, están multiperforados y presentan marcas de longitud, disponen de una guía hidrofílica que facilita su introducción. La punta del catéter es radiopaca y cerrada.

El catéter se coloca generalmente por debajo del cono medular con el fin de evitar complicaciones neurológicas. Con el paso del tiempo, el catéter puede fallar haciendo necesaria una intervención quirúrgica para revisarlo o sustituirlo.

B. SISTEMAS DE INFUSIÓN

Los sistemas se van a distinguir si están completamente implantado o solo lo están en parte.

1. Sistemas de infusión externos

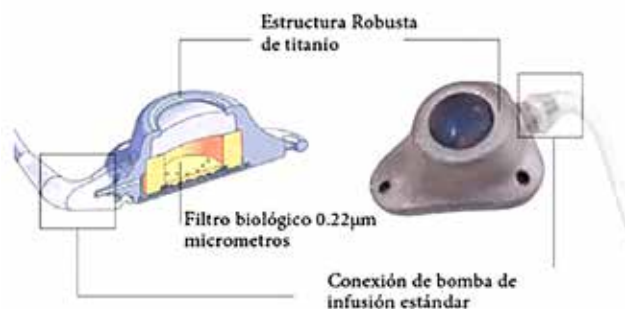
- a) **Sistemas totalmente externos.** El catéter IT está abocado directamente a la piel o “tunelizado”, introduciéndose la medicación desde el exterior a través de un filtro antibacteriano, bien mediante bolos o mediante un sistema de infusión continua (bomba de perfusión ambulatoria). En la actualidad se utiliza casi exclusivamente para fases de pruebas. Deben ser vigilados estrechamente por su alto índice de contaminación o infección.

- b) **Sistemas parcialmente externos.** El catéter se “tuneliza” hasta la parte anterior del abdomen, dónde se conecta a un reservorio implantado bajo el tejido subcutáneo. El reservorio presenta en su parte superior una membrana de silicona, la cual a través de una aguja se conecta una bomba externa que dispensará el fármaco bien mediante una perfusión continua y/o bolos.

La probabilidad de infección es menor que con respecto a los sistemas totalmente externos, pero aún así necesitan un seguimiento continuado.

Los sistemas externos, en general, dificultan la movilidad y autonomía del paciente y están limitados al uso de bombas autorizadas para la infusión IT.

Figura 1. Reservorio Porthales® 400.



2. Sistemas de infusión totalmente implantables

El sistema de infusión está completamente implantado en el abdomen del paciente. La elección de este sistema dependerá tanto de la situación clínica como personal del paciente.

Las limitaciones para el implante de un sistema de infusión, son:

- Dependientes del paciente: la infección local de proximidad o generalizada, enfermedades del paciente que lo contraindiquen (coagulopatías, etc.) y las anatómicas, alteraciones vertebrales que lo impidan, imposibilidad de implantación a menos de 2,5 cm de la piel o por las características del paciente que impida llevar una bomba de ese tamaño y peso. Debe estar alejada al menos 3 cm de rebordes óseos y en zonas que no sufran presión (cinturones), además los sistemas programables se colocarán como mínimo a 20 cm de otro dispositivo programable y en una zona accesible al paciente.
- Los fármacos y formulaciones que se utilicen tienen que estar libres de conservantes, antimicrobianos o antioxidantes, con pH superior a 3 y exentos de productos de degradación que puedan afectar al sistema o precipitar. La solución será estéril y libre de partículas.

- **Coste/Beneficio:** el tratamiento IT es costoso, necesitando muchos recursos personales y materiales, pero a pesar de ello, los estudios de eficiencia de estos sistemas aconsejan su uso en cuadros de dolor no oncológico crónicos, espasticidad y en dolor oncológico con expectativas de vida superior a 3-6 meses, cumpliendo los criterios anteriormente descritos. Estos dispositivos de infusión tienen que ser programados, recargados y revisados, y en el caso de aquellos que disponen de batería de litio, deben ser cambiados una vez cumplido el tiempo de obsolescencia.

C. OTROS DISPOSITIVOS

- A. Programadores.** Deben ser manejados exclusivamente por los profesionales sanitarios, conectándose mediante telemetría con la bomba del paciente para realizar cambios en la programación y en los fármacos administrados, actualizando el sistema tras el rellenado y comprobando su estado.
- B. Mando del paciente.** Permiten al paciente autoadministrarse bolos de medicación programados previamente. Medtronic ha desarrollado el gestor de terapia personal (myPTM®).

TIPOS DE PROGRAMACIÓN

La administración de fármacos IT dependerá del sistema implantado y la estrategia terapéutica prevista. Los programas a aplicar van desde el más simple de flujo continuo, hasta sistemas complejos de programación (multiprogramación), adaptados a las necesidades, con posibilidad de poder intervenir el paciente mediante la autoadministración de bolos.

A. Sistemas de Flujo Fijo

El flujo fijo consiste en la administración continua e ininterrumpida del fármaco o fármacos mediante el aporte desde una bomba externa o interna, según el tipo de sistema utilizado.

Las bombas de flujo fijo poseen un volumen de almacenamiento variable, según el modelo, y requerirán ser rellenadas teniendo en cuenta el volumen del depósito y el ritmo de perfusión. Cualquier cambio en la terapia requiere un nuevo relleno y un cambio de la concentración. Está especialmente indicada en pacientes con requerimientos estables y conocidos de medicación, ya que conlleva un menor coste.

Son sistemas sin baterías, por lo que no necesitan ser recambiadas por agotamiento.

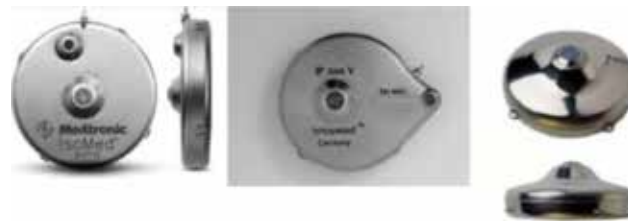
- a. *Las bombas externas* tienen la limitación de poder administrar perfusiones bajas de fármacos.
- b. *Las bombas implantadas* pueden funcionar con gas propulsor o sin él. Son de titanio con un puerto de llenado de silicona.

- **Bombas de Flujo Fijo con gas.** (Isomed®, Codman® 3000, Tricumed®). El gas propelente es calentado por la temperatura corporal del paciente, este emite una presión constante sobre el depósito de la medicación liberándolo a través de un conducto que presenta una limitación del flujo limitación de flujo, hasta el catéter.

Estas bombas constan de un depósito para la medicación, una cámara de presión del gas, un filtro antibacteriano, un puerto de silicona de acceso al depósito de medicación para ser rellenado y de un puerto de acceso directo al catéter independiente y lateral (válvula de seguridad)

Los flujos disponibles están prefijados por el fabricante, pero estos pueden verse alterados por una serie de factores que afectan tanto al gas como al paciente (presión arterial, temperatura), también al medio que le rodea y al sistema (oclusión) y a la medicación administrada (viscosidad).

Figura 2. Bombas Isomed®, Tricumed® y Codman® 3000. Flujo Fijo



- **Bombas de flujo fijo libre de gas.** (AccuRx®). La energía de salida es originada por un diafragma polimérico que ejerce la presión sobre el depósito de fármacos, con una mayor precisión y menor influencia de factores externos que los impulsados por gas. Posee también dos puertos (uno de entrada al depósito y otro al catéter).

Figura 3. Bomba AccuRx®.



B. Sistemas Programables

Las bombas programables son sistemas automáticos alimentados por una batería de litio que permiten variaciones en la administración de fármacos; además de un flujo fijo preestablecido, pueden ofrecer posibilidades de cambios en la velocidad de infusión de fármacos así como una intervención activa del paciente mediante la administración de dosis, previamente delimitados por el médico responsable. Los volúmenes de almacenamiento del fármaco varían según el modelo.

Inconvenientes:

- El coste de estos sistemas es superior, por lo que la indicación debe ser más exhaustiva.
- El sistema tiene que ser recambiado obligatoriamente cuando la batería de litio se agota así como cuando se agote el número de punciones permitidas del puerto de silicona consideradas seguras por indicaciones del fabricante.

Modelos y programaciones:

- *Synchromed II®* (Medtronic). La primera bomba programable *Synchromed EL®*; es peristáltica alimentada por una batería de litio, controlando la cantidad de fármaco administrado por la propulsión del gas sobre el fuelle metálico que almacena el fármaco. Ofrece la posibilidad de administrar flujos discontinuos complejos asociados con bolos simples o bolos múltiples a demanda.

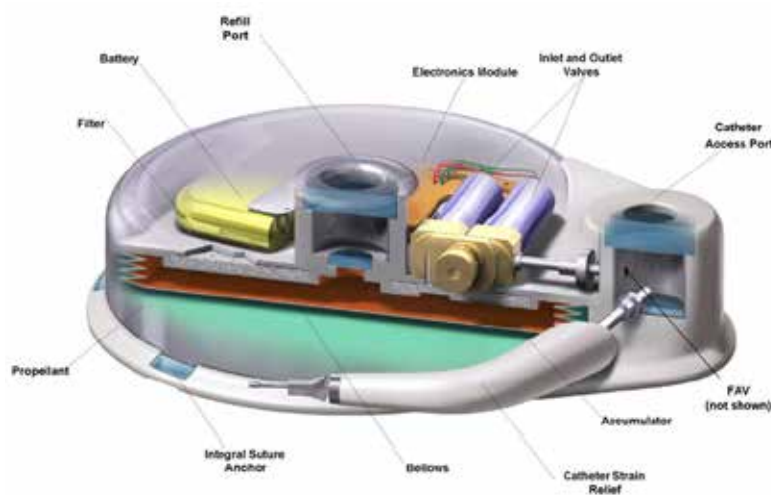
Synchromed II® dispone de terapias personalizadas manejadas por el propio paciente, pudiendo configurarse hasta 13 secuencias diarias distintas en velocidad y tiempo. Incluso dos patrones distintos para distintos días. Almacena datos tanto del paciente como de la medicación, con un sistema de alarmas de seguridad y de perfusión de mantenimiento que impide la aparición de complicaciones y de daño a la bomba.

Figura 4. *Synchromed II®*



- Prometra®.** Bomba no peristáltica, alimentada por batería de litio. Presenta un sistema de válvula cerrada que infunde la medicación por la presión positiva sobre el depósito metálico abriendo la válvula de entrada, llenando el depósito de dosificación permitiendo su paso a través de la válvula de salida. Con menores fluctuaciones por la temperatura y la presión que las bombas peristálticas, incluyendo una válvula de seguridad patentada activada por flujo (FA®, *Flow Activated Safety Valve*), que interrumpirá el flujo del fármaco al paciente en caso de que se presente un caudal elevado (RMN). La bomba Prometra II® permite además de un flujo continuo fijo; el uso de combinaciones de flujos diarios, flujos periódicos (bolos programados y repetidos con un flujo continuo basal) con bolos autoadministrables a demanda.

Figura 5. Prometra II®



- Medstream® (Codman).** Bomba con un sistema de fuelles con actuador cerámico (*sistema ceramic drive*) que disminuyen los engranajes y las piezas.

Figura 6. Medstream®.



RELLENO DE BOMBAS

El depósito de medicación de los distintos sistemas es limitado, dependiendo de las características del sistema. Este volumen y los requerimientos del propio paciente, determinarán el tiempo de agotamiento del fármaco.

El relleno de las bombas implantables se realiza a través del septo de silicona, este puede ser localizado percutáneamente mediante un set que proporciona el fabricante o bien mediante ecografía, esta técnica es cómoda y fiable para el paciente y, poco a poco, terminará por instaurarse. Para su relleno se debe usar la *aguja Huber* especialmente diseñada para no lesionar la silicona y arrastrar partículas.

Además, los sistemas de relleno disponen de una segunda aguja (diferenciada de la de relleno) con la que se puede acceder directamente al puerto que conecta directamente con el catéter permitiendo la administración directa de bolos de medicación, también se puede usar para confirmar la correcta posición del catéter, mediante la inyección de contraste radiológico así como la extracción de LCR para su análisis en caso de sospecha de infección.

PRECAUCIONES PARA EL PACIENTE

Tanto los sistemas de infusión como su programación se pueden ver afectados en distintas circunstancias que deben ser conocidas por los pacientes:

- La altitud puede ocasionar una disminución de la presión atmosférica, lo que ocasiona un incremento en el flujo.
- El aumento de presión atmosférica (buceo, cámaras hiperbáricas), reduce el flujo de la medicación.
- Las altas temperaturas pueden aumentar el flujo de la bomba.
- Los ejercicios extremos que puedan generar un daño sobre el sistema o provocar la variación de su posición.
- Se debe evitar la manipulación externa de los componentes que puedan dañar el sistema.
- Interferencia electromagnética. El funcionamiento del sistema está protegido de las fuentes de energía cotidianas, pero es necesario observar precauciones en aquellas situaciones donde el sistema se ponga en contacto con energías de mayor intensidad (diatermia, cardioversión y desfibriladores, campos electromagnéticos, litotricia, imanes, implantes cocleares, estimuladores de crecimiento óseo, láser, procedimientos psicoterapéuticos, radioterapia, etc.).
- Se deben mantener los imanes a una distancia mínima de 20-25 cm del sistema. Los campos magnéticos de 10 G o menos normalmente no lo afectan.
- Resonancia Magnética Nuclear. Merece una especial consideración, pues estos pacientes pueden requerir su uso para un estudio y, en estos casos, las complicaciones pueden ser muy graves. La compatibilidad y la intensidad será la recomendada por el fabricante y en todos los casos se establecerá una vía de comunicación entre el paciente y los distintos profesionales implicados con el fin de mantener las precauciones y las medidas de seguridad (paro del sistema, vaciado del reservorio de la medicación, comprobación posterior del sistema, etc.). No solo se puede dañar el sistema, sino que también se puede poner en peligro la seguridad del paciente por una administración inadecuada de fármacos, una suspensión prolongada del tratamiento o un sobrecalentamiento del sistema.

BIBLIOGRAFIA

1. Love JG. Continuous subarachnoid drainage for meningitis by means of a ureteral catheter. *JAMA* 1935; 104:1595-7.
2. Rodríguez-López MJ. Estado actual del tratamiento espinal del dolor crónico con morfina mediante bomba de infusión. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2002;9:233-243.
3. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. Prepared on behalf of the British Pain Society in consultation with the Association for Palliative Medicine and the Society of British Neurological Surgeons. August 2008. The British Pain Society 2008.
4. Wilkes D. Programmable intrathecal pumps for the management of chronic pain: recommendations for improved efficiency. *J Pain Res*. 2014;7:571-577.
5. Maeyaert J, Buchser E, Van Buyten JP, Rainov NG, Becker R. Patient-controlled analgesia in intrathecal therapy for chronic pain: safety and effective operation of the model 8831 personal therapy manager with a pre-implanted synchro-med infusion system. *Neuromodulation*. 2003;6(3):133-141.
6. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Lamer TJ, Veizi IE, Erdek M, Wallace MS, Grider JS, Levy RM, Prager J, Rosen SM, Saulino M, Yaksh TL, De Andrés JA, Abejon Gonzalez D, Vesper J, Schu S, Simpson B, Mekhail N. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. *Neuromodulation*. 2017 Feb;20(2):155-176
7. Bomba de infusión intratecal de flujo fijo Tricumed - Cardiva.com. <https://www.cardiva.com/productos/bomba-intratecal-tricumed/>
8. MEDTRONIC SYNCHROMED II 8637 MANUAL DE IMPLANTACIÓN <https://www.manualslib.es/manual/247182/Medtronic-Synchromed-Ii-8637.html#manual>
9. Interaoncology.com <https://interaoncology.com/content-library/Codman-3000-Pump-US//Codman-3000-Pump-IFU.pdf>
10. Bomba programable de infusión intratecal Prometra II - Cardiva.com. <https://www.cardiva.com/productos/bomba-infusion-intratecal-prometra-ii/>
11. MedStream™ Programmable Infusion System. <https://interaoncology.com/content-library/MedStream-Pump-US/MedStream-Pump-IFU-US.pdf>

10.

Procedimientos quirúrgicos

Dra. Deiene Lasuen Aguirre
Unidad de Dolor. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao.



10.



1. Información al paciente y consentimiento informado

Cuando se indica la terapia IT es necesario explicar detenidamente al paciente tanto la técnica de implante del sistema, así como las posibles complicaciones que puedan surgir y las distintas alternativas terapéuticas de las que dispone.

Se debe informar al paciente de las posibles lesiones neurológicas que pueden aparecer durante el implante, como son; la lesión medular, la lesión radicular o un hematoma epidural. Posteriormente, algunos pacientes pueden desarrollar dolor persistente en el territorio del catéter o en el lugar del implante de la bomba. Además, el material implantado puede generar reacciones alérgicas, rechazo al mismo o úlceras de decúbito en el lugar del implante.

Una complicación característica que puede ocurrir a largo plazo es la génesis de una granuloma alrededor de la punta del catéter que puede condicionar un descenso en la eficacia terapéutica del sistema.

El riesgo de infección tras el implante varía entre el 0,8 al 9%, y hay que tenerlo presente fundamentalmente en los pacientes oncológicos inmunodeprimidos.

Los efectos secundarios relacionados con los fármacos son dosis dependientes. Podemos observar desde mareo, confusión, letargo, náuseas y vómitos hasta depresión respiratoria. Hay que destacar por la gravedad que entraña, que la retirada abrupta de baclofeno puede conllevar un cuadro de fracaso multiorgánico y rhabdomiólisis que puede desencadenar la muerte del paciente. Los síntomas que alertan la aparición de este proceso incluyen la fiebre elevada, la alteración del estado mental, un rebote exagerado de la espasticidad y la rigidez.

Estas complicaciones que mencionamos, y que desarrollaremos más extensamente en el capítulo correspondiente, las incluiremos en el consentimiento informado que presentemos al paciente, detallando las complicaciones específicas a las que se expone cada paciente que dependerá de su situación clínica particular.

El consentimiento informado debe incluir los datos de filiación y la firma del paciente. Indicando la fecha de la información y la identificación del profesional que lo emite, acompañado de su firma. Es recomendable dar al paciente una copia del consentimiento y un teléfono de contacto para que pueda volver a leerlo con detenimiento en su domicilio y consultar las dudas que tuviera.

2. Tratamiento preoperatorio

En la valoración preoperatoria previa al implante de la bomba debemos realizar una exploración neurológica exhaustiva.

Las *pruebas de imagen* son esenciales para planificar la inserción de la aguja y la localización del catéter, por lo que realizaremos una Resonancia Magnética Nuclear (RMN). De este modo, podremos objetivar si existe alguna malformación anatómica que dificulte la introducción de la aguja o el ascenso del catéter hasta el lugar indicado.

En los pacientes oncológicos descartaremos la presencia de metástasis cerebrales que condicionen hipertensión intracraneal mediante un TAC cerebral. Se realizará una analítica sanguínea con hematimetría y estudio de coagulación para descartar discrasias sanguíneas.

Valoraremos la *medicación* que toma el paciente para considerar si debemos retirar o sustituir algún fármaco. Si el paciente está anticoagulado o antiagregado deberemos suspender estas medicaciones según el consenso de la European Society of Anaesthesiology and Intensive Care.

Estudiaremos si el paciente toma fármacos que puedan interferir en la cicatrización como el bevacizumab y los esteroides. En caso de implantar la bomba en pacientes con dolor incoercible haremos un análisis de los opiáceos que está requiriendo y planificaremos una estrategia para la rotación farmacológica. De este modo, definiremos la terapia inicial y la pauta a seguir en el cambio de la vía de administración.

Se recomienda realizar una fase test previa al implante definitivo para poder predecir la eficacia y tolerabilidad de la terapia IT. Esta prueba se puede obviar en los pacientes oncológicos dada la esperanza de vida reducida que presentan.

3. Descripción del procedimiento anestésico y quirúrgico

El *material* necesario para realizar el implante incluye: arco de fluoroscopia, equipo de infusión IT con aguja, bomba de infusión, catéter intratecal y catéter de conexión .

Ilustración 1. Aguja Tuohy, cateter, fijador y conexión.



Ilustración 2. Bomba programable.



Ilustración 3. Programador del médico.



Precisaremos del material quirúrgico adecuado, los fármacos elegidos para iniciar la terapia y el programador externo para la bomba.

El *tipo de anestesia* que utilizemos lo decidiremos dependiendo de las características personales de cada paciente. El procedimiento se puede llevar a cabo con anestesia local acompañada de sedación, o bien requerir anestesia general. Esta decisión la tomaremos analizando la tolerancia del paciente a la postura quirúrgica y teniendo en cuenta su situación clínica. El realizar el procedimiento bajo sedación consciente nos ofrece la ventaja de que el paciente puede comunicarse durante el procedimiento. Este hecho minimiza el riesgo de lesión del sistema nervioso central ya que nos permite realizar una monitorización neurológica continua.

La *postura quirúrgica* habitual es el decúbito lateral para que podamos acceder tanto al área espinal como al área abdominal donde implantaremos la bomba. Antes del implante tenemos que decidir el lado y la localización de la bomba.

Realizaremos la profilaxis *antibiótica* con cefazolina administrándola 1 hora antes de realizar la incisión. En los pacientes alérgicos utilizaremos la vancomicina.

4. Tratamiento intraoperatorio

COLOCACIÓN DEL CATÉTER

El paciente se coloca en decúbito supino con el lado donde se va a implantar la bomba hacia arriba. Prepararemos el área estéril y cubriremos el campo quirúrgico con paños estériles.

El arco de escopia es necesario para confirmar el acceso al espacio IT y posicionar adecuadamente el catéter. Iniciaremos el procedimiento bajo visión escópica anterior-posterior, de este modo guiaremos la punción lumbar y visualizaremos el ascenso del catéter y la localización final de la punta del mismo.

Realizaremos una pequeña incisión en la piel hasta llegar a la fascia dorso-lumbar en la columna vertebral. El nivel de acceso de la aguja Tuohy será por debajo de la finalización de la médula espinal (L1 -L2) para evitar dañarla. El acceso paramedial con una ligera angulación de 30° de la aguja disminuye el riesgo de torcedura o rotura del catéter. Cuando objetivemos la salida de flujo de LCR, introduciremos el catéter a través de la aguja Tuohy.

Las directrices del PACC 2017 recomiendan colocar la punta alrededor del dermatoma espinal asociado con la fuente del dolor. Para la administración de baclofeno, el abordaje lumbar es suficiente. Cuando no es precisa una localización metamérica, ubicar el catéter distal a la finalización de la medula espinal evitará el riesgo de compresión medular en caso de la génesis de un granuloma.

| LOCALIZACIÓN DEL DOLOR | CUERPO VERTEBRAL PUNTA CATETER |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Plexo braquial | C3-C5 |
| Brazo | C3-C5 |
| Mama | T1-T2 |
| Pared torácica inferior | T6-T7 |
| Pared abdominal | T6-T7 |
| Pelvis | T9-T12 |
| Pierna | T10 |
| Sacro | Cuerpo vertebral a nivel del cono |

Tras la confirmación fluoroscópica de la posición de la punta del catéter, retiraremos conjuntamente la aguja Tuohy y la guía metálica interior dejando solo el catéter en su lugar. Tras volver a comprobar el flujo de retorno de LCR, insertaremos el catéter en un anclaje y lo aseguraremos con suturas a la fascia dorso-lumbar. Posteriormente, clamparemos el catéter intratecal distal para prevenir la pérdida de LCR mientras realizamos el bolsillo abdominal.

Hay autores que utilizan pegamento de fibrina para sellar el área de inserción del catéter y disminuir de este modo la incidencia de cefalea postpunción dural.

PREPARACIÓN DEL BOLSILLO Y DE LA BOMBA

Habitualmente las bombas se implantan en el cuadrante inferior derecho o izquierdo del abdomen. Tendremos que reconocer la cresta iliaca y el margen costal y planificar la localización del bolsillo abdominal de modo que estas estructuras no contacten con el dispositivo. Dependiendo de las características del paciente podemos también colocar la bomba en la región glútea alta

En el cuadrante inferior derecho o izquierdo del abdomen prepararemos el bolsillo donde va a ir situada la bomba. Realizaremos una incisión aproximada de 8 cm en la capa de grasa subcutánea. Si la profundidad es mayor de 2,5 cm a la piel nos dificultará realizar una telemetría y el rellenado de la bomba será más complicado. En cuanto a la amplitud requerida, si podemos introducir los 4 dedos en el bolsillo subcutáneo, será lo suficientemente grande para introducir la bomba y cerrar la piel sin tensión.

Se realiza una hemostasia cuidadosa para evitar la formación de hematoma, pudiéndose irrigar el bolsillo con una solución antibiótica.

Se conectará el catéter IT al catéter de extensión. Para finalizar, realizaremos la tunelización del catéter desde la región espinal hasta el abdomen. Esta maniobra suele realizarse en dos pasos, para poder hacer llegar el catéter hasta el bolsillo abdominal con comodidad.

Cortaremos el catéter asegurándonos una longitud suficiente que evite la tensión en su recorrido. Se debe tener en cuenta que si la longitud del catéter es demasiado larga, esto puede dar lugar a que se retuerza durante su recorrido.

Prepararemos la bomba con la medicación estéril que vamos a administrar para iniciar el tratamiento, previa aspiración del contenido líquido con la que esta viene rellena de fábrica. Se recomienda realizar esta maniobra al inicio de la cirugía por el tiempo que se requiere para el purgado automático de la misma.

Una vez el sistema este purgado, le conectaremos el catéter y posteriormente introduciremos el sistema en el bolsillo subcutáneo previamente preparado.

Si el paciente presenta una supervivencia reducida, podemos valorar colocar un dispositivo para la administración de medicamentos a través de una punción con aguja (port-a-cath) en vez de una bomba. De este modo, el procedimiento resulta menos complejo y mucho menos costoso aunque el paciente está más expuesto a infecciones.

Para evitar la rotación del sistema se deben suturar los puntos de anclaje de la bomba. Esta maniobra resulte más sencilla si colocamos inicialmente los puntos en el bolsillo, y posteriormente los introducimos a través de los puntos de anclaje.

Tras asegurarnos una hemostasia cuidadosa, cerraremos la incisión por planos.

5. Tratamiento postoperatorio

POSTOPERATORIO INMEDIATO

Tras la intervención se recomienda que el paciente permanezca 24 horas ingresado en el hospital para poder detectar complicaciones postoperatorias.

Se debe realizar una exploración neurológica que valore posibles daños ocasionados durante la colocación del dispositivo. La presencia de cambios sensoriales, tales como; alteraciones sensitivas, déficit motor, hormigueo, hiperestesia o hiperalgesia nos deben hacer sospechar la presencia de una lesión neurológica.

Es necesario evaluar tanto la intensidad del dolor como de la espasticidad, para poder ajustar la dosis de medicación que requiere el paciente. En los pacientes que están recibiendo dosis de opiáceos muy altas, la maniobra del cambio de la vía de administración de ellos, puede ser especialmente compleja. Prestando atención a los síntomas que sugieren una sobredosificación, como son; depresión respiratoria, hipotonía, confusión y sedación excesiva.

PLANIFICACIÓN DEL ALTA MÉDICA:

Una vez hemos descartada la presencia de complicaciones inmediatas y estabilizada la situación clínica del paciente, plantearemos el alta del paciente a su domicilio.

Previamente, el personal de enfermería explicará las instrucciones y el plan de cuidados requerido, así como las recomendaciones al alta.

Se concertará cita de nueva consulta y se instruirá tanto al paciente como a sus familiares en cuáles son los síntomas de alarma y en los pasos a seguir en caso de aparición de ellos. Se deben explicar de forma minuciosa cuáles son los signos locales que orientan sobre la aparición de complicaciones infecciosas así como la necesidad de tomar de temperatura frecuentemente para valorar la presencia de fiebre.

Bibliografía

1. Intrathecal Delivery System. Neal Shah 1, Devang Padalia In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jul 5.
2. Narrative review of intrathecal drug delivery (IDD): indications, devices and potential complications Michele Antonio Capozza, Silvia Triarico, Stefano Mastrangelo, Giorgio Attinà, Palma Maurizi, Antonio Ruggiero *Ann Transl Med* 2021;9(2):186 <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3814>
3. Intrathecal Catheter . Raffaella Di Napoli; Gennaro Esposito; Marco Cascella May 30, 2022.
4. Dupoiron D. Intrathecal therapy for pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Jun;13(2):75-80. – PubMed
5. Nadherny W, Anderson B, Abd-Elsayed A. Perioperative and periprocedural care of patients with intrathecal pump therapy. *Neuromodulation* 2018; DOI: 10.1111/ner.12880. [Epub ahead of print].
6. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *Journal of Pain Research* 2021;14 2139–2164
7. Intrathecal Drug Delivery Systems Survey: Trends in Utilization in Pain Practice Alaa Abd-Sayed¹ , Kenneth Fiala¹ , Jacqueline Weisbein² , Pooja Chopra³ , Christopher Lam⁴ , Hemant Kalia ⁵ , Navdeep Jassal⁶ , Amitabh Gulati⁷ , Dawood Sayed ⁴ , Timothy Deer⁸ *Journal of Pain Research* 2022;15 1305–1314
8. Bleeding Complications in Patients Undergoing Intrathecal Drug Delivery System Implantation Nafisseh S. Warner, MD,*,[†] Markus A. Bendel, MD,*,[†] Matthew A. Warner, MD,*,[‡] Jacob J. Strand, MD,[§] Halena M. Gazelka, MD,*,[†],[§] Bryan C. Hoelzer, MD,*,[†] William D. Mauck, MD,*,[†] Tim J. Lamer, MD,*,[†] Daryl J. Kor, MD,*,[‡] and Susan M. Moeschler, MD*,[†] *Pain Medicine* 2017; 18: 2422–2427 doi: 10.1093/pm/pnw363

11.

Complicaciones de los sistemas de infusión implantables

Dra. M^a Teresa Palomino Jiménez
Unidad del Dolor. Hospital Regional de Málaga.



11.1



Introducción

Los sistemas de infusión implantables consiguen administrar de forma eficaz volúmenes bajos de fármacos cerca de su lugar de acción, disminuyendo la incidencia y gravedad de efectos adversos. Debido al carácter invasivo del implante del sistema y la potencia de la medicación administrada por vía IT, es importante conocer y saber tratar las posibles complicaciones de esta terapia, pues sus consecuencias pueden ser graves y, ocasionalmente, mortales. Las tasas reportadas varían según diferentes publicaciones, pero están alrededor del 10-20% anuales.

Estas complicaciones pueden ser:

1) Complicaciones quirúrgicas

Hemorrágicas: aunque la disección, en la mayoría de los pacientes, del bolsillo donde se aloja la bomba se limita al tejido subcutáneo, puede producirse un sangrado que requiera la revisión quirúrgica del campo para comprobar la hemostasia y la retirada de hematoma en el postoperatorio inmediato.

Este sangrado en el bolsillo puede formar un hematoma, que debe ser retirado para evitar la posterior dehiscencia de las suturas. En el postoperatorio inmediato nos debe hacernos sospechar este incidente la aparición de dolor en la zona y el sangrado continuo de la herida quirúrgica. También es posible la producción de un sangrado en el canal espinal tras la introducción del catéter, dando lugar a la formación de un hematoma epidural.

El mejor tratamiento de estas complicaciones es la prevención, debiéndose utilizar una técnica quirúrgica cuidadosa, poniendo especial atención en una buena hemostasia durante la disección y el cierre quirúrgicos.

El sangrado postoperatorio se puede tratar inicialmente mediante un vendaje compresivo y observación. Si persiste, puede requerir revisión quirúrgica para evacuar el hematoma, irrigando e identificando el origen del sangrado para realizar una hemostasia efectiva.

Si el sangrado continua, es necesario descartar alteraciones de la hemostasia.

Con respecto al manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o antiagregantes, se siguen las mismas recomendaciones que para el bloqueo neuroaxial.

Hematoma epidural: se presentan en el postoperatorio inmediato.

La clínica se caracteriza por; pesadez de piernas, debilidad muscular y dolor en la espalda. También pueden aparecer alteraciones de esfínteres.

Si el paciente ha recibido una anestesia espinal para el implante del sistema, es difícil distinguir los síntomas de un hematoma con lo que se retrasará el diagnóstico, lo cual aumenta la posibilidad de aparición de secuelas neurológicas.

Ante la sospecha de este cuadro, debe realizarse, de forma urgente, una prueba de imagen, que si confirma la presencia de un hematoma, requiere su evacuación quirúrgica inmediata por neurocirugía.

Lesión neurológica: el síntoma más frecuente es la aparición de un dolor intenso unilateral en el posoperatorio inmediato con debilidad motora del miembro, aunque también pueden debutar con paraparesia e incluso paraplejia. Son debidas a lesión directa por la aguja o por el catéter sobre la médula espinal o alguna raíz nerviosa. Si se sospecha, igual que en el caso anterior, es obligatorio la realización de una prueba de imagen.

El riesgo de aparición de este tipo de lesiones aumenta cuando se realiza la punción por encima de L2. Siendo también más frecuente en pacientes intervenidos bajo anestesia general, por ello se recomienda realizar el procedimiento bajo una sedación que permita al paciente la comunicación verbal. En caso de ser necesaria la anestesia general, se recomienda la inserción de la aguja y el catéter inicialmente guiado por rayos X.

Seroma: es una colección de fluido seroso que se acumula en el bolsillo o bajo la piel del lugar de la intervención, impidiendo la curación de la herida quirúrgica. Aparece a los días o semanas después del implante y se manifiesta como una masa enrojecida, fluctuante y molesta para el paciente. No se acompaña de fiebre ni de sudoración nocturna y los valores de laboratorio permanecen normales. A veces se puede observar la salida a través de la herida quirúrgica de un líquido claro. En algunas ocasiones el seroma se localiza justo encima de la bomba lo que dificulta el relleno de la medicación, en estos casos, es necesaria su evacuación antes de proceder al relleno.

Aunque no puede evitarse completamente su aparición, se puede prevenir con una buena técnica quirúrgica: realizando una buena hemostasia, una disección cuidadosa evitando excesivo trauma sobre los tejidos, ajustando adecuadamente el sistema y fijándolo al tejido que lo rodea para evitar la presencia de espacio libre a su alrededor.

Los seromas deben drenarse mediante una técnica estéril y la aplicación de un vendaje compresivo. Si el relleno se puede realizar con normalidad, no hay que revisar el bolsillo, pero en caso contrario, debe revisarse e incluso cambiar la localización de este.

Higroma: es una acumulación de LCR en tejido subcutáneo debido a una fuga de LCR. Se suele situar alrededor de la herida dorsal y se resuelve de forma espontánea en 1-2 semanas. Están relacionados con la fuga de LCR alrededor del punto de entrada del catéter.

Son relativamente frecuentes en pacientes con déficit de proteínas. Se puede intentar evitarlo mediante la fijación del catéter a la fascia supraespinal.

Decúbito: en pacientes delgados, caquéticos o espásticos, la piel puede erosionarse debido al escaso tejido celular subcutáneo existente, llegando a la exposición del sistema al exterior. La erosión sobre la bomba es más frecuente en zonas de fricción o en puntos de mayor presión (caso de espasticidad), por lo que hay que evitar la colocación en ellas. Si llega el caso, debe realizarse una limpieza quirúrgica y la retirada del sistema.

Fuga de LCR: puede aparecer tras la introducción de un catéter IT produciéndose un higroma alrededor del punto de entrada de este, pudiendo llegar hasta la zona del bolsillo donde se aloja el sistema.

No siempre lleva asociada la aparición de una cefalea postpunción. Si esta ocurre, suele ser autolimitada, de corta duración y el tratamiento es inicialmente conservador con abundante hidratación, reposo y cafeína. Si los síntomas persisten, se puede realizar un parche hemático, con cuidado de no dañar el catéter.

Cuanto más se prolongue en el tiempo, hay más probabilidad de que se cronifique la fístula, acumulándose LCR alrededor de la bomba. A veces puede ser difícil de diferenciar de un seroma o un linfocele, puede confirmarse realizando una punción del higroma y analizando el líquido extraído.

En algunos casos se necesitara la realización de varios parches hemáticos e incluso su revisión por neurocirugía.

Existe un mayor riesgo de aparición en: pacientes a los que se han realizado múltiples intentos de punción con aguja de Tuohy, pacientes con incremento de PIC, en recambios de catéter y bomba (debiéndose colocar el catéter a otro nivel) y pacientes en los que el catéter ha migrado o se ha desconectado del sistema, en estos casos encontraremos también síntomas de abstinencia de los fármacos y mal control del dolor.

Puede que a pesar de todas las medidas, persista la fuga de LCR. En este caso, si el control del dolor es aceptable para el paciente, se puede mantener el sistema.

Infección: es el efecto adverso grave más frecuente y potencialmente reducible.

Simplemente por el hecho de ser sistemas implantados, hay riesgo de que se produzca una infección. A esto, hay que sumar que los pacientes candidatos a estos sistemas tienen una serie de patologías que condicionan una disminución de la inmunidad: pacientes oncológicos, con enfermedades autoinmunes, con disfunción endocrina por opioides crónicos, etc.

Las causas pueden ser atribuibles tanto al procedimiento quirúrgico como al rellenado del reservorio, pudiendo ser causados indirectamente por siembra hematológica de un foco a distancia.

La mayoría están causadas por gérmenes gram-positivos, especialmente por *S. aureus* y *S. epidermidis*, aunque se ha visto que tras usar vancomicina en el bolsillo, los patógenos aislados con mayor incidencia fueron por *E. coli* y *P. aeruginosa*. Menos frecuentes son las infecciones por hongos, estreptococos, enterococos y bacterias anaerobias.

Lo más frecuente es la infección en el bolsillo (57-80% según series)

La infección de la herida suele aparecer a las 3-5 semanas del implante y se pueden asociar a dehiscencia de suturas. En contraposición, la inflamación y enrojecimiento que aparecen en 1-2 semanas tras la cirugía suelen ser reacciones inflamatorias sin carácter infeccioso.

Las manifestaciones clínicas de una infección a nivel local son: inflamación, enrojecimiento, fiebre y dolor localizado. Lo más frecuente es que se produzca en el bolsillo donde se aloja la bomba. La infección puede progresar con la aparición de una colección de pus. La infección puede propagarse al SNC a través del catéter y llegar a producir una meningitis. Los signos clásicos de cefalea, rigidez de nuca, vómitos, fiebre y alteración de la conciencia no siempre aparecen. Los casos de *S. aureus* cursan con fiebre elevada a diferencia de los producidos por *S. capitis* que no presentan fiebre.

Ante la sospecha de infección siempre se deben tomar cultivos de la herida y del LCR.

El tratamiento de la infección local se realiza mediante la limpieza de la herida y antibióticos orales, siempre intentando preservar el sistema.

En los casos de infecciones más graves se debe retirar el sistema completo junto con tratamiento antibiótico i.v/oral.

No se indica el empleo de antibióticos a través del sistema porque hay zonas como el bolsillo a las que el antibiótico no llega.

Dentro de las medidas para disminuir la incidencia de las infecciones quirúrgica tenemos: realizar los implantes siempre en quirófano y no en salas de procedimientos, limitar el paso de personas por el quirófano, usar doble guante, minimizar la manipulación de la bomba antes de alojarla en el bolsillo, mantener la esterilidad, una técnica quirúrgica cuidadosa, realizar un buen cierre para evitar seromas y hematomas, insistir al paciente en la importancia de mantener buena higiene,...

No existe consenso sobre el empleo de antibióticos en el postoperatorio, y en general no suelen emplearse.

Otro asunto sobre el que no hay acuerdo es cuando se puede reimplantar el sistema tras superar un cuadro de meningitis. La recomendación es hacerlo a otro nivel con el bolsillo en la pared abdominal contralateral.

La otra causa frecuente de infección es por contaminación durante la recarga de la bomba. Suelen ser de aparición más tardía y pueden ser bien durante la preparación y manipulación de la medicación o por contaminación de la flora cutánea al penetrar la aguja en el puerto de recarga.

2) Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Suelen aparecer a largo plazo. Pueden estar relacionadas con el catéter o por mal funcionamiento de la bomba. En ambos casos se produce un fracaso del tratamiento.

Problemas del catéter:

Representan la mayoría de los problemas mecánicos del tratamiento IT. Se pueden deber a: migración del catéter, laceración, rotura, torcedura, oclusión, punción y desconexión de la bomba.

Su diagnóstico puede ser difícil. Se debe sospechar la presencia de algún problema a este nivel cuando de una forma inexplicada, el paciente presenta un mal control del dolor que no se mejora a pesar de los repetidos aumentos de dosis. También es posible que el paciente presente síntomas de abstinencia sin haber cambiado la dosis del fármaco, o que este no se presente a pesar de una disminución gradual de la dosis.

Para confirmar el diagnóstico habrá que realizar pruebas de imagen, inicialmente una Rx simple o un TAC. Es necesario examinar todo el trayecto del catéter, su entrada en el espacio IT así como localizar la punta del catéter.

Si se ha producido una rotura, migración o desconexión, puede verse fácilmente. Pero si el catéter se ha perforado accidentalmente en alguna recarga o se ha cizallado y presenta microrroturas, estas no se ven. En casos de difícil diagnóstico es posible aspirar LCR a través del puerto de acceso de catéter (CAP) con el objetivo de comprobar su integridad.

Migración del catéter:

La salida del catéter del espacio IT es la complicación más frecuente. Esta puede situarse a nivel subcutáneo o a nivel paraespinal y el síntoma inicial es una pérdida de efectividad de la analgesia. En otras ocasiones puede migrar hasta un agujero de conjunción o una raíz, en cuyo caso el síntoma inicial es un dolor radicular.

El tratamiento consiste en la retirada de este, y la colocación de un nuevo catéter IT. En aquellos casos en los que queda un trozo de catéter en el espacio subaracnoideo, no existe un acuerdo sobre la necesidad de realizar una laminectomía para retirarlo. El riesgo-beneficio parece no indicarlo.

La mejor prevención es hacer una buena fijación a la fascia supraespinosa durante el implante, comprobándose que cuando no se realiza, la incidencia de migraciones es el doble.

Rotura, cizallamiento o perforación:

La rotura y el cizallamiento pueden producirse inadvertidamente durante el implante. Se puede minimizar el riesgo evitando retirar el catéter a través de la aguja de Tuohy, así como introducir la aguja con un ángulo inferior a los 45°.

Dentro del bolsillo es importante colocar el catéter bajo la bomba para protegerlo de posibles perforaciones accidentales en los rellenados, así como para evitar tensiones y angulaciones que pueden producir para roturas.

También es muy Importante conectar bien el catéter al sistema lo que evitará desconexiones.

Granuloma:

Se trata de una masa inflamatoria, sin infección, que aparece en la punta del catéter, la mayoría de las veces después de meses o años de tratamiento IT. Suele presentar una zona central necrótica rodeada de fibrosis y células inflamatorias procedentes del espacio subaracnoideo, con vascularización. Aunque se describen como granulomas, su histología no es fiel a los criterios clásicos de estos.

Su incidencia es menor del 3%. La morfina a altas concentraciones es la causa implicada con más frecuencia en su aparición. Otros factores de riesgo son: altas concentraciones de fármacos IT, dosis diarias altas, opioides IT, bajas tasas de infusión y baja velocidad. La colocación del catéter a nivel torácico también aumenta el riesgo de formación de granuloma, ya que es la zona donde hay menor cantidad de LCR y el flujo de este es más lento.

Los síntomas iniciales son: empeoramiento del dolor o presencia de clínica de abstinencia sin haber modificado la dosis. Al principio, se suele aumentar la dosis diaria, pero la ausencia de respuesta tras aumentos repetidos, debe hacernos sospechar. Si no se diagnóstica puede seguir creciendo e invadir la médula o la cauda equina, provocando sintomatología neurológica en función del nivel afectado. En caso de sospecha siempre se debe realizar una RMN dorso-lumbar con contraste.

El tratamiento es variable según la sintomatología: desde disminuir la dosis de morfina a detenerla, relocalización del catéter por debajo del nivel afecto o sustituir el catéter. Si al retirar el catéter encontramos resistencia importante o dolor intenso se debe dejar.

Problemas de la bomba:

Aunque el número de implantes de sistemas IT es alto, los problemas originados por la bomba en sí no son frecuentes.

La bomba puede estar girada o puede pararse al agotarse la batería,..

Es importante mantener una estrecha vigilancia para asegurarnos del correcto funcionamiento de estos sistemas, ya que las consecuencias pueden ser muy graves.

Bomba girada:

La bomba puede girarse sobre sí misma en el bolsillo, orientando el puerto de carga hacia la pared e impidiendo su recarga. Suele ocurrir en pacientes que adelgazan mucho y la pared abdominal se queda muy laxa. Si ello es posible, se gira y se recarga. En caso contrario o bien que se gire de forma repetida, será necesaria una revisión quirúrgica que fije la bomba a la fascia y retire el tejido graso. En pacientes muy obesos esto no será posible por quedar el sistema muy profundo, con la dificultad consiguiente para la recarga y la lectura por telemetría. En estos casos se puede emplear una bolsa de teflón donde incluir la bomba, y que la fibrosis que crea, la mantenga anclada.

Fallos mecánicos:

Por causas diferentes: agotamiento de la batería, fallo de algún componente mecánico o parada del sistema, que conducen a una interrupción o a una mala administración del fármaco.

Los sistemas de infusión suelen ser compatibles con RMN, pero las programables pueden fallar temporalmente durante una exploración con RMN porque el campo magnético puede abrir las válvulas del sistema, produciendo una descarga inmediata de su contenido, pudiendo causar la muerte del paciente. Para evitarlo, es necesario descargar completamente el sistema, rellenándolo con suero fisiológico y pararlo hasta después de la exploración, momento en que se reprograma y se rellena. Con el resto de los sistemas no hay problema, pueden pararse temporalmente, pero al finalizar la exploración se reinician automáticamente. No obstante, siempre debemos realizar una telemetría para comprobar el correcto funcionamiento.

En caso de terminación de la vida útil de la batería o del mal funcionamiento de la bomba, se debe retirar y recambiar por una nueva.

Errores humanos de programación y recarga:

Se pueden producir en diferentes momentos:

- *es importante introducir correctamente todos los datos* al realizar la primera programación. Se debe informar de la longitud y el diámetro del catéter para realizar correctamente los cálculos, fundamentalmente para los bolos de cebado del sistema. Debemos registrar la concentración de los fármacos infundidos.
- *Recarga fuera del sistema:* en ocasiones el acceso al puerto de carga puede ser dificultoso e inyectar la medicación en el bolsillo alrededor de la bomba o en el espacio subcutáneo. Es una situación muy grave, ya que toda o parte de la medicación que debía ser administrada durante unas semanas, se va a absorber de forma inmediata, dando lugar a un cuadro de sobredosis. En estos casos es necesario vaciar completamente el sistema para comprobar cuál es el volumen total de medicación que se ha depositado fuera del dispositivo. En los casos en los que se produce un cuadro agudo de sobredosis, es necesario monitorizar al paciente, canalizarle una vía venosa y emplear medidas de soporte en función de la clínica que aparezca. El paciente será dado de alta una vez que desaparezcan los efectos de la medicación. Si la cantidad extravasada es pequeña el paciente permanecerá estable.
- *Error en la preparación de la medicación administrada:* es necesario comprobar la preparación de los analgésicos, su concentración y volumen, sobre todo si se combinan fármacos. Por motivos de seguridad, en pacientes ambulatorios los cambios de dosis no deben exceder más allá del 10-15% de la dosis diaria.
- *Error en la programación tras la recarga:* comprobando que los datos tras el relleno de la bomba sean correctos, sobre todo si hemos realizado algún cambio de dosis, o añadido otro fármaco.

Estos procedimientos solo deben ser realizados por personal bien formado, familiarizados con la técnica y que puedan reconocer los síntomas de sobredosis o de falta de eficacia analgésica.

3) Discrepancias del volumen del reservorio

Cualquier diferencia entre el volumen que se extraiga de la bomba con el esperado, debe revisarse. Puede aparecer:

Mayor volumen del esperado:

Si encontramos mayor volumen es porque no se ha infundido la cantidad programada. Habrá que hacer un diagnóstico diferencial entre: fallo del sistema, agotamiento de la batería, parada del sistema, oclusión del catéter, programación a menor ritmo de infusión o aviso de inminente fallo del sistema (antes de agotarse la batería, se infunde más lentamente). Podemos encontrar una disminución de la eficacia analgésica e incluso un cuadro de abstinencia del fármaco.

Hay que tener en cuenta que al recambiar un sistema que no estaba dando la dosis programadas, debe reiniciarse con una menor dosis puesto que el paciente no estaba recibiendo la medicación programada y puede aparecer un problema de sobredosificación. Es necesario titular cuidadosamente.

Menor volumen del esperado:

Puede deberse a una sobreinfusión (fallo de la bomba), un error de programación o por relleno parcialmente fuera de la bomba.

4) Manejo eficaz de las complicaciones

Hemos ido viendo en los apartados anteriores el tratamiento y la prevención de las complicaciones quirúrgicas, las relacionadas con el catéter y con el sistema. Ahora vamos a prestar especial atención a las complicaciones relacionadas con los fármacos: tanto con el cese abrupto de la infusión, como en el caso de una sobredosificación, por su especial gravedad y por la importancia de una actuación rápida.

Sobredosis: Los síntomas van a variar según el fármaco administrado

Sobredosis de opioides: náuseas, tos, hiperalgesia, visión doble, nistagmo, prurito, mioclonías, depresión respiratoria, convulsiones, somnolencia hasta el coma e incluso la muerte si no se trata.

Si aparece somnolencia, disminución del nivel de conciencia,... al poco de realizar la recarga de la bomba, debemos sospechar una carga fuera del reservorio. Se debe extraer todo el contenido posible de la bomba y de su alrededor.

El tratamiento requiere monitorización estrecha, administración de naloxona por vía intravenosa, suplementación con oxígeno y el tratamiento de soporte que se precise.

Sobredosis de baclofeno: aparece hipotonía ascendente, hipotensión arterial, hipotermia, náuseas, vómitos, depresión respiratoria, convulsiones, disminución del nivel de conciencia que puede ir desde la somnolencia hasta el coma. Son efectos graves que requieren medidas de soporte vital y vigilancia estrecha.

Sobredosis de clonidina: hipertensión arterial severa, confusión, pérdida de conocimiento, sudoración profusa, disartria y depresión respiratoria

Igual que en los casos anteriores, pueden requerir soporte vital y monitorización estrecha.

Sobredosis de ziconotide: debido a su estrecha ventana terapéutica, al retraso en el inicio y en el final de su efecto, es relativamente frecuente incluso durante la titulación de la dosis. Los efectos adversos son: mareos, confusión, fallos de memoria, ataxia, alteraciones de la marcha, somnolencia, astenia, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. No requieren tratamiento de soporte vital como en los casos anteriores y sus efectos desaparecen en 1-2 semanas.

Interrupción brusca de la infusión analgésica

Puede provocar efectos adversos graves como consecuencia de la aparición de un cuadro de abstinencia. Es muy importante realizar el diagnóstico lo más rápido posible para evitar retrasos en el inicio del tratamiento. Esto es especialmente importante en el caso del baclofeno, cuya interrupción repentina puede producir incluso la muerte del paciente. Asimismo debemos recordar que el cese de la infusión de ziconotide o de anestésicos locales no produce aparición de abstinencia.

Abstinencia de baclofeno intratecal: al tratarse de un derivado del GABA, neurotransmisor inhibitorio, su retirada abrupta conduce a una excitación neuronal. Los síntomas típicos empiezan a las 24-48 horas del cese de la infusión: cambios de estado mental apareciendo confusión, obnubilación, alucinaciones, fiebre, sudoración excesiva, empeoramiento de la espasticidad y en los casos más severos se puede presentar hipertermia, rabdomiólisis por contracciones musculares severas, insuficiencia renal, CID y fallo multiorgánico que puede conducir al fallecimiento. Es necesario su ingreso en una unidad de cuidados intensivos, y tratarlo con benzodiazepinas, propofol y/o baclofeno intravenoso, ya que por vía oral no suele ser suficiente en casos graves. Se debe reiniciar la terapia IT en cuanto sea posible.

Abstinencia de opioides: los síntomas típicos son lagrimeo, rinorrea, piloerección, mialgias, diarrea, náuseas y vómitos, ansiedad, midriasis, insomnio, sudoración, taquicardia, bostezos, hiperreflexia, HTA e hipertermia. Se debe iniciar de inmediato una terapia oral o transdérmica de sustitución de opioides hasta que se pueda reiniciar la infusión IT.

Abstinencia de clonidina: típicamente es un cuadro de HTA y la aparición rápida de una descarga simpaticomimética, que en muchos pacientes se manifiesta como un síndrome coronario agudo. El tratamiento es de soporte y puede ser necesaria la administración intravenosa de clonidina.

5) Conclusiones

La terapia IT es ampliamente utilizada con muy buenos resultados, pero es fundamental conocer las posibles complicaciones que pueden aparecer durante la terapia. Se requiere un nivel adecuado de formación de los profesionales tanto para realizar el implante como para la programación y las sucesivas recargas.

Estos pacientes deben ser evaluados de forma periódica para comprobar el adecuado funcionamiento del sistema y en caso de disfunción de este, actuar lo más precozmente posible.

Conocer las posibles complicaciones es la mejor forma de identificarlas y poder iniciar el tratamiento pertinente en cada situación.

Bibliografía

1. Abd-Elsayed A, Karry J, Michael A et al (2020) Intrathecal drug delivery for chronic pain síndromes: a review of considerations in practice management. *Pain Physician* 23: E591-E617
2. Deer T, Pope J, Hayeck S et al (2017b) The polyanalgesic consensus conference (PACC) : recommendations on intratecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 20 (2): 96-132.
3. Riordan J, Murphy P (2015) Intrathecal pump: an abrupt intermittent pump failure. *Neuromodulation* 18(5): 433-435
4. Delhaas EM, Harhangi BS, Frankema SPG, Huygen F, van der Lugt. Plain radiography in patients treated with intratecal drug delivery using implantable pump device. *Insights Imaging* (2017) 8:499-511
5. Follet K.A. , Boortz-Marx R.L, Draske J.M. et al: Prevention and management of intratecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections . *Anesthesiology* 2004; 100:1582-94

12.

Baclofeno IT en el tratamiento de la espasticidad

Dra MD López Alarcón

Anestesióloga. Jefa U Dolor. H General Universitario. Valencia

Dra Mónica Jordá Llona

Rehabilitadora. Jefa de Servicio. H Dr Peset. Valencia



12.



1. Definición de espasticidad

La espasticidad fue definida por Lance en 1980 como “un trastorno motor caracterizado por un aumento, dependiente de velocidad, en el reflejo de estiramiento muscular, con movimientos exagerados en los tendones, que se acompaña de hiperreflexia e hipertonia, debido a hiper-excitabilidad neuronal, y es uno de los signos del síndrome de la neurona motora superior”. En 2016, una iniciativa internacional para la optimización del manejo de la espasticidad incapacitante después de la lesión medular, introducía aspectos de impacto funcional en la definición, considerando la espasticidad percibida por el individuo o los cuidadores como “una limitación en las funciones corporales, las actividades o la participación”.

Las cifras de **incidencia y prevalencia** de la espasticidad son variables. En el ictus, se estima que alrededor de un 38-40% de los pacientes tendrá algún grado de espasticidad y el 16% requerirá tratamiento. Esto varía dependiendo del tiempo transcurrido, entre el 27% al mes y el 42,6% en la fase crónica (> 3 meses). En la lesión medular también hay cifras discordantes, estimándose que un 40% de las personas con lesión medular tendrá espasticidad, los datos de los estudios varían entre un 40% y un 78%. En la esclerosis múltiple, la espasticidad está presente en más del 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. En la parálisis cerebral es el 72-91% y en el traumatismo craneoencefálico moderado-grave hasta en el 63,4%.

FISIOPATOLOGIA:

La espasticidad es un aumento del tono normal debido a reflejos elásticos tónicos hiperexcitables. Los mecanismos implicados se pueden dividir en dos tipos: los referentes a cambios en el funcionamiento de las neuronas espinales y subsistemas motores, y los supraespinales y suprasedgmentales. En las neuronas espinales se produce una hiperexcitabilidad primaria de la motoneurona alfa en relación con cambios en los canales de la membrana, dependientes del voltaje de calcio y sodio, y una pérdida de los mecanismos de inhibición presináptica e inhibición recíproca, inhibición recurrente. En las lesiones cerebrales, la lesión del área suplementaria motora o de la corteza premotora, así como de los tractos corticoreticular y reticuloespinal dorsal inhibitorios, determina pérdida de control inhibitorio y desencadena espasticidad, mientras que la afectación del tracto vestibuloespinal y reticuloespinal ventral determina la pérdida de control excitatorio sobre las interneuronas espinales, lo que da lugar a aumento del tono. Lo más probable es que la espasticidad no se deba sólo a un mecanismo, sino a una cadena de alteraciones interdependientes que necesitan reprogramarse tras una lesión (plasticidad espinal y posiblemente cerebral).

2. Posibilidades terapéuticas

El tratamiento de la espasticidad debe ser multidisciplinario, implicando en él a médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, técnicos ortoprotésicos y enfermeras.

Antes de planificar el tratamiento de la espasticidad, se debe valorar su impacto en la movilidad general y la marcha, en las transferencias, los cuidados, la higiene, el vestido, la alimentación y el sueño. Evaluando si ello causa dolor, si favorece la aparición de úlceras por presión, reduce el grado de autonomía y/o la participación en la vida social del paciente. No toda espasticidad debe tratarse, ya que esta puede ser beneficiosa para mantener la masa muscular o facilitar la bipedestación, e incluso permitir la marcha y la realización de ciertos movimientos funcionales.

Los tratamientos actuales incluyen, además de una variedad de medicamentos antiespásticos de administración oral; la educación sobre espasticidad, fisioterapia, estimulación eléctrica transcutánea, uso de ortesis, terapias de quimiodenervación mediante toxina botulínica tipo A y B (indicada sobre todo cuando la espasticidad está localizada en determinados grupos musculares), neurolysis con alcohol o fenol y la terapia intratecal con baclofeno.

Dentro del tratamiento farmacológico, en la actualidad existe evidencia de eficacia científica relevante para el uso de baclofeno, dantroleno y tizanidina. Sus mecanismos de acción se basan en la modulación de la activación de los receptores GABA_B pre y postsinápticos de las neuronas espinales, y la inhibición de las alfa motoneuronas (baclofeno), la activación de los receptores α_2 -adrenérgicos espinales con inhibición presináptica de las motoneuronas espinales (tizanidina) o la supresión de liberación del calcio del retículo sarcoplasmático y el bloqueo de la activación muscular (dantroleno sódico).

Los fármacos antiespásticos se pueden asociar con coadyuvantes, tales como benzodiazepinas (diazepam, clonazepam), bloqueadores de los canales de calcio (gabapentina), agonistas serotoninérgicos (ciproheptadina), bloqueadores de los canales de potasio (4-aminopiridina) y aminoácidos (L-treonina). Considerando que el diazepam y el clonazepam tienen un importante efecto miorrelajante y sedante, podrían emplearse para reducir los espasmos nocturnos y mejorar el sueño, mientras que la gabapentina podría ser útil en el tratamiento de la espasticidad relacionada con el dolor neuropático.

3.- Uso del baclofeno en espasticidad: (ITB)

Este fármaco es un agonista de los receptores para el ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central. El GABA juega un papel principalmente inhibitorio **reduciendo la excitabilidad neuronal**. Por ello en una situación fisiopatológica de espasticidad, **baclofeno ayuda a corregir este desbalance entre excitación e inhibición**.

Por Vía oral, baclofeno reduce la espasticidad ya sea de origen espinal o cerebral, su efecto es moderado y los efectos adversos (letargia, náusea y diarrea) pueden ser significativos.

Para lograr su acción el baclofeno, por vía oral tiene que atravesar la barrera hematoencefálica (**BHE**) y solo la atraviesa una pequeña parte del fármaco administrado, obligando a la administración de dosis altas.

La administración directa de baclofeno en el **espacio subaracnoideo** proporciona una concentración más elevada en el lugar de acción (los receptores GABA en la médula espinal) **evitando los efectos indeseables sistémicos.**

En el uso de la ITB es necesario valorar:

- *La efectividad* de la terapia: es necesaria una correcta selección de los candidatos con una respuesta positiva a los test previos.
- *El implante:* similar al de un sistema IT para el dolor. Valorando, previamente, los riesgos derivados de la intervención quirúrgica, la comorbilidad del paciente y los de actuación sobre el neuroeje: riesgo de infección, sagrado, etc. Además del coste del ingreso, de los dispositivos y de los rellenos sucesivos.
- La facilidad de desplazamiento del paciente para los controles, así como la posibilidad de relleno por los equipos de atención domiciliaria, etc.

Los estudios a largo plazo indican que la terapia es coste-efectiva para el sistema de salud, medido en términos económicos y también en QUALY, ya que evita ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas por complicaciones derivadas de la espasticidad como las tenotomías, y mejora la calidad percibida por el paciente al mejorar la espasticidad y del dolor.

4. Criterios de selección: (ver capítulo 2)

En general, se consideran a los pacientes candidatos al tratamiento IT cuando el índice **ASWORTH / PENN** está en los niveles 4-5

Los pacientes deben ser valorados previamente por un psicólogo, explicándoles: la necesidad de los test IT previos, de ingreso hospitalario de un día, de la intervención para colocar el catéter y el sistema de infusión dentro del bolsillo subcutáneo así como el proceso de rellenado del sistema,

5. Prueba de eficacia del baclofeno IT (ver capítulo 4)

Tras la correcta selección de los pacientes debe realizarse uno o varios test espinales con dosis crecientes de baclofeno que irán desde 25mcg en niños a 25, 50,75, 100mcg en adultos, realizados con las medidas estándares de asepsia en la sala de tratamientos intervencionistas de la Unidad del Dolor.

Hay un porcentaje de pacientes que no responden a dosis test de 100 mcg (5 %), no siendo candidatos a esta terapia. Se puede valorar la repetición de los test a los 6-12 meses o, en algunos casos, iniciar una infusión IT mediante una bomba externa para hacer una titulación rápida de entre 3-5 días, de esta forma es posible administrar dosis más elevadas.

7. Dosificación del fármaco y posibilidades de administración.

El baclofeno para administración IT se presenta en solución isotónica en agua para inyección apirógena estéril. Cada mililitro de concentrado contiene 0.15 mEq de sodio. No requiere frigorífico para su almacenamiento y es estable a 37°C (temperatura corporal). No tiene conservantes por lo que los viales son de un solo uso. Es compatible con el LCR y puede ser diluido sólo con cloruro sódico 0,9% estéril y sin conservantes.

La dosis inicial suele ser el doble de la dosis test administrada con la que se obtuvo una respuesta positiva, cuando la duración de la misma fue inferior a 12 h, cuando la duración del efecto analgésico es superior a las 12h se inicia la infusión con la misma dosis que el test. Los incrementos de dosis en adultos con espasticidad espinal son del 10-30 % de la dosis y del 5-15% en niños y en adultos con espasticidad cerebral.

Existe gran variabilidad de dosis comprendidas entre los 10-2000mcg/día, pudiéndose hacer una estimación previa según la bibliografía y la experiencia de los profesionales, esta sería (aproximadamente):

- *Espasticidad de origen espinal: 100-300mcg/d*
- *Paraplejas espásticas hereditarias: dosis más bajas*
- *Distonia, Ictus y otras lesiones cerebrales con espasticidad: dosis más altas*

8. Cambios en la concentración del fármaco:

El manejo del baclofeno IT no difiere de las recomendaciones generales sobre la administración del resto de los fármacos IT: los rellenos deben hacerse en condiciones de asepsia, con alarma de relleno para evitar infradosis, prevención de efectos adversos, etc.

La concentración del fármaco estará modulada por; la dosis necesaria, el volumen de la bomba (20-40ml) y la frecuencia y la necesidad de rellenar. Se debe intentar siempre causar el menor disconfort en el paciente así como desplazamientos innecesarios, por este motivo al aumentar la dosis/día habrá que aumentar la concentración del fármaco para espaciar los rellenos.

Cuando se disponga de personal para **Atención Domiciliaria** formado en el relleno de las bombas IT, éstos pueden realizarse en los domicilios, evitando los desplazamientos del paciente con un menor consumo de recursos (transporte en ambulancia, etc.)

En los pacientes refractarios que reciben dosis altas (>1100 µg/d) puede estar indicada la combinación con otros fármacos IT: la combinación más frecuente es con morfina, que requieren rellenos más frecuentes (entre 6-7 semanas), más recientemente se han descrito combinaciones con ziconotide a dosis de 0,6mcg/día y rellenos cada 15-30 días

9. Complicaciones y efectos secundarios

En pacientes ancianos, con lesión cerebral, en tratamiento mediante baclofeno IT puede aparecer sintomatología neuropsiquiátrica: alucinaciones, confusión, visión borrosa, etc.

Otros efectos secundarios serán, a nivel cardiovascular; hipotensión y bradicardia. Estreñimiento y/o vómitos como manifestaciones gastrointestinales. Siendo menos frecuentes edemas maleolares, prurito, etc.

La toxicidad aguda por baclofeno puede provocar un cuadro caracterizado por; ausencia de reflejos, vómitos, hipotonía, sedación, convulsiones y coma. El tratamiento será el cese inmediato de la infusión, el vaciado de la bomba, y un tratamiento de soporte: con ventilación mecánica, incluso intubación orotraqueal si procede, monitorización e hidratación. La supresión brusca de la terapia puede producir alucinaciones y/ o convulsiones, si bien la literatura describe una frecuencia muy pequeña de los mismos.

Las complicaciones más frecuentes en estos pacientes son las derivadas por problemas en el catéter y del sistema de infusión IT.

10. Conclusiones:

- La terapia IT con baclofeno es una alternativa eficaz para el tratamiento de la espasticidad severa.
- El criterio de selección de los pacientes es clave para el éxito de la misma. Debe realizarse una valoración conjunta por un Equipo Multidisciplinar.
- Existe gran variabilidad de dosis, por lo que es necesario la realización de test con dosis crecientes.
- La técnica del implante y los rellenos sucesivos de las bombas IT debe de ser una práctica segura y común en la cartera de servicios de una Unidad del Dolor.
- La ITB es coste-efectiva para el Sistema de Salud y la ganancia no es sólo económica sino también en años/calidad de vida.

Bibliografía

1. Fernandez-López JA; Fernandez-Fidalgo M; Geoffrey R; Stucky G; Cieza A. Funcionamiento y Discapacidad. La Clasificación Internacional el Funcionamiento (CIF). Rev.Esp.Salud Pública 2009; 83:775-783
2. Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. Expert Rev Neurother 2013; 13: 3-7.
3. Lance JW. What is spasticity? Lancet 1990; 335: 606.
4. Ertzgaard P, Nene A, Kiekens C, Burns AS. A review and evaluation of patient-reported outcome measures for spasticity in persons with spinal cord damage: recommendations from the Ability Network –an international initiative. J Spinal Cord Med 2019; Feb 13. [Epub ahead of print].
5. Ward AB. Long-term modification of spasticity. J Rehabil Med 2003; 35 (Suppl 41): S60-5.
6. Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms –for the clinician. Front Neurol 2010; 1: 149.
7. Bolaños-Jiménez R, Arizmendi-Vargas J, et al. Espasticidad, conceptos fisiológicos y fisiopatológicos aplicados a la clínica. Rev Mex Neuroci 2011; 12: 141-8.
8. Interface Neuromodulation 2020; 23: 996–1002 published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of International Neuromodulation Society. www.neuromodulationjournal.com ITB REGISTRY LONGITUDINAL DATA
9. Demetrios M, Khan F, Turner-Stokes L, et al. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD009689.
10. Lui J, Sarai M, Mills PB. Chemodeneration for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord 2015; 53: 252-64.
11. Saulino M, Ivanhoe CB, McGuire JR, et al. Best practices for intrathecal baclofen therapy: patient selection. Neuro-modulation 2016; 19: 607-15.
12. Boster AL, Bennett SE, Bilsky GS, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Screening Test. Neuromodulation. 2016 Aug;19(6):616-22. doi: 10.1111/ner.12437. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27434115
13. Kawano O, Masuda M, Takao T, et al. The dosage and administration of long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of spinal origin. Spinal Cord. 2018 Oct;56(10):996-999. doi: 10.1038/s41393-018-0153-4. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29895878.
14. Dressler D, Berweck S, Chatzikalfas A, et al. Intrathecal Baclofen therapy in Germany: Proceedings of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders Consensus Meeting. J Neural Transm (Vienna). 2015 Nov;122(11):1573-9. doi: 10.1007/s00702-015-1425-1. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26179478.
15. Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: analysis on a series of 112 consecutive patients and future prospectives. Clin Neurol Neurosurg. 2012 May;114(4):321-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.10.046. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22104692
16. Marathe A, Allahabadi S, Abd-Elsayed A, Saulino M, et al. Intrathecal Baclofen Monotherapy and Polyanalgesia for Treating Chronic Pain in Patients with Severe Spasticity. Curr Pain Headache Rep. 2021 Dec 11;25(12):79. doi: 10.1007/s11916-021-00994-9. Erratum in: Curr Pain Headache Rep. 2022 Mar;26(3):279. PMID: 34894303
17. Spanish Group of Neuromodulation: Cerdá OLmedo, G, Franco Gay, ML; Isausti J, López Alarcón, MD et al: Guía Práctica de Infusión Espinal. ESRA Spain. 2006
18. Zhu X, Kohan LR, Goldstein RB. Low-Dose Intrathecal Ziconotide for Spasticity From Primary Lateral Sclerosis: A Case Report. A A Pract. 2019 Jul 1;13(1):31-33. doi: 10.1213/XAA.0000000000000978. PMID: 31260413
19. Asensio-Samper, J MD., Villanueva, M.D. De Andres, J M.D., Ph.D, Lopez-Alarcon, MD. Ultrasound for improving internal infusion pump management in the treatment of pain. Rev Esp Dolor 2009 (3) : 234-237.
20. Grupo de Infusión SEMDOR: Guía de manejo de ziconotide en Infusión Intratecal. ISBN 978-84-124742-1-3. 2021

13.

Papel de la Enfermería en el cuidado y el mantenimiento de los sistemas de administración de fármacos por vía intratecal en el tratamiento del dolor y la espasticidad

Beatriz Lechuga Carrasco

Enfermería. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Miriam Pérez Hernandez

Enfermería. Unidad de Dolor. Hospital Universitario Quirón Salud. Madrid

Alba M.^a Vivas Muñoz

Enfermería. Unidad de Dolor. Hospital Universitario Quirón Salud. Madrid

13.



Introducción

En la terapia IT es imprescindible el trabajo multidisciplinar donde los profesionales que intervienen en las diferentes etapas del proceso, actúen de forma conjunta y coordinada para asegurar el éxito de la terapia.

Según la ley 44/2003 de 21 de noviembre, de Ordenación de Profesiones Sanitarias, corresponde a los enfermeros; “la dirección, evaluación y prestación de los cuidados de Enfermería orientados a la promoción, mantenimiento y recuperación de la salud, así como a la prevención de enfermedades y discapacidades”.

La función de la enfermería con respecto a la terapia IT dentro de un ámbito hospitalario, comienza desde el momento en el que dicha terapia es indicada por el médico, hasta más allá del alta hospitalaria, ya que al ser un dispositivo de largo plazo, es necesario concertar nuevas visitas de forma periódica.

El profesional de enfermería debe ser una guía para el paciente, que le ayude a resolver sus dudas, valorar expectativas y miedos tanto previos al implante como posteriores a éste y asegurarse de que es consciente de los riesgos y del procedimiento a seguir. Por otro lado, deberá prevenir los eventos adversos utilizando siempre la máxima esterilidad y actuando de forma rápida ante cualquier efecto secundario que observe o que sea referido por el paciente, mediante una anamnesis y exploración adecuada, poniéndolo en conocimiento del resto del equipo facultativo.

1. Cuidados previos al implante desde la consulta de enfermería

Una vez recibida la indicación del implante del sistema, se concertará una cita en la consulta de enfermería para iniciar el proceso al que se va a afrontar el paciente.

El objetivo de esta consulta es mejorar la adherencia del paciente al tratamiento y resolver todas las dudas que puedan aparecer en relación a la misma.

Se lleva a cabo una anamnesis incluyendo los siguientes puntos:

- Valoración del dolor del paciente. Utilizando escalas tales como; ENS, DN4, MBPI, Likert, Oswestry y EQ-5D.
- Medicación analgésica diaria y de rescate.
- Calidad de vida y hábitos diarios del paciente que puedan influir en la terapia, adaptándolos siempre que sea preciso.
 - Investigar cómo y de qué lado duerme el paciente, si utiliza cinturón y a qué altura lo suele llevar y si ha sido intervenido del apéndice, entre otras cuestiones. Toda esta información será muy útil para facilitar la altura y el lado de colocación del sistema que se implanta, para que interfiera lo menos posible con su calidad de vida.

- Expectativas que presenta el paciente. Este punto puede tener un impacto importante en los resultados del implante del sistema IT.
 - Solicitarle al paciente, que exprese en voz alta toda la información que tenga sobre el tratamiento IT con sus propias palabras. De esta forma el profesional de enfermería se asegura que el paciente ha recibido la información adecuada. Pudiendo completar ésta cuando ello sea necesario y/o resolviendo las dudas y conflictos que pueda presentar.

Siempre se debe dar la información adaptada a la comprensión del paciente, sin perjuicio de la información que el resto de los profesionales que intervengan en el proceso deban proporcionar así como de asegurar la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.

Se garantizará también que el paciente tras haber recibido la información, entiende y acepta el tratamiento de forma libre y consciente, según establece la ley 41 / 2002 del 14 de noviembre, ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

2. Intraoperatorio - papel de enfermería

No todas las unidades cuentan con una enfermera especializada en el tratamiento de dolor y en sistemas de infusión IT implantados, debido a ello, se pretende crear una herramienta en la que poder apoyarse..

El paciente debe entrar en el quirófano en las mejores condiciones posibles, tanto psicológicas como fisiológicas. Es fundamental minimizar al máximo los posibles riesgos que puedan presentar

Se puede dividir la cirugía en tres apartados:

Período preoperatorio.

- Retirar lentillas, prótesis, anillos, piercing y joyería personal antes de acudir al quirófano. No utilizar productos de peluquería (laca, espuma...), cosméticos ni maquillajes.
- No retirar el vello, excepto si se considera imprescindible por interferencia con la incisión quirúrgica. Se hará mediante el corte con máquina eléctrica o mediante cremas depilatorias en las zonas de difícil acceso.
- Ducha de todo el cuerpo con jabón antiséptico (clorhexidina jabonosa 4% o povidona yodada jabonosa 4%), incluido el pelo. Aquellos pacientes que ingresen el mismo día desde su domicilio vendrán duchados de su casa.
- Lavados orofaríngeos con antiséptico (digluconato de clorhexidina 0,12 %, o povidona yodada 10%) al menos durante 30 segundos.

El paciente será trasladado a la URPA o REA dónde, junto al equipo médico, se realizará el check list necesario para favorecer la seguridad de la técnica y del paciente. Los puntos a revisar serán los siguientes:

- Ayuno de al menos 6 horas a excepción de su medicación habitual que podrá tomar con un poco de agua.
- Preanestesia correcta.
- Anticoagulación. Revisar si el paciente está anticoagulado y comprobar la última dosis de tratamiento y analítica.
- Valorar las alergias del paciente.
- Profilaxis antibiótica adecuada que será administrada al menos 30 minutos antes de la cirugía.

Período intraoperatorio.

Debido a que se trata de una cirugía invasiva, el material debe estar debidamente esterilizado y conservado.

La medicación a preparar la podemos dividir en dos. En primer lugar, aquella que utilizaremos para infiltrar la piel y, por otro lado, la medicación a utilizar dentro del sistema IT. Otro paso a tener en cuenta será el vaciado previo del sistema de infusión ya que estos vienen cargados con suero salino, con las siguientes cantidades:

- 5 – 9 ml los sistemas de 10ml de capacidad.
- 13 - 17 ml en las de 18 – 20 ml
- 35 – 37 ml en las de 40 ml

Es necesario comprobar el portal lateral mediante un lavado con suero salino, utilizando una aguja tipo Huber n.25 y observando la salida del suero.

Por último, se precederá al llenado del sistema con una carga inicial de la medicación que se vaya a administrar (intentando siempre que sea a la concentración más baja) diluida en solución salina al 0.9% para alcanzar el volumen del reservorio total.

Período postoperatorio

Durante este periodo, que el paciente está en la URPA/REA, se realizará la primera programación del sistema, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Identificación del paciente
- Volumen del reservorio
- Alarma bajo reservorio ACTIVADA 2 ml/1 ml
- Identificación del fármaco/fármacos utilizados.
- Concentración y Unidades de dosificación
- Alarma baja batería ACTIVADA
- Modo de infusión
- Bolo de cebado (bomba + catéter). Recorrido de la medicación desde el sistema interno de la bomba hasta la punta del catéter.

3. Postoperatorio inmediato (hasta 1º mes)

Se debe estar vigilante ante la aparición de signos y síntomas de alarma que se podrían presentar en el postoperatorio inmediato: cefalea, hematoma, seroma, aumento de la temperatura que pueda indicar infección, signos meníngeos u otros derivados de la medicación infundida, como mareo, sedación, retención de orina, prurito, sudoración o depresión respiratoria.

3.1 CURAS

Se mantendrá el vendaje compresivo preferentemente los primeros 3 días, con vigilancia de este y cambio cada 24 horas o siempre que sea necesario.

Para la cura de las heridas quirúrgicas se debe tener en cuenta el espectro de acción de los desinfectantes utilizados en la actualidad y la actividad residual de cada uno. (Ver tabla 2)

3.2 ALTA QUIRÚRGICA

Llegado el momento del alta, el paciente debe ser conocedor de lo que debe y no debe hacer. Se debe fomentar la movilidad del paciente teniendo siempre en cuenta una correcta higiene postural, explicándole que debe evitar la hiperextensión y la hiperflexión de la columna, actividades de esfuerzo, ejercicio o coger peso. También se debe recomendar no viajar y manejar vehículos en el postoperatorio inmediato, evitando los masajes en la zona dorsolumbar y las fuentes de calor.

El paciente debe ser portador de una tarjeta que identifique el sistema implantado y las características de éste, así como los teléfonos de referencia del Centro Hospitalario o médico tratante.

4. Cuidados de enfermería postimplante. Consideraciones del relleno de bombas y seguimiento.

Los reservorios de los sistemas de infusión requieren un relleno programado y periódico. El intervalo de este relleno dependerá de:

- La concentración del fármaco o farmacos.
- El volumen o capacidad del reservorio de la bomba.
- La estabilidad del fármaco.
- La dosificación flexible/dosis diaria. El sistema de dosificación permite individualizar completamente la terapia a las necesidades del paciente.

Si el paciente presenta crisis de dolor irruptivo no cubiertas con la dosis día, se trasladará esta información al médico para que se pueda pautar una dosis extra para esos picos de dolor.

En pacientes con patología oncológica donde el dolor es más difícil de tratar o que este no sigue un patrón fijo, se puede programar bolos a demanda según las necesidades diarias del paciente. En estos casos, se deberá tener en cuenta que la fecha límite de duración del depósito de medicación para programar el relleno siempre se calcula como si el paciente fuera a administrarse todos los bolos pautados.

5. Recarga de los dispositivos de infusión intratecal

Tras el implante, la dosis inicial de fármacos suele ser baja y se va aumentando progresivamente hasta conseguir un control adecuado del dolor.

5.1 RELLENO DE LA BOMBA

La primera recarga del sistema se suele hacer en el quirófano. Tras esto, el paciente acudirá a la Unidad del Dolor con la frecuencia que le indique el facultativo, esta se realiza al principio una vez a la semana hasta que se consigue estabilizar el dolor.

Una vez que el dolor está controlado, se iniciará la atención continuada al paciente. El tiempo de recarga será mayor o menor dependiendo de la concentración del fármaco y la dosis administrada. Se citará al paciente unos días antes de la fecha de alarma para evitar imprevistos.

El proceso de recarga de la bomba se hará de la siguiente manera:

- En primer lugar, se valorará la evolución de su proceso. En este punto, enfermera y médico trabajan de una forma coordinada para percibir los posibles cambios en el estado del paciente. Tras la valoración, el médico decide sobre la dosis de la medicación a administrar y se inicia el relleno.
- La posición ideal para la recarga será de fowler o semifowler en la camilla, siempre que el paciente la tolere. De esta manera, el espacio de la bomba queda más libre al aplanarse la pared abdominal.
- Se realiza una telemetría previa para verificar la cantidad de medicación que queda en el depósito antes de la recarga
- Con el paciente acomodado, se palpa y delimita la bomba, para descartar posibles cambios en la posición del aparato, aparición de lipomas, seromas, pérdida de fijación del sistema, etc.
- Se busca el portal de recarga. La técnica tradicional consiste en el uso de una plantilla de plástico que acompaña a los kits de rellenado, delimitando el sistema y colocando la plantilla encima. En el centro quedará un orificio que indicará dónde insertar la aguja para el relleno. Recientemente, se está empleando el ecógrafo para localizar la zona de recarga de manera más rápida y fiable
- A continuación, se prepara un campo estéril con el material a utilizar. La técnica se realizará con la mayor asepsia y esterilidad posible
- Previa a la punción del portal, se prepara la medicación que dependerá de cada paciente.
- Se desinfecta la zona de punción, se colocará un paño fenestrado y se procederá a la punción del portal de recarga.
- Una vez introducida la aguja, extraeremos la medicación sobrante para introducir la nueva medicación. Una vez introducida esta, se retirará la aguja de punción y se colocará un apósito.
- Tras la recarga, se actualizarán los nuevos datos en el programador.
- El paciente debe permanecer en la unidad durante unos minutos para comprobar que no existen signos o síntomas de alarma o aparición de efectos secundarios.

6. Telemetría- componentes

A diferencia de los dispositivos de primera generación, cuyo flujo era fijo y se controlaban mediante la variación de las concentraciones de los fármacos, los nuevos sistemas son controlados mediante un procedimiento electrónico.

6.1 CONSIDERACIONES EN LA RECARGA

Tras la recarga del sistema es necesario tener en cuenta:

1. Introducción de los datos relacionados con la concentración, volumen, dosis del fármaco, niveles de las alarmas y de función del sistema.
2. Se realizará una primera lectura, apareciendo en la pantalla los datos del paciente: nombre, fecha de implante, medicación residual, dosis, concentración... Una vez se tenga esta primera lectura, se actualiza con los nuevos parámetros.
3. Se pulsará el botón de actualizar tras introducir los nuevos datos y se colocará de nuevo el transductor sobre el sistema.
4. Una vez introducidos todos los parámetros y comprobado que los datos son correctos se pulsa el botón de actualizar y se colocará el transductor sobre el sistema para finalizar la recarga.
5. Una vez finalizada, se cerrará la sesión, dejando el dispositivo listo para el siguiente paciente.

7. Seguridad del paciente con dispositivos intratecales

Cuando se habla de infusión IT, lo más importante durante todo el proceso es la seguridad, debiendo tener presente en todo momento los riesgos asociados a estos dispositivos. A continuación, ennumeraremos las complicaciones más frecuentes:

1. Relacionadas con la intervención quirúrgica (ya mencionadas con anterioridad)
2. Desplazamiento o rotación de la bomba.
3. Desconexión del catéter. Puede producirse una ruptura o desconexión del catéter IT, se acompañará de una serie de señales de alarma, como:
 - Aumento del dolor de manera súbita e incontrolable
 - Aparición de un síndrome de abstinencia, con sudoración profusa, náuseas, mareos, vómitos... dependiendo de la medicación administrada.
 - Inflamación de la cicatriz de la zona donde se inserta el catéter
 - Al recargar, se observa que el contenido de medicación sobrante es muy superior al que deberíamos haber.
 - Por activación de la alarma de la bomba.

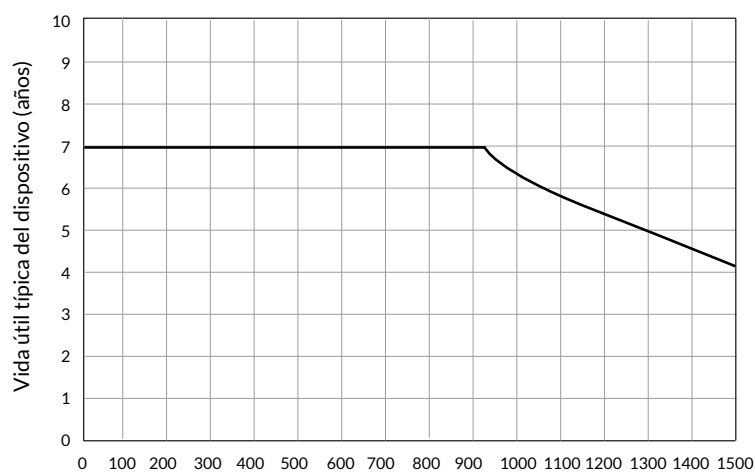
4. Acodamiento del catéter. Síntomas muy similares a cuando se produce una desconexión del mismo.
5. Desplazamiento de la bomba. En ocasiones, la pérdida de tejido adiposo puede conducir a una liberación de la bomba en el espacio abdominal. Cuando ocurre esto, la bomba puede desplazarse hacia la fosa ilíaca o bajo las costillas donde puede resultar muy molesta para el paciente.
6. Protrusión de la bomba a través de la pared abdominal. Cuando la bomba se desplaza del lugar de fijación, puede adherirse a la pared abdominal y, dicho roce, producir la rotura de la misma. Cuando esto pasa, se debe intervenir al paciente para recolocar el dispositivo y evitar que éste salga a través de la piel.
7. Granuloma IT. Efecto adverso que puede aparecer a largo plazo en la punta del catéter.
8. Relacionados con la recarga de la bomba. Esta es una técnica que debe ser llevada a cabo por profesionales experimentados que entiendan los riesgos asociados a la misma. Algunos de los problemas que se pueden presentar durante la recargar son:
 - No encontrar el portal de recarga, esto deriva en tener que repetir la punción o en tener que reconducir la aguja. Esto puede resultar molesto y doloroso para el paciente.
 - Introducir la medicación a nivel subcutáneo.
 - Infección secundaria a una mala praxis durante la técnica.
 - Error al preparar los fármacos prescritos. Hay que prestar mucha atención a la concentración, dosis y cantidad de medicación que se debe administrar.
9. Relacionados con la medicación administrada.

Bibliografía

- Medtronic. Drug infusion systems - SynchroMed™ II Clinician Programmer [Internet]. Medtronic.com. [citado el 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/drug-infusion-systems/synchromed-ii-clinician-programmer.html>
- García-Eslava JS, Barahona-Correa JE, Moreno DA, Bonilla A. Usefulness of ultrasound: Intrathecal pump refill in the management of chronic pain. A case report. *Colomb J Anesthesiol* [Internet]. 2018 [citado el 30 de agosto de 2022];46(1):68-71. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/49527>
- Fares Y, Burzaco J. Espasticidad y baclofen intratecal complicaciones y riesgos derivados del sistema. *Rev méd Costa Rica Centroam* [Internet]. 2003 [citado el 30 de agosto de 2022];69-74. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-359583?lang=es>
- Abejón D, del Saz JM, Ley L, Sánchez MR, del Pozo C. Granuloma intradural en un paciente con infusión espinal de morfina y clonidina. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* [Internet]. 2009;56(6):380-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935609704116>
- M. J. Goberna Iglesias¹, M. Mayo Moldes² y V. Lojo Vicente³. Gestión y actuación enfermera en la unidad de dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014.
- Spain VV. Ziconotida [Internet]. *Vademecum.es. Vidal Vademecum*; 2015 [citado el 6 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ziconotida-n02bg08>
- Ley 44/2003 de 21 de noviembre, de Ordenación de Profesiones Sanitarias
- Ley 41 / 2002 del 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.
- L. del Río-Carabajo y P. Vidal-Cortés. *Tipos de antisépticos, presentaciones y normas de uso*. 2018. Elsevier.

Tabla I. Espectro de acción, velocidad de inicio y actividad residual Yodóforo/Clorhexidina

| ESPECTRO | Yodóforos | Clorhexidina |
|---------------------|------------|--------------------------------|
| Grampositivo | +++++ | +++++ |
| Gramnegativo | +++ | +++ |
| Esporas | + | No |
| Micobacterias | +++ | + |
| Hongos | +++ | ++ |
| Virus | +++ | +++ |
| Velocidad de Inicio | Intermedia | Intermedia (alcohólica rápida) |
| Actividad Residual | Mínima | Excelente |

Tabla II. Vida útil del dispositivo según frecuencia de flujo


14.

Programa de puesta al día

Dr. Manuel J. Rodríguez López

Ex Jefe de la Unidad del Dolor. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga



14.



Introducción

De forma previa a la puesta en marcha de un programa para el tratamiento del dolor a través de la administración de fármacos por vía IT, es necesario coordinar una serie de situaciones, entre ellas las siguientes;

- definir los criterios de selección de los pacientes.
- decidir el/los tipos de sistemas de infusión que es posible utilizar y en qué circunstancias se van a hacer,
- comprobar si disponemos del personal sanitario adecuado para realizarlo,
- protocolizar las distintas actuaciones que se van a llevar a cabo,
- preparar toda la documentación necesaria.
- realizar la coordinación entre los distintos departamentos médicos que van a estar implicados en este programa.

Elección del entorno

Durante el proceso de selección es necesario tener en cuenta una serie de factores previos, entre ellos los siguientes:

- historial de los tratamientos previos realizados por el paciente, especificando si han aparecido efectos adversos a ellos, especificando si estos se deben a la administración de opioides sistémicos.
- la situación psicológica del paciente. Se recomienda su evaluación psicológica, sobre todo, en los pacientes con dolor de origen no oncológico, ya que el dolor puede estar relacionado con la presencia de una psicopatología previa, con trastorno cognitivo o bien por el abuso de sustancias activas.
- las expectativas del paciente. Estas deben ser lo más realistas posible, no solo en cuanto al nivel de analgesia obtenido sino también sobre el impacto real que este tipo de tratamiento va a tener sobre su vida diaria.
- la presencia o no de una estructura de apoyo familiar. Contar con un apoyo familiar adecuado es muy importante, así como lo es la información que los miembros de la familia pueden proporcionar durante las visitas a la Unidad.
- las posibilidades reales de prestar atención médica al paciente en un momento determinado. Es importante conocer la distancia entre el domicilio del paciente y el hospital así como la disponibilidad o no de un medio de transporte por parte de la familia.

- la capacidad del paciente y/o de su entorno familiar para cumplir con las necesidades derivadas por el tratamiento IT.
- la presencia de comorbilidades asociadas en los pacientes no oncológicos, pues pueden aumentar el riesgo de aparición de complicaciones. Nos encontraremos con pacientes que por circunstancias especiales solo pueden ser tratados con fármacos específicos (por ejemplo; ziconotide en pacientes con apnea obstructiva del sueño o enfermedad pulmonar obstructiva crónica y opioides en pacientes con antecedentes previos de psicosis).

Necesidad de un enfoque multidisciplinario

La Unidad del Dolor debe estar formada por un equipo multidisciplinar que aproveche las habilidades y las experiencias de todo el equipo, y no las decisiones de un solo profesional. Cuando ello sea posible, se debe contar con la participación de otras disciplinas médicas (farmacéuticos, psicólogos, fisioterapeutas, etc), ya que con este enfoque interprofesional se consigue mejorar la calidad de vida, la funcionalidad física y el alivio del dolor del paciente.

Para que el equipo interdisciplinar sea posible es necesario lo siguiente;

- que los distintos miembros del equipo interdisciplinario puedan dedicar parte de su tiempo a la formación en esta modalidad de tratamiento. Si bien, el equipo está formado por personal de distinta procedencia, todos van a contribuir en el cuidado de estos pacientes, y para conseguir esto es necesario que sus conocimientos estén actualizados. Para ello, es muy útil la celebración de reuniones entre los diferentes miembros del equipo, donde se puedan actualizar las novedades concernientes al tratamiento por vía IT.
- existencia de una comunicación fluida con Atención Primaria, Fisioterapia, especialistas en salud mental, los radiólogos, etc. Esta comunicación debe ser prioritaria con los Servicios de Urgencia, ya que en la mayoría de los pacientes existen una serie de comorbilidades que no están relacionadas con el dolor (por ejemplo: diabetes, hipertensión, etc) pero que deben ser conocidas por todos los componentes del equipo,
- tanto los pacientes como sus familiares juegan un papel importante, con la responsabilidad de; proporcionar al equipo de la Unidad toda la información necesaria sobre el paciente, asistir a las citas programadas en la Unidad e informar tanto sobre la evolución del dolor como de la aparición de cualquier efecto adverso.
- el equipo debería disponer de un programa de educación continuada y de mejora de la calidad asistencial. Este programa puede servir de base para el desarrollo de futuras estrategias que nos permitan garantizar la obtención de resultados positivos.
- siempre que ello sea posible, se debe ensayar, de forma previa, el abordaje de los problemas más frecuentes. Esto ayudará a reforzar la comunicación y la coordinación entre los distintos miembros del equipo.

Educación del paciente y valoración de los resultados

Una vez seleccionado el paciente, es fundamental su educación, recayendo esta tarea, la mayoría de las veces, en la enfermería. Ello incluye;

- saber que el objetivo del tratamiento IT solo pretende controlar el dolor y no actuar sobre la enfermedad que lo provoca. Que la reducción del dolor es un indicador aceptable del éxito del tratamiento, si bien solo en raras ocasiones el dolor se solucione al completo.
- establecer con el paciente unas expectativas razonables y realistas. Para ello es muy importante que los pacientes fijen objetivos personales específicos, relacionados tanto con la actividad física como con actividades sociales y/o emocionales. Estos objetivos serán revisados de forma periódica, pues ello permite un mejor manejo de las expectativas y de la satisfacción a largo plazo del paciente.
- es necesario explicarle al paciente la posibilidad de que hagan su aparición distintas complicaciones y de los riesgos que conllevan. El paciente tiene que ser conscientes de las alteraciones estéticas que va a sufrir, motivadas por implantación del sistema, así como de la necesidad que acudir al principio a un mayor número de citas, hasta que se pueda ajustar la dosis del fármaco administrado y conseguir un control adecuado del dolor..
- mentalizar al paciente, desde el principio, sobre cuál será el nivel de las actividades físicas que va a poder realizar a partir del implante.
- necesidad de llevar, siempre, la tarjeta identificadora del dispositivo que tiene implantado, ello le permitirá no pasar por los escáneres de seguridad de los aeropuertos.
- cumplir con las citas dadas por la Unidad del Dolor, y saber que si no lo hace es posible que aparezca un síndrome de abstinencia.
- el paciente debe conocer a los distintos componentes del equipo que lo atiende así como con quién y cuando debe contactar si aparecen problemas, así como la información que debe proporcionar.

Debido a la subjetividad del dolor, también es muy importante usar medidas de evaluación estandarizadas, teniendo en cuenta:

- que en aquellos pacientes que presenten un deterioro cognitivo o una incapacidad para poder comunicarse, la valoración del dolor dependerá más de la experiencia clínica del médico y de los cuidadores.
- que en la evaluación del dolor se debe incluir tanto la valoración oral como la no oral. Se debe valorar su intensidad (mediante escalas de valoración numérica y visual), duración, ubicación y calidad.

Desarrollo del programa

- La implantación quirúrgica de los sistemas de infusión IT se lleva a cabo, habitualmente, en un centro hospitalario. Pero tanto el seguimiento como los sucesivos rellenados de medicación se pueden hacer ambulatoriamente.
- El paciente debería permanecer ingresado durante 24 horas después de la intervención, pudiéndose permanecer este tiempo en una URPA, por lo que no es necesario que la Unidad disponga de camas hospitalarias propias.
- El equipo debería disponer de una Guía con los procedimientos a seguir, disponible para todos sus componentes.
- En su desarrollo (de esta Guía) deben colaborar otros servicios hospitalarios; sobre todo el de farmacia y de urgencias. Por su colaboración en la preparación de la medicación y por el conocimiento de las complicaciones que se pueden presentar.
- La Guía deberá estar aprobada por los distintos comités del hospital, siendo esencial su puesta en marcha de forma previa a que el primer paciente sea admitido para el implante de un sistema de infusión.
- Se dispondrá de la documentación necesaria con objeto de poder informar al paciente de las ventajas y de los inconvenientes de este tipo de tratamiento. También de la necesidad de llevar a cabo los rellenados sucesivos del sistema, así como de la forma de llevarlos a cabo, como funciona el sistema, qué dosis de medicación recibe, así como cuáles pueden ser sus respuestas al tratamiento.
- Previo a la implantación del primer sistema IT, es necesario decidir que tipo de sistema se va a implantar y que sea posible disponer de él, así como de los kits para el rellenado del sistema, etc. Todo debería estar a nuestra disposición ya durante el periodo de prueba, previo a la implantación del sistema.
- Si el sistema de infusión implantado es programable, también es necesario disponer y saber manejar el programador de dichos sistemas, este también debe estar a nuestra disposición ya durante la implantación quirúrgica del sistema. Puede ser conveniente disponer de un segundo programador, lo que nos permitirá poder realizar los rellenados de una forma ambulatoria.

Conclusiones

Para el éxito de este programa tan complejo, la planificación es absolutamente necesaria, así como el conocimiento previo, por parte de todo el equipo, de los sistemas de infusión IT implantables. Debemos preparar al equipo con anterioridad, y cada uno de sus miembros debe tener muy claro cuál es su función así como cuál es su relación con los otros miembros del equipo.

Bibliografía

1. Rodríguez MJ, Aldaya C, de la Torre M^aR. Indicaciones y evidencias clínicas en la aplicación terapéutica de la infusión espinal. *Rev Esp Soc Dolor* 2003;Supp I:19-32.
2. Mugabure Bujedo B, Marín Paredes M, Lasuén Aguirre D, Franco Gay ML. Enfoque terapéutico práctico sobre la administración de fármacos intratecales para el dolor crónico. *Multidisciplinary pain Journal* 2021;1:21-35.
3. Yaksh TL, Fisher CJ, Hockman TM, Wiese AJ. Current and future issues in the development of spinal agents for the management of pain. *Current Neuropharmacology* 2017;15:232-259.
4. Jain S, Malinowski M, Chopra P, et al. Intrathecal drug delivery for pain management: recent advances and future developments. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2019;16:815-822.
5. Bothros M, Christo PJ. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *Journal of Pain Research* 2014;7:615-626.
6. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96-132.
7. Abd-Elsayed A, Karri J, Michael A, et al. Intrathecal drug delivery for chronic pain syndromes: a review of considerations in practice management. *Pain Physician* 2020;23:S591-E617.



Sociedad
Española
Multidisciplinar
del **Dolor**

Con la colaboración de:

ESTEVE