

A *Biblioteca da Dor* é uma iniciativa editorial que se propõe contribuir para um maior esclarecimento de todas as questões que a problemática da dor coloca, não apenas aos profissionais mais directamente envolvidos na sua abordagem como também àqueles que por algum motivo se possam interessar pelo assunto.

A escassez de publicações, em língua portuguesa, sobre este tema, não tem servido os propósitos de divulgação e de formação que todos os profissionais da área têm reclamado, muito especialmente apresentando características de publicação regular, com formato de fácil transporte e abordando as mais diferentes matérias relacionadas com ele.

O desafio que agora se lança, é precisamente o de provar que não faltam no nosso país autores de qualidade e com experiência suficiente para garantirem a qualidade desta obra, bem como patrocinadores que vejam nela o mesmo interesse que os profissionais e se sintam compensados pelo apoio que vierem a prestar.

Nos vários volumes que ao longo do tempo vierem a ser publicados, poderão ser encontradas respostas para as várias razões do inadequado tratamento da dor, para o desinteresse que tem caracterizado a falta de apoio ao aparecimento de novas Unidades e ao desenvolvimento das existentes, para as insuficiências de preparação de muitos dos profissionais que lidam com ela e até para alguns dos mitos e preconceitos que caracterizam a forma como a sociedade encara o problema e as respectivas soluções terapêuticas, principalmente o uso de opióides.

Na *Biblioteca da Dor*, o rigor será uma exigência e a utilidade um objectivo.



Técnicas de intervenção no tratamento da dor (Parte III)

Autor:

Francisco Duarte Correia





O Dr. Francisco Duarte Correia licenciou-se em Medicina em 1982, tendo concluído mais tarde, em 1998, o Mestrado em Patologia do Aparelho Respiratório na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Assistente Graduado de Anestesiologia desde 1998 com o título de Especialista pela Ordem dos Médicos desde 1993, o Dr. Duarte Correia é, no panorama nacional, uma das pessoas que mais se tem dedicado à Medicina da Dor, tendo feito parte, em 1991, do núcleo que fundou a Unidade Multidisciplinar de Terapêutica da Dor do Hospital Central do Funchal, que coordena desde o primeiro dia.

É vasto o seu currículo, tendo sucessivamente desempenhado relevantes cargos como, por exemplo, o de Representante eleito pela Especialidade de Anestesiologia para a Assembleia Consultiva das Especialidades do Conselho da Ordem dos Médicos na Região Autónoma da Madeira, Membro da Comissão Regional de Oncologia e da Comissão Nacional de Acompanhamento do Plano Nacional de Luta Contra a Dor, Membro português da Sociedade Europeia de Anestesia Regional (ESRA), Sócio-fundador da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) e membro da actual Direcção, editor convidado da Revista «Dor» (órgão de expressão oficial da APED), Sócio-fundador e representante na Região Autónoma da Madeira do Clube de Anestesia Regional (CAR), Director-Adjunto da Revista do CAR e Sócio-fundador e 1.º Presidente da Direcção do Fórum de Dor das Ilhas do Atlântico.

Tendo apresentado, participado, moderado e publicado mais de meia centena de trabalhos em Reuniões Científicas, Congressos e Publicações em Portugal e no estrangeiro, tem-se também distinguido na prática e divulgação das técnicas invasivas para tratamento da Dor, sendo hoje, no nosso País, uma das referências nesse tipo de terapêutica.

Títulos já publicados na Biblioteca da DOR:

Fisiopatologia da Dor

José Manuel Castro Lopes

Analgesia em Obstetrícia

José António Bismark

A Segunda Navegação. Aspectos Clínicos da Ética na Dor Oncológica

Manuel Silvério Marques

Dor Neuropática

Maria da Luz Quintal

A Organização da Analgesia do Pós-Operatório

José Manuel Caseiro

Opióides

Luís Medeiros

Multidisciplinaridade e Organização das Unidades de Dor Crónica

Zeferino Bastos

Cefaleias

Arantes Gonçalves

A Via Epidural em Analgesia Pós-Operatória

Pais Martins

Anestésicos Locais

Lucindo Ormonde

Protocolos em Analgesia Pós-Operatória

Maria José Garcia

Dor em Reumatologia

José Canas da Silva y Vera Las

Abordagem Psicológica no Controlo da Dor

Ana Gomes

Técnicas de Intervenção no Tratamento da Dor (Parte I)

Francisco Duarte Correia

Técnicas de Intervenção no Tratamento da Dor (Parte II)

Francisco Duarte Correia

Outros títulos a publicar na Biblioteca da DOR:

Técnicas de Intervenção no Tratamento da Dor (Parte IV)

Francisco Duarte Correia

Técnicas de intervenção no tratamento da dor (Parte III)

Francisco Duarte Correia

*Assistente Graduado de Anestesiologia
Coordenador da Unidade Multidisciplinar de Terapêutica da Dor
Hospital Central do Funchal*



PERMANYER PORTUGAL

www.permanyer.com



© 2008 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96
www.permanyer.com

ISBN de colecção: 972-733-133-5
ISBN: 978-972-733-249-6
Dep. Legal: B-50.936/2008
Ref.: 921AP081



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: Comgrafic



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Prefácio

A terapêutica da Dor Crónica continua a ser uma área da saúde que coloca enormes dificuldades aos médicos e incapacita como poucas os doentes.

A quantidade de publicações que surgem todos os anos sobre este tema é bem a prova da complexidade que traduz o seu tratamento, principalmente quando, por via da sua cronicidade, consegue produzir modificações nos mecanismos de sensibilização do sistema nervoso central.

Após um período em que as consequências das terapêuticas invasivas se mostraram muitas vezes desastrosas procurou-se caminhar de forma mais conservadora e porventura mais clínica na Medicina da Dor, principalmente na dor oncológica.

Mas se era nítido que nesta área os opióides se íam mostrando eficazes e as técnicas de os administrar compensatórias, já na dor não-oncológica, principalmente a neuropática, as terapêuticas farmacológicas em geral e os analgésicos em particular sempre deram mostras de sossobremem, incluindo os opióides que não conseguiam a habitual eficácia.

O desenvolvimento de novas técnicas de abordagem, algumas delas utilizando os velhos fármacos do passado, que introduziram no armamento terapêutico a possibilidade de se interferir na neuromodulação e de se adoptarem procedimentos como a neuroestimulação ou a radiofrequência pulsátil ou até mesmo toxinas como a botulínica, trouxeram novas perspectivas aos doentes e maior grau de exigência aos clínicos da dor que passaram a ter que dominar também estas formas invasivas para beneficiarem os doentes.

Curiosamente, se alguém tentou colocar em causa a presença dos anestesistas nas Unidades de Dor após anos e anos de a elas estarem ligados, estas técnicas vieram trazer um novo fôlego a uma especialidade que tendencialmente as domina.

O Dr. Duarte Correia é hoje uma referência nacional na prática de muitas destas técnicas e a elas tem dedicado todo o seu tempo, quer a praticá-las quer a divulgá-las, pelo que há anos que o esperamos para colaborar nesta obra.

Chegou finalmente essa oportunidade e embora o nosso convidado se tenha esforçado por obter a colaboração exclusiva de autores portugueses, isso não foi possível, mas não o impediu de ter feito um trabalho que consideramos notável e que provavelmente constitui a mais completa e importante publicação sobre terapêuticas invasivas em dor crónica que já se produziu em Portugal.

A sua extensão impede-nos porém de a publicar de uma só vez, pelo que será editada em quatro partes: as duas primeiras já publicadas, a que agora se conclui e uma outra que será distribuída ainda este ano (2008).

A *Biblioteca da Dor* acrescenta assim mais um indispensável título ao percurso temático que tem feito em torno da dor.

José M. Caseiro

Índice

Estimulación nerviosa periférica	7
Introducción.....	7
Bases neurofisiológicas	7
Aplicación de la neuroestimulación en el dolor crónico	8
Mecanismo de acción de la estimulación nerviosa periférica	9
Criterios de aplicación clínica de la estimulación nerviosa periférica	9
Indicaciones y puntos de implantación.....	9
Indicaciones	11
Composición de las fibras nerviosas a nivel de las raíces sacras	11
Efectos de la estimulación de las raíces sacras	11
Técnica de implante.....	13
Parámetros de estimulación eléctrica de las raíces sacras.....	13
Estudios clínicos	14
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	15
Complicaciones de la neuroestimulación medular.....	17
Introducción.....	17
Complicaciones de la técnica quirúrgica	17
Complicaciones postimplante.....	19
Complicaciones del <i>hardware</i>	19
Otras complicaciones.....	23

Precauciones para evitar complicaciones.....	23
Bibliografía.....	24
Recomendações da task force da EFIC (<i>European Federation of the IASP Chapters</i>) para neuromodulação da dor – administração intratecal de fármacos	26
Introdução	26
Administración intratecal de fármacos en dolor crónico	30
Administración de fármacos por vía espinal.....	30
Tipos de catéteres	31
Clasificación y características comunes de las bombas de infusión	32
Bombas de flujo continuo. Bombas programables	33
Fármacos	33
Bibliografía.....	37
Tratamiento del dolor refractario: técnicas de neuromodulación desde la medicina basada en la evidencia (MBE)	40
Resumen	40
Palabras clave	40
Introducción.....	40
Criterios de la medicina basada en la evidencia	41
Técnicas de infusión espinal	41
Infusión intratecal	42
Estimulación medular espinal (EME)	43
Bibliografía.....	45

Estimulación nerviosa periférica

J.A. DE ANDRÉS, V. VILLANUEVA, G. CERDÁ-OLMEDO, J. ASENSIO,
M.D. LÓPEZ Y S. MOLINER

Introducción

Los avances en el tratamiento del dolor en la segunda mitad del siglo XX, y en especial en los últimos 10-15 años, han resultado espectaculares. El punto de inflexión y de mayor impacto en la actividad clínica y de investigación del dolor fue la descripción en 1965 de la *Teoría de la puerta de entrada de Melzack & Wall*, en la cual se reconocía por primera vez el papel del sistema nervioso en la modulación de la información sensorial, tanto en la primera sinapsis (segmentario) como en el cerebro (suprasegmentario)¹. Desde entonces la modulación de la información aferente ha sido reconocida como la norma y no la excepción en el funcionamiento de los patrones del dolor².

La utilización de la electricidad como medio de terapia en el ser humano es conocida desde la antigüedad, y las primeras referencias son el uso, 600 años antes de Cristo, de la descarga eléctrica que generaba el pez torpedo. Actualmente, las técnicas de neuromodulación aportan un abordaje no destructivo y reversible para el tratamiento del dolor crónico, que en sus comienzos únicamente incluía la técnica de estimulación medular de cordones posteriores y la administración intracerebroventricular o espinal de sustancias, y que hoy en día incluye otras áreas como la estimulación nerviosa periférica y la estimulación cerebral profunda y cortical.

Bases neurofisiológicas

El funcionamiento de nuestro organismo se encuentra controlado por el sistema nervioso en sus tres subdivisiones (somático o de relación, sistema nervioso central y periférico, autónomo o neurovegetativo/neuroendocrino). El sistema nervioso periférico (SNP) recoge las informaciones de todo el organismo y las transmite al cerebro, donde posteriormente se integrarán y procesarán. A su vez, el cerebro, en función de las señales recogidas, genera una respuesta, la cual es transmitida de nuevo por el SNP hasta los músculos u órganos internos. En el periférico, los nervios se encargan de transmitir la información sensitiva a la médula espinal y el cerebro (fibras aferentes), así como de la transmisión de la información motora desde el sistema central hasta la periferia, en particular a los músculos esqueléticos (fibras eferentes).

El axón es la porción de la neurona encargada de transportar el impulso nervioso a la neurona vecina, bien al músculo o glándula que inerva (fibra motora) o bien al cerebro (fibra sensitiva).

Los axones se agrupan en fascículos, que están delimitados por un tejido conectivo denominado *perineurium*. A su vez, dentro de cada fascículo, las fibras están rodeadas por un tejido conectivo llamado *endoneurium*. Por último, los distintos fascículos que forman el nervio se encuentran dispuestos, unidos todos mediante el tejido conectivo denominado *epineurium*, formando la globalidad, el nervio (Fig. 1).

La estimulación eléctrica permite, mediante la aplicación de un estímulo eléctrico, modificar la tensión transmembrana de las fibras y generar un potencial de acción que se transmitirá posteriormente a lo largo de toda la fibra.

Dentro del sistema de estimulación, el electrodo es la interfase entre el sistema electrónico y el sistema físico (nervio) que nos permite registrar y aplicar un estímulo eléctrico sobre un nervio para, de esta forma, generar un potencial de acción^{3,4}. Para que ocurra ha de cumplirse ciertos requisitos que pueden resumirse en: biocompatibilidad química, biocompatibilidad mecánica y biocompatibilidad geométrica.

La *biocompatibilidad química* implica que los materiales sean lo más inertes posibles, y se utiliza el platino o el iridio como material para la fabricación de los electrodos, mientras que el soporte suele ser teflón o siliconas.

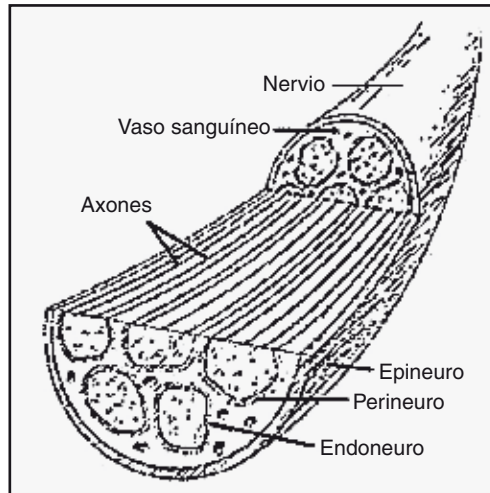


Figura 1. Estructura del nervio periférico.

La *biocompatibilidad mecánica* que se puede exigir a un electrodo depende principalmente de las propiedades mecánicas del tejido en el que está implantado, y los nervios periféricos son un elemento con un amplio rango de movilidad. Esto implica que cualquier electrodo que se encuentre próximo debe ser lo más flexible posible.

La *biocompatibilidad geométrica* implica la necesidad de un implante pequeño, ya que el nervio se encuentra al lado del electrodo y, por lo tanto, no está envuelto por él. La aplicación de un estímulo eléctrico origina, en las proximidades del electrodo, una conversión de corriente eléctrica a iones que produce una transferencia de carga de la superficie del electrodo al electrólito. El resultado de todo este proceso es una distribución de carga negativa a lo largo del electrodo y una distribución de carga positiva sobre el electrólito próximo al electrodo, que eléctricamente puede entenderse como un condensador.

De ello se deduce que el estímulo eléctrico debe tener unos parámetros que proporcionen una estimulación segura, que no genere daño sobre el tejido, y a su vez tiene que ser funcional; es decir, ha de ser capaz de producir excitación y, por lo tanto, el movimiento o la función deseada. Cada pulso, en función de su duración y amplitud, inyecta una determinada cantidad de carga al sistema electrodo-electrólito. Dependiendo de la capacidad de doble capa y de la carga inyectada, durante la estimulación se produce un incremento de la tensión en el sistema electrodo-electrólito y, dependiendo del valor al que llegue, pueden producirse reacciones irreversibles que generan productos tóxicos y dañan tanto el tejido como el electrodo⁵⁻⁷.

Aplicación de la neuroestimulación en el dolor crónico

El dolor neuropático rebelde al uso de terapias convencionales es uno de los mayores problemas en la práctica de la medicina del dolor. Basado en un progresivo conocimiento de la neurofisiología aplicada al campo de la nocicepción, en los últimos 30 años se ha desarrollado una mejor aplicación de la estimulación eléctrica en la inhibición de los mecanismos de transmisión del dolor tanto a nivel periférico como medular⁸. La experiencia acumulada con la aplicación de una tecnología simple como la estimulación nerviosa transcutánea (TENS) ha proporcionado en muchos casos una prueba para identificar a los pacientes que eran candidatos para la utilización de estimulación medular de cordones posteriores.

La estimulación nerviosa periférica (PNS), se ha utilizado en el tratamiento del dolor neuropático desde 1965, en el que Wall y Sweet aplicaron PNS en cinco pacientes con neuralgias postraumáticas^{9,10}. Desde entonces PNS se ha utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de síndromes de dolor crónico como dolor regional complejo tipo I y II, avulsiones de plexo y neuropatías por atrapamiento. En la última década, y especialmente por el impulso de Michael Stanton-Hicks, ha ganado una gran popularidad su aplicación, especialmente en el tratamiento del dolor regional complejo tipo II y en el dolor mantenido por el simpático¹¹⁻¹³.

Tabla 1. Criterios de indicación de estimulación nerviosa periférica (PNS)¹⁶

1. Dolor crónico grave y refractario a otras terapias.
2. Analgesia temporal conseguida mediante bloqueos con anestésicos locales.
3. Sin contraindicación psicológica^{17,18}
4. Presencia objetiva de enfermedad.
5. Analgesia conseguida en los períodos de prueba en caso de estimulación en fase temporal.
6. Inexistencia de hábitos adictivos.

Mecanismo de acción de la estimulación nerviosa periférica

Se asume que en los efectos observados tras la aplicación de PNS están implicados tanto mecanismos centrales como periféricos¹⁴. De los estudios realizados se concluye una pérdida en la percepción sensorial de la distribución de las fibras A δ ¹⁴, o por supresión de la actividad de las fibras C¹⁵. Los estudios de Campbell y Taub¹⁴ mostraron que un nervio periférico estimulado transcutáneamente presenta una pérdida de la percepción sensorial y que en su distribución segmentaria se recoge una pérdida del componente A δ en la composición del potencial de acción obtenido para dicho nervio. Esto sugiere un bloqueo axonal como responsable de los hallazgos referidos. Esta hipótesis está apoyada por otros estudios^{9,15} que demostraron en el nervio humano que la estimulación repetida resulta en un fallo de excitación de las fibras C, seguido también pero en menor proporción por un fallo de actividad de las fibras A. En estudios en los que se indujeron experimentalmente neuromas en ratas, y se les expuso a una corriente antidrómica tetánica breve, se consiguió una reducción de las descargas espontáneas del neuroma en períodos desde minutos hasta horas. Por lo tanto la presencia de mecanismos centrales y periféricos está claramente demostrada^{9,15}.

Criterios de aplicación clínica de la estimulación nerviosa periférica (Tabla 1)

La implantación de un sistema de estimulación de nervio periférico es diferente de la estimulación medular. La fase de prueba se realiza usando el electrodo definitivo, y tras la cirugía precisa para la implantación sobre el nervio responsable de la distribución segmentaria del patrón del dolor. Una vez realizada la exposición quirúrgica del nervio en punto proximal respecto al área de lesión, se identifica un plano fascial para la sutura del electrodo al mismo tiempo que se sutura al perineuro del nervio. El electrodo se conecta a una extensión temporal que se tuneliza subcutáneamente hasta salir transcutáneamente conectándose a un estimulador externo temporal, suturando todos los planos quirúrgicos.

Se realiza un período de prueba con estimulación parestésica conseguida sobre el área de dolor, cuya duración debe ser la mínima que asegura el resultado de la prueba; así se evalúa al paciente respecto al dolor, la discapacidad y las expectativas psicológicas. Sólo si se consigue un mínimo del 50% de analgesia se debe implantar el generador definitivo.

Las complicaciones relacionadas con el implante y el seguimiento de la PNS son las mismas que con la estimulación medular.

Hay pocos estudios de impacto del uso tanto de la estimulación medular como de la periférica en el costo de la atención a los pacientes con dolor crónico. En un seguimiento realizado a 222 pacientes atendidos en la Cleveland Clinic Foundation, se obtuvo un resultado significativo en el uso de ambos sistemas para el consumo sucesivo de recursos económicos, y se concluyó que una vez realizada la inversión inicial, el costo de los sistemas es amortizado en ambos casos por la reducción subsiguiente de consumo de recursos¹³.

Indicaciones y puntos de implantación

Nervios periféricos

Los puntos más habituales para el tratamiento de neuropatías son los nervios mediano, cubital, radial, tibial posterior y peroneo común.

Existen muy pocos estudios en la literatura que comparen la eficacia de PNS respecto a la estimulación medular. En 1976, Sweet publicó los resultados en 69 pacientes tratados con PNS⁹, con un éxito global del 25%. Campbell y Long¹⁵, en 1976, comunicaron sus resultados en 33 pacientes tratados por dolor crónico por diferentes tipos de síndromes con un seguimiento de 3 a 68 meses. De acuerdo con los parámetros de evaluación aplicados, el 24% consiguió un resultado excelente, el 21% tuvo un resultado intermedio y los restantes se consideraron fracasos. Law et al.¹⁹, en 1980, utilizando los mismos criterios en 22 pacientes consiguieron el 62% de resultados excelentes. Nashold et al.²⁰, en su estudio sobre 35 pacientes con lesiones nerviosas en extremidades inferiores y superiores, consiguieron el 31% y el 53%, respectivamente, de excelentes resultados, en un seguimiento de cuatro a nueve años en los que se requirió una disminución del dolor de al menos el 90%.

En un estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de dolor regional complejo tipo I o II a los que se implantó un PNS quirúrgicamente en el nervio afecto, se realizó el implante definitivo en el 94% de los pacientes. Se consiguió un control adecuado del dolor en el 63%, en los que la alodinia y el dolor espontáneo se redujo de un EVA basal de $8,3 \pm 0,3$ a $3,5 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). Se observó mejoría en el tono vasomotor y la actividad física del paciente, con una menor repercusión en cuanto a la debilidad muscular y los cambios tróficos. El 20% de los pacientes tratados consiguió la reinserción laboral. Una cuestión relevante de este estudio es el dato significativo de que la presencia de más de un nervio implicado en la sintomatología implica una menor respuesta clínica ($p < 0,01$).

En un reciente estudio prospectivo multicéntrico²¹ se ha realizado la estimulación percutánea del nervio tibial como mecanismo de control del dolor pélvico refractario que acompaña otros síntomas urinarios como incontinencia o urgencia en la micción. Se realizó el estudio en 33 pacientes a los que se analizó mediante escala EVA, cuestionario de McGill, y el cuestionario de calidad de vida SF-36. En el 21% se obtuvo una reducción del EVA de $> 50\%$, y en el 18%, de $> 25\%$. En todos los pacientes mejoró la calidad de vida (SF-36) así como la percepción total del dolor (McGill).

Han sido comunicados resultados poco satisfactorios debido a la imposibilidad de que el paciente tolerara la parestesia²²⁻²⁴ y a la fibrosis del electrodo en la vecindad del nervio²⁴.

Neuralgia occipital

La neuralgia occipital es el dolor paroxístico crónico en la distribución del nervio occipital mayor y menor. Su tratamiento resulta particularmente difícil en ocasiones²⁵. Recientemente, Weiner describió una nueva posibilidad para el tratamiento de la neuralgia occipital^{26,27} en el que en un estudio prospectivo se consiguió que los dos tercios de los pacientes tratados con neuralgia occipital obtuvieran el 75% de control del dolor y el tercio restante, del 50%²⁶.

Este abordaje se realiza con una mínima exposición quirúrgica y presenta unos resultados prometedores que tal vez permitirán futuros abordajes de otros nervios a nivel periférico. La neuralgia occipital es cada vez más aceptada como origen de cefaleas denominadas como cervicogénicas, que son de etiología tanto de atrapamiento muscular como ligamentoso^{28,29}. Estos fenómenos de atrapamiento morfológico son responsables de la refractariedad a estrategias de tratamiento habituales tanto médicas como quirúrgicas³⁰⁻³³. El bloqueo diagnóstico de la raíz C2 (occipital mayor) o C3 (occipital menor) puede ser realizado como predictor del posible éxito de la técnica de estimulación nerviosa periférica de estos nervios^{25,26}. Para la realización del implante el electrodo se sitúa subcutáneamente al nivel de la apófisis espinosa de C1, y se introduce la aguja de Tuohy transfixivamente de una a otra apófisis mastoides. Si se consigue una parestesia adecuada en la zona de referencia de dolor del paciente, se realiza una sutura de anclaje en la fascia y se tuneliza el electrodo anterior subclavicular para conectarlo al generador. Alo, en 1999, realizó una propuesta alternativa para el tratamiento de la neuralgia bilateral mediante el alojamiento de dos electrodos con entrada común a nivel de la apófisis espinosa de C1 y alojamiento individualizado de cada uno de los electrodos a nivel lateral³³.

Hasta el 5% de la población general sufre cefaleas mixtas o con componente múltiple. En un reciente estudio³⁴ en el que todos los pacientes cumplían los criterios de la International Headache Society (IHS) para el diagnóstico de migraña episódica, los pacientes fueron evaluados mediante la escala MIDAS (Migraine Disability Assessment) para evaluar el resultado de la estimulación periférica C1-C3 durante seis meses. El grado basal fue IV en la escala MIDAS para todos los pacientes con una media de 75,56 días de migraña. Tras el inicio de la PNS, 15 pacientes comunicaron grado I de la escala MIDAS, 1 paciente grado II, 4 grado III, y 5 mantuvieron el grado IV, con una media de 37,45 días de cefalea. La mejoría estimada en la escala MIDAS fue del 88,7%, con un nivel general de satisfacción de los pacientes con la PNS.

Matharu et al.³⁵ han evaluado a ocho pacientes con migraña crónica que habían demostrado una mejoría clínica con el uso de PNS, mediante tomografía de emisión de positrones (PET), utilizando el flujo regional cerebral (rCBF) como marcador de la actividad neuronal. Los resultados demostraron cambios en el rCBF de los núcleos dorsales rostrales pontinos, del córtex cingulado anterior (ACC) y del cuneo, correlacionados con las puntuaciones de dolor, y en el ACC y pulvinado izquierdo, correlacionados con la estimulación provocadora de parestesia. El patrón de activación de los núcleos dorsales rostrales pontinos es altamente sugestivo de su papel en la fisiopatología de la migraña crónica, pudiendo ser neuromodulada su función mediante la estimulación occipital.

Neuralgia supraorbitaria y supratroclear

Dunteman³⁶ realizó en el año 2002 una propuesta para el tratamiento de la neuralgia postherpética de la división oftálmica del nervio trigémino. La implantación se realizó desde la cola de la ceja alojando la punta del electrodo a nivel del entrecejo y situando éste aproximadamente 1 cm por encima del arco superciliar. Nuestra experiencia en neuralgias postraumáticas avala la versatilidad del método, y es necesario un ajuste fino de la intensidad de estimulación ya que el componente de fibras de bajo umbral A β en el axón tiene una activación preferencial con el desarrollo de contracciones en el área afecta que pueden resultar molestas para el paciente (Fig. 2).

Estimulación de raíces sacras

La idea inicial era desarrollar un sistema implantable de estimulación dirigido a tratar la disfunción vesical de los lesionados medulares con alteración del reflejo véscico-esfinteriano. Posteriormente, la estimulación de las raíces sacras (EERS) ha sido preconizada por diferentes autores basados en la experiencia acumulada en la estimulación medular para el control del dolor perineal o pelviano refractario a otras terapias³⁷⁻³⁹, mediante la inserción cráneo-caudal o trans-sacra⁴⁰⁻⁴³.

Indicaciones

Las indicaciones generales para la estimulación en esta región se han desarrollado recientemente.

La neuromodulación de las raíces sacras (NRS) es una alternativa terapéutica no destructiva y reversible indicada en pacientes con disfunción miccional crónica (DMC) en los que se ha demostrado que los tratamientos conservadores han resultado ineficaces o mal tolerados. La terapia está basada en la observación, tras décadas de investigación, de que la neuromodulación de las raíces sacras logra influir el comportamiento de la vejiga, del esfínter uretral externo (EUE) y de los músculos del suelo pélvico (MSP), y en cuadros clínicos relacionados con disfunción sexual y alteración del detrusor. En la actualidad, esta terapia ha sido ya aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos para el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia (IUU) por inestabilidad vesical, en septiembre de 1997, y para los pacientes con dificultad de vaciado (DV) no obstructivos orgánicos y pacientes con síndrome de urgencia frecuencia (SFU), en mayo de 1999.

Por otra parte, se ha visto su beneficio en el tratamiento de muchas patologías sensoriales, motoras, y mixtas del plexo lumbosacro como: neuralgia genitofemoral, neuralgia ilioinguinal, lesión o neuralgia del plexo lumbar, neuropatía del obturador, neuralgia/neuritis sacra, neuralgia del pudendo, cistitis intersticial, vulvodinia, coccigodinia y prostatitis. También los resultados preliminares son prometedores para el dolor radicular lumbosacro, el síndrome de dolor de raquis posquirúrgico y el síndrome de dolor crónico regional complejo, con resultados inadecuados con la estimulación medular (Fig. 3).

Composición de las fibras nerviosas a nivel de las raíces sacras

Las raíces sacras ventrales son nervios mixtos que contienen tanto fibras somáticas como autonómicas⁴⁴⁻⁴⁹. La actividad aferente se conduce al SNC a través de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Estos aferentes están formados por fibras mielínicas tipo A delta y no mielínicas tipo C que conducen impulsos de los receptores de tensión y nociceptores de la pared vesical. Además, existen fibras eferentes parasimpáticas vesicales y somáticas para los MSP.

Efectos de la estimulación de las raíces sacras

La aplicación de una estimulación eléctrica a un nervio no es un hecho fisiológico. En un nervio mixto como S3, la despolarización se produce en muchas fibras a la vez. Por lo tanto, al mismo tiempo se estimulan fibras aferentes y eferentes.

Figura 2. Electrodo supra-orbitario derecho por neuralgia supraorbitaria rebelde en paciente de 33 años de edad tras accidente laboral por precipitación (fractura del hueso frontal).



Figura 3. Estimulador sacro en paciente diagnosticado de coccigodinia.

La distribución de la estimulación en un nervio mixto depende principalmente de dos factores: la distancia relativa entre la fibra y el electrodo y el diámetro de las fibras del haz nervioso. Las fibras mielínicas son conductoras rápidas, por lo que tienen un bajo umbral de excitación y necesitan impulsos de menor amplitud para ser estimuladas. Por el contrario, las fibras no mielínicas poseen un umbral más elevado y necesitan un impulso de mayor amplitud para su excitación.

Aunque existen diferentes teorías sobre el mecanismo de acción de la EERS, los expertos están de acuerdo en que ejerce un efecto modulador de los reflejos sacropontinos que controlan la micción⁵⁰⁻⁵⁵. La electroestimulación induce tanto la contracción vesical como la esfinteriana provocando una disinergia detrusor-esfínter que interfiere el vaciado vesical completo. Se ha intentado localizar las neuronas motoras de los núcleos medulares parasimpático y pudiendo para realizar una estimulación por separado de cada grupo neuronal. Mediante estimulación estereotáctica directa de la médula sacra, se logró inducir contracción vesical sin contracción esfinteriana concomitante en animales de experimentación⁵⁶; sin embargo, su aplicación clínica es extremadamente difícil. La programación de los sistemas es esencial para conseguir bloquear las fibras somáticas mediante elevada frecuencia, baja amplitud de corriente bifásica seguida de baja frecuencia y elevada amplitud de estimulación de las fibras autonómicas. Frecuencias mixtas y pulsos de corriente alterna logran

bloquear selectivamente las fibras somáticas. De esta forma, se produce una parálisis flácida temporal del sistema esfinteriano. Al mismo tiempo, la excitación selectiva de las fibras autonómicas causa una contracción del detrusor.

Chancellor et al.⁵⁷ demostraron que la estimulación selectiva de axones mielínicos gruesos inhibía, según la teoría de la compuerta, la transmisión de las fibras amielínicas C; con ello, conseguían no sólo inhibir la transmisión del impulso nociceptivo, sino también promover los fenómenos de curación. Esto se observó tras la estimulación selectiva de la raíz S3 correlacionada con aumentos de la concentración de la orina, la reducción de las concentraciones de factor antiproliferativo, la disminución de marcadores de cistitis intersticial en la orina y el aumento de la concentración en orina de factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina⁵⁰.

Técnica de implante

Para la colocación de electrodos a nivel de una raíz sacra existen dos sistemas: la transforaminal S2-S3 y la epidural retrógrada.

Los implantes iniciales de electrodos permanentes se situaban a través del foramen de S3; sin embargo, este abordaje tiene limitaciones y el propio diseño del electrodo hace difícil su fijación^{58,59}.

En el abordaje epidural retrógrado^{42,43,60} se recomienda una entrada en L3/4 o L2/3 para evitar los ángulos menos favorables intralaminares de la curva lordótica lumbar y evitar una posible punción dural. Este abordaje da la distancia necesaria para obtener la posición de electrodo apropiada a nivel ipsilateral o contralateral a nivel S1, S2, S3, S4 o S5, teniendo en cuenta la transición natural ascendente y la curvatura lateral del sacro⁶⁻⁹. Los inconvenientes potenciales de este abordaje incluyen la imposibilidad de canalizar el electrodo en el espacio epidural por vía translaminar, la de progresar por una anatomía alterada (espondilolistesis, fibrosis epidural, epiduritis o dolor a la progresión por roce dural, angulación excesiva de la charnela lumbosacra...), la de entrar en la funda de la raíz sacra adecuada y, por supuesto, la necesidad de una curva de aprendizaje como en todas las nuevas técnicas.

Parámetros de estimulación eléctrica de las raíces sacras

Las características especiales de la membrana excitable determinan el rango de parámetros requeridos para iniciar el potencial de acción. Los conocimientos adquiridos recientemente sobre los mecanismos de producción y propagación de impulsos y los avances en la tecnología electrónica han permitido maximizar los beneficios de la EERS y se minimizan sus efectos colaterales. La selección de los parámetros es muy importante para obtener una estimulación de las fibras nerviosas más eficiente y segura. Si la estimulación no es adecuada, no sólo se compromete el efecto terapéutico, sino que se puede producir daño nervioso, principalmente, por acumulación de elevada densidad de corriente y desencadenamiento de reacciones químicas tóxicas alrededor del nervio.

La amplitud de los pulsos determina la diferencia de potencial transmitida en voltios. Es el parámetro más importante y de hecho el nivel de influencia de la estimulación eléctrica depende principalmente de la diferencia de potencial aplicada. Por esto, para neuromodular se utilizan impulsos positivos y negativos energéticamente iguales, pero de formas diferentes (bifásicos). El campo eléctrico generado es cuantificable en miliamperios por milímetro cuadrado. A la concentración de corriente por superficie se la denomina densidad de corriente responsable del cambio en el potencial de acción de las neuronas. Es máxima en las zonas cercanas al electrodo. Pero para alcanzar el umbral de despolarización de la membrana, necesita un nivel y una duración suficientes que depende de diversos factores:

- Ancho de pulso. La duración de cada pulso se denomina ancho de pulso. Básicamente, cuanto menor es la duración del pulso, mayor es la amplitud requerida para iniciar el potencial de acción. Sin embargo, cuando las corrientes de pulsos son demasiado breves no son efectivas, independientemente de la cantidad de corriente emitida. En general, la duración debe ser superior a 30 ms y es óptima alrededor de 180 ms. Igualmente, niveles de corriente demasiados bajos son inefectivos, independientemente de su duración. Por ejemplo, una duración de pulso superior a 500 ms no logra compensar una corriente baja. Existe una relación entre la intensidad del impulso y el tiempo necesario para que se alcance el umbral de despolarización.
- Distancia electrodo-raíz. La densidad de corriente disminuye con el aumento de la distancia entre el electrodo y el nervio a razón del cuadrado, lo cual supone que la densidad de corriente en el nervio disminuye por un factor de 4 si la distancia entre el electrodo y el nervio aumenta por un factor de 2.

- Tamaño del electrodo. Además de la distancia que separa al electrodo de la raíz, siempre se produce una capa de fibrosis en torno al electrodo. Por lo tanto, existe un compromiso entre el tamaño del electrodo y el espesor de la fibrosis. Una buena proporción es que el radio del electrodo y el espesor de la fibrosis sean iguales o parecidos. El daño nervioso ocurre si la densidad de carga excede de 7 mC/cm² cuando la frecuencia de pulso es superior a 50 pulsos/segundo¹³.
- Radio virtual del electrodo. Es la suma del radio de la punta del electrodo y del espesor de la fibrosis. Proporciona información sobre la dispersión de la corriente. Se obtiene dividiendo el voltaje del impulso por la impedancia del conjunto. La impedancia aumenta al disminuir el tamaño, ya que es más difícil transmitir la corriente a través de un electrodo pequeño que mediante uno grande.
- Distancia ánodo-cátodo. Si los electrodos están cerca el uno del otro, la mayoría de la corriente se distribuye por una área confinada entre ellos, con escasa extensión a los nervios adyacentes. La estimulación bipolar se consigue situando el ánodo y el cátodo cerca de un haz nervioso. Una ventaja de este abordaje es que solamente los nervios más cercanos son estimulados.
- Diámetro de la fibra nerviosa. Las fibras de pequeño diámetro requieren estímulos de mayor intensidad de pulso para generar potenciales de acción que las de mayor diámetro.
- Frecuencia de la corriente de estimulación. Es el número de pulsos por unidad de tiempo. Se expresa en pulsos por segundo o hertz, que corresponde al número de ciclos por segundo. La frecuencia óptima de estimulación está basada en la velocidad de conducción de las diferentes fibras nerviosas. Por ejemplo, la velocidad de conducción de las fibras tipo A α y A β es de 130 metros por segundo, por lo que la frecuencia que se utiliza generalmente es de 36 a 120 hertz. Una frecuencia excesivamente elevada produce una acumulación de carga (aumento de densidad de corriente) en la raíz y la probabilidad de lesión aumenta. Una estimulación con frecuencia superior a 50 pulsos/segundo (a una amplitud de 2,5 mA) aumenta la posibilidad de daño en nervios periféricos. Se recomiendan frecuencias de pulso entre 10-20 pulsos/seg.
- Fenómeno de polarización del electrodo. Consiste en la orientación de las moléculas de agua en la superficie metálica del electrodo. Hay que tener en cuenta que dicha orientación constituye el mecanismo más rápido y eficaz de conducción de la corriente eléctrica en la interfase metal-electrolito, formada por el electrodo de estimulación y los fluidos con los que está en contacto. Cuando el estímulo cesa, las moléculas de agua se desordenan de forma espontánea gracias al movimiento vibratorio constante que poseen. El borrado de la capa eléctrica constituida por las moléculas de agua orientadas se realiza mucho mejor aplicando un impulso contrario al de estimulación. El estímulo transporta las cargas necesarias para equilibrar y neutralizar el impulso de estimulación. Este momento coincide con el de recarga del condensador de salida por parte de los condensadores intermediarios. De esta forma se evita que haya un transporte neto de carga en un sentido y se produzcan los fenómenos galvánicos y de electrólisis en torno a la punta del electrodo. Los fenómenos galvánicos resultan de la aplicación de corriente eléctrica continua, y no son otra cosa que los cambios electroquímicos que se producen por utilizar iones como medio de transporte de cargas. La utilización de corrientes alternas (corrientes farádicas) no compromete la estabilidad de los iones ni los transforma, ya que sólo los utiliza para desplazar las cargas en un sentido y otro, al igual que se hace basculando las moléculas de agua de una orientación a otra.

Estudios clínicos

En la actualidad existe suficiente evidencia para afirmar que la estimulación de raíces sacras es efectiva en el control de los estímulos nociceptivos y disestesias procedentes del área pelviana y perineal, promoviendo al mismo tiempo la normalización de la función vesical y los volúmenes urinarios; es una alternativa que se debe considerar en el tratamiento de los pacientes con disfunción miccional crónica y con diagnóstico de cistitis intersticial.

Para determinar la eficacia a largo plazo en el tratamiento de la disfunción del suelo pelviano, Paszkiewicz et al.⁶¹ analizaron a 60 pacientes con anomalías en el vaciado vesical en forma de urgencia o incontinencia. Mediante PNS de S3, el 80% de los pacientes obtuvo el 50% de mejoría clínica expresado en una reducción del número de micciones y aumento del volumen de cada micción, con un volumen residual de menos de 100 ml. Asimismo, Peters, et al.⁶² emplearon el mismo criterio de evaluación de la eficacia a largo plazo de la neuromodulación sacra del dolor pelviano asocia-

do a la cistitis intersticial, conformado mediante cistoscopia y distensión hídrica. El control del dolor se midió en el consumo de morfina. La dosis disminuyó de 81,6 a 52,0 mg/día (36%) después del implante del sistema de PNS ($p = 0,015$), y fue en 4 de los 18 pacientes estudiados el consumo suspendido.

De la experiencia acumulada en el uso de la estimulación sacra para el tratamiento de la incontinencia vesical, algunos autores han comenzado su aplicación en la incontinencia fecal⁶³, en relación con déficits del esfínter anal externo. De acuerdo con los resultados en el estudio de Matzel et al.⁶³, la incontinencia mejoró en todos los pacientes desde el 40,2% hasta el 2,8%, y en la escala de Wexner la puntuación cambió de 17 a 2. La función del esfínter anal mejoró durante todo el tiempo que duró la estimulación sacra.

Por último, cabe comentar que un reciente estudio comparativo realizado por Van Kerrebroeck et al.⁶⁴ incidía en que no existían diferencias significativas entre el uso de estimulación sacra unilateral frente a bilateral en pacientes con disfunción crónica del tracto urinario, y recomendaba su utilización en los casos en que el período de prueba con el sistema unilateral no fuera efectivo.

Conclusiones

Es importante puntualizar que la aplicación adecuada de las técnicas de estimulación nerviosa periférica debe partir de un diagnóstico exacto de la patología subyacente causante del dolor y de la caracterización del tipo y la taxonomía del dolor. El diagnóstico discriminativo de las variables implicadas en el cortejo sintomático final expresado por el paciente deberá ser enfocado de forma multidisciplinar con el fin de conseguir la mayor eficiencia en el uso posterior del sistema por parte del paciente y, en muchos casos, de los cuidadores primarios.

El mejor y más específico diseño de sistemas de neuromodulación para la estimulación periférica permitirá su ampliación en el futuro y la mejora de sus resultados.

Bibliografía

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science*. 1965;150:971-9.
2. Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central «pattern generating mechanism» for pain. *Pain*. 1978;4:195-210.
3. Grill WM, Mortimer JT. Stimulus waveforms for selective neural stimulation, vol. 14. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*; 1993. p. 375-85.
4. Oliver J, Barniol N, Mocanu O, Uranga A. Low power techniques and neural applications in microelectronics. Part three: The neural transmission. From modelling to implanted circuitry. In: Oliver J, editor. 2000.
5. Dymond AM. Characteristics of the metal-tissue interface of stimulation electrodes, vol. 23, n. 4. *IEEE Tran. BME.*; July 1976. p. 274-80.
6. Brummer SB, Robblee LS. Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation: Theoretical and practical considerations. New York: Ann New York Acad Of Sciences; 1983.
7. Geddes LA. The first stimulators: Reviewing the history of electrical stimulation and the devices crucial to its development. *IEEE Eng in Medicin and Biolog.* 1994. p. 532-42.
8. Linderth B, Meyerson B. Peripheral and central nervous system stimulation in chronic therapy-resistant pain. Background, hypothetical mechanisms and clinical experiences. *Lakartidningen*. 2001;98(47):5328-36.
9. Shetter A, Racz G, Lewis R, Heavner J. Peripheral nerve stimulation. In: North R, Levy R, editors. *Neurosurgical Management of Pain*. New York: Springer-Verlag; 1997. p. 261-70.
10. Leak W, Ansel A. Neural stimulation: spinal cord and peripheral nerve stimulation. In: Raj P, editor. *Pain Medicine: A Comprehensive Review*. St. Louis: Mosby; 1996. p. 327-33.
11. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg*. 1996; 84(3):415-423.
12. Stanton-Hicks M, Salamon J. Stimulation of the central and peripheral nervous system for the control of pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14(1):46-62.
13. Mekhail NA, Aeschbach A, Stanton-Hicks M. Cost benefit analysis of neurostimulation for chronic pain. *Clin J Pain*. 2004;20(6):462-8.
14. Campbell J, Taub A. Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. A peripheral mechanism. *Arch Neurol*. 1973;28:347-50.
15. Campbell J, Long D. Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg*. 1976;45:692-9.
16. Leak W, Ansel A. Neural stimulation: spinal cord and peripheral nerve stimulation. In: Raj P, editor. *Pain Medicine: A Comprehensive Review*. St. Louis: Mosby; 1996. p. 327-33.
17. Monsalve V, De Andrés J. El papel de las variables psicológicas en la toma de decisiones en el implante de sistemas de neuromodulación para el tratamiento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor*. 1999;6:357-62.
18. Monsalve V, De Andrés JA, Valía JC. Application of a psychological decision algorithm for the selection of patients susceptible to implantation of neuromodulation systems for the treatment of chronic pain. A proposal. *Neuromodulation*. 2000;3(4):191-200.
19. Law J, Sweet J, Kirsch W. Retrospective analysis of 22 patients with chronic pain treated by peripheral nerve stimulation. *J Neurosurg*. 1980;52:482-5.
20. Nashold B, Goldner J, Mullen J, Bright D. Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *J Bone Joint Surg*. 1982;64A:1-10.
21. Van Balken MR, Vandoninck V, Messelink BJ, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2003;43(2):158-63.
22. Calvillo O, Racz G, Didie J, Smith K. Neuroaugmentation in the treatment of complex regional syndrome of the upper extremity. *Acta Orthop Belg*. 1998;64:57-63.
23. Picaza JA, Cannon BW, Hunter SE, Boyd AS. Pain suppression by peripheral nerve stimulation. Observations with implantable devices. *Surg Neurology*. 1975;4(Pt II):115-26.
24. Long DM, Erickson D, Campbell J, North R. Electrical stimulation of the spinal cord and peripheral nerves for pain control: a ten year experience. *Appl Neurophysiol*. 1981;44:207-17.

25. Silverman SB. Cervicogenic Headache: Interventional, Anesthetic, and Ablative Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. 2002;6:308-14.
26. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999;2:217-21.
27. Weiner RL. The future of Peripheral nerve neurostimulation. *Neurol Research*. 2000;22:299-303.
28. Ziegler DK, Murrow RW. Headache. In: Joynt R, editor. *Clinical Neurology*, vol. 2. Philadelphia: JB Lippincott; 1988. p. 1-35.
29. Poletti CE, Sweet WH. Entrapment of the C2 root and ganglion by the atlanto-epistropheic ligament: Clinical syndrome and surgical anatomy. *Neurosurgery*. 1990;27:288-91.
30. Stechison MT, Mullin BB. Surgical treatment of occipital neuralgia: an appraisal of strategies. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;131:236-40.
31. Proposed operation for occipital neuralgia: C2 and C3 root decompression. *Neurosurgery*. 1983;12:221-4.
32. Dubuisson D. Treatment of occipital neuralgia by partial rhizotomy at C1-3. *J Neurosurgery*. 1995;82:581-6.
33. Alo KM, Yland MJ, Feler C, Oakley J. A study of electrode placement at the cervical and upper thoracic nerve roots using an anatomic trans-spinal approach. *Neuromodulation*. 1999;2:3:222-7.
34. Popeney CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache*. 2003;43(4):369-75.
35. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004;127:220-30.
36. Dunteman E. Peripheral Nerve Stimulation for Unrelenting Ophthalmic Postherpetic Neuralgia. *Neuromodulation*. 2002;5:32-7.
37. Barolat G. Percutaneous retroperitoneal stimulation of the sacral plexus. *Stereotact Funct Neurosurgery*. 1991;56 (4):250-7.
38. Blume H, Richardson R, Rojas C. Epidural nerve stimulation of the lower spinal cord and cauda equina for the relief of intractable back pain in failed back surgery. *Applied Neurophy*. 1982;5:456-60.
39. Bosch JLHR, Groen J. Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. *J Urol*. 1995;154:504-7.
40. Siegel SW. Management of voiding dysfunction with an implantable neuroprosthesis. *Urol Clin N Am*. 1992;19:163-70.
41. Koldewijn EL, Rosier PFWM, Meuleman EJH, Koster AM, Debruyne FMJ, Kerrebroeck PEV. Predictors of success with neuromodulation in lower urinary tract dysfunction: results of trial stimulation in 100 patients. *J Urol*. 1994;152:2071-5.
42. Alo KM, et al. Lumbar and sacral nerve root stimulation (NRS) in the treatment of chronic pain: a novel anatomic approach and neurostimulation technique. *Neuromodulation*. 1999;1(2):23-31.
43. Alo KM, Zidan AM. Selective nerve root stimulation (SNRS) for the treatment of intractable pelvic pain and motor dysfunction: a case report. *Neuromodulation*. 2001;1(4):19-23.
44. Kokotas NS, Schmidt RA, Tanagho EA. Motor innervation of the urinary tract studied by retrograde axonal transport of protein. *Invest Urol*. 1978;16:179.
45. Kokotas NS, Schmidt RA, Tanagho EA. Axonal transport of horseradish peroxidase: a new method for tracing nervous control of the bladder. *Urol Int*. 1978;33:427.
46. Thüroff JW, Bazeed MA, Schmidt RA, Wiggin DM, Tanagho EA. Functional pattern of sacral root stimulation in dogs. I. Micturition. *J Urol*. 1982;127:1.031.
47. Thüroff JW, Bazeed MA, Schmidt RA, Wiggin DM, Tanagho EA. Functional pattern of sacral stimulation in dogs. II. Urethral closure. *J Urol*. 1982;127:1.034.
48. Jinemann KP, Lue TF, Schmidt RA, Tanagho EA. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. *J Urol*. 1988;139:74.
49. Schalow G. Efferent and afferent fibres in human sacral ventral nerve roots: basic research and clinical implications. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1989;29:33.
50. Dijkema HE, Weil EH, Mijs PT, Janknegt RA. Neuromodulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunctions. Clinical results and complications. *Eur Urol*. 1993;24:72.
51. Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Van Kerrebroeck PE. Clinical results of sacral neuromodulation for chronic voiding dysfunction using unilateral sacral foramen electrodes. *World J Urol*. 1998;16:313.
52. Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Bemelmans BLH, Van Kerrebroeck PE. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol*. 2000;37:161.
53. Van Kerrebroeck PE. The role of electrical stimulation in voiding dysfunction. *Eur Urol*. 1998;34:27.
54. Bosch JLHR, Groen J. Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. *J Urol* 1995;154:504.
55. Shaker HS, Hassouna M. Sacral nerve root neuromodulation: an effective treatment for refractory urge incontinence. *J Urol*. 1998;159:1.516.
56. Carter RR, McCreery DB, Woodford BJ, Bullara LA, Agnew WF. Micturition control by microstimulation of the sacral spinal cord of the cat: acute studies. *IEEE Trans Rehab Eng*. 1995;3:206.
57. Chancellor MB, Chartier-Kastler EJ. Principles of Sacral Nerve Stimulation (SNS) for the Treatment of Bladder and Urethral Sphincter Dysfunctions. *Neuromodulation*. 2000;3:15-26.
58. Thon WF, Baskin LS, Jonas U, Tanagho EA, Schmidt RA. Surgical principles of sacral foramen electrode implantation. *World J Urol*. 1991;9:133.
59. Janknegt RA, Weil EH, Eerdmans PH. Improving neuromodulation technique for refractory voiding dysfunctions: two-stage implant. *Urology*. 1997;49:358.
60. Alo KM, Gohel R, Corey CL. Sacral nerve root stimulation for the treatment of urge incontinence and detrusor dysfunction utilizing a cephalocaudal intraspinal method of lead insertion: a case report. *Neuromodulation*. 2001;4: 53-8.
61. Paskiewicz EJ, Siegel SW, Kirkpatrick C, Hinkel B, Keeisha J, Kirkemo A. Sacral nerve stimulation in patients with chronic, intractable pelvic pain. *Urology*. 2001 Jun;57(6 Suppl 1):124.
62. Peters KM, Konstandt D. Sacral neuromodulation decreases narcotic requirements in refractory interstitial cystitis. *BJU Int*. 2004;93:777-9.
63. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Hohenberger W. Chronic sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence: long-term results with foramen and cuff electrodes. *Dis Colon Rectum*. 2001 Jan;44(1):59-66.
64. Van Kerrebroeck EV, Scheepens WA, De Bie RA, Weil EH. European experience with bilateral sacral neuromodulation in patients with chronic lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2005 Feb;32(1):51-7.

Complicaciones de la neuroestimulación medular

J.A. DE ANDRÉS, G. CERDÁ-OLMEDO, V. VILLANUEVA, J. ASENSIO,

M.D. LÓPEZ Y S. MOLINER

Introducción

Desde que en 1967 Shealy et al.¹ introdujeron la estimulación medular como terapia analgésica, ésta ha ido ampliando sus indicaciones clínicas progresivamente hacia dolores de tipo neuropático con o sin disfunción asociada del sistema nervioso autónomo, y ha demostrado también su utilidad frente a dolores isquémicos, tanto de origen cardíaco como periférico².

A pesar de sus más de 30 años de uso clínico, todavía hoy no está completamente aclarado su mecanismo de acción, que implica desde la «teoría de la puerta de entrada» hasta la participación de múltiples neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central (SNC)³.

En la actualidad existen tres sistemas diferentes de neuroestimulación: estimulación medular o estimulación de cordones posteriores (SCS), estimulación de nervios periféricos (PNS) y estimulación profunda cerebral (DBS). En este capítulo nos centramos en las complicaciones que acontecen en la estimulación medular.

Hay que considerar inicialmente que es una técnica reversible, por lo que cualquier efecto secundario cesará tras la retirada del sistema, a lo que hay que sumar que no es una técnica destructiva.

La progresión en el *hardware* de estos sistemas, que ha evolucionado desde los modelos unipolares hasta los multipolares de cuatro polos los más modernos y complejos de 8, 16 o más polos, o los sistemas de estimulación dual (Matrix®, Synergy®), o incluso los modernos sistemas recargables (Restore®). Todos ellos han situado estos sistemas muy por delante de las bombas de infusión en el abordaje terapéutico de dolores intratables o de difícil control⁴.

Existen pocos estudios que expongan con claridad las diferentes complicaciones que pueden aparecer, ni globalmente ni por cada sistema de forma individualizada⁵. Turner et al.⁶ realizaron una revisión sistemática de 39 estudios; informaron complicaciones en 31 de ellos, y concluyeron que se presenta alguna complicación en el 42% de los pacientes con estimulación medular, pero todas ellas de escasa importancia. En más de 20 años de experiencia en la utilización de estos sistemas, en el John's Hopkins University School of Medicine, nunca se ha producido una complicación grave; esto es, muerte o secuelas neurológicas⁷.

Los estudios previos a su comercialización produjeron una serie amplia de efectos adversos que la Food and Drug Administration (FDA) utilizó como referencia para su uso clínico⁸ (Tabla 1).

Las complicaciones de la SCS pueden ser de tipo técnico (relacionadas con el propio sistema o *hardware*) o de origen biológico. Las de carácter técnico más frecuentes son la ruptura, migración o desconexión del electrodo o fallos en el generador^{6,7}, mientras que entre los biológicos destacan las complicaciones infecciosas, pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) y dolor en incisión, electrodo o bolsillo del generador⁶.

Complicaciones de la técnica quirúrgica

Infección

Aunque pueda parecer lo contrario, la infección del bolsillo y/o del trayecto subcutáneo del electrodo no es una complicación habitual, ya que aparece con una frecuencia alrededor del 5%^{6,9,11}. Procesos más graves, como meningitis, son todavía mucho menos frecuentes (0,5%)¹¹.

El mantenimiento riguroso de las medidas de asepsia durante todo el acto quirúrgico y la administración preoperatoria de antibioterapia profiláctica (entre 750 mg/8 horas por vía endovenosa durante las 24 horas previas¹³, y 1.500 mg por vía endovenosa, en dosis única, de cefuroxima¹⁴ o, según otros autores, cefazolina 1 g en dosis única preoperatoria¹⁵)

Tabla 1. Complicaciones recogidas en la Guía para las notificaciones previas a la comercialización de los dispositivos totalmente implantables para el control del dolor. US Department of Health and Human Services, Food and Drugs Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). 6 de septiembre de 2000.

1. Migración del electrodo, que puede provocar cambios en la estimulación y la consecuente disminución en el control del dolor.
2. Fallos del sistema, incluyendo fallos en la batería, rotura del electrodo, mal funcionamiento del *hardware* o pérdida de las conexiones, lo cual puede disminuir o eliminar la estimulación y resultar inefectivo para el control del dolor.
3. Reacciones tisulares adversas debido en parte a lo referente a la biocompatibilidad.
4. Erosión de la piel sobre el generador de impulsos implantable (GII).
5. Riesgos del procedimiento quirúrgico, incluyendo temporalmente dolor en el área del implante, infección, pérdida de líquido cefalorraquídeo y otras más infrecuentes como hemorragia epidural, seroma, hematoma y parálisis.
6. Fuentes externas de interferencias pueden causar un mal funcionamiento del sistema y pueden cambiar los parámetros de estimulación.
7. Si el sistema no es compatible con la resonancia magnética, pueden aparecer efectos adversos que incluyen: quemaduras tisulares, imágenes artefactadas, voltajes inducidos en el GII o en los electrodos o desprendimientos.

en cualquiera de los tiempos quirúrgicos de un implante son medidas fundamentales para evitar estas complicaciones. Obviamente, la política antibiótica seguida en cada centro marcará la que se deba utilizar en cada caso.

La presencia de signos inflamatorios locales (calor, rubor y dolor) sobre el bolsillo subcutáneo o en el trayecto subcutáneo del electrodo (Figs. 1 y 2) debe hacernos sospechar esta eventualidad y poner en marcha una respuesta rápida; hay que ser especialmente meticulosos con pacientes de alto riesgo, como diabéticos o inmunodeprimidos. Será prioritario en estos casos descartar la presencia de meningitis incluso con la extracción de muestra de LCR. Posteriormente, se instaurará tratamiento antibiótico endovenoso, inicialmente empírico, que se ajustará más tarde según los resultados del cultivo del contenido del absceso o de los hemocultivos. En la mayoría de los casos, será preciso retirar el sistema hasta la resolución completa del proceso, y se planteará con posterioridad el reimplante¹⁴.

Pérdida de LCR/cefalea

En el postoperatorio inmediato, por *punción dural inadvertida* durante la colocación de los electrodos en el espacio epidural, pueden aparecer complicaciones relacionadas con la pérdida mantenida de LCR. La consiguiente pérdida de presión del LCR origina una hipotensión intracraneal, que junto con la venodilatación observada en las imágenes de resonancia magnética (IRM) podrían desempeñar un importante papel en el desarrollo de la *cefalea postpunción dural*¹⁶.

La aparición de *cefalea postural*, que puede ser constante, será el signo de alarma, aunque pueden estar presentes otros signos de irritación meníngea. Todo ello comporta que, en ocasiones y si no existen fiebre ni signos evidentes de proceso infeccioso, puedan plantearse problemas a la hora de establecer un diagnóstico etiológico diferencial con la meningitis¹⁵.

El tratamiento de elección de esta complicación tan poco frecuente (1%) es la aplicación de un parche hemático^{17,18}.

Seroma / hematoma

La aparición de líquido seroso no sanguinolento (seroma) o sangre (hematoma) en el bolsillo subcutáneo es poco frecuente y se produce con más frecuencia en los procesos de recambio de generador. Se presentan como una tumoración con fluctuación y sin fiebre ni signos flogísticos locales. Su principal riesgo es que ambos pueden contribuir a la aparición de infección.

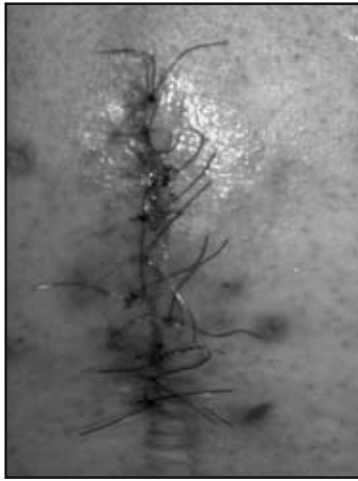


Figura 1. Complicación infecciosa en el postoperatorio inmediato donde se observa supuración a través de un punto de sutura.



Figura 2. Calor y rubor en el postoperatorio tardío en el contexto de sobreinfección del sistema.

Pueden reabsorberse por sí mismos, pero, sin embargo, los más grandes requerirán un drenaje lo más completo posible y un vendaje compresivo que aumente la presión sobre el bolsillo e impida su reaparición.

La presencia de alteraciones metabólicas importantes, como la hipoproteïnemia, favorece la aparición de seromas. También será necesario interrumpir la antiagregación o la anticoagulación previamente a la cirugía; sin embargo, estos pacientes tienen más susceptibilidad para desarrollar hematomas.

Otras complicaciones del procedimiento quirúrgico

El *hematoma epidural* es una complicación aguda, rara, pero grave, que ocurre en el 0,5 por 1.000 de los implantes de SCS¹⁹. La causa puede estar relacionada con una introducción traumática del electrodo en el espacio epidural, la presencia de terapia anticoagulante, anomalías vasculares, hipertensión o discrasias sanguíneas²⁰.

En general, se presenta a las pocas horas del implante como paraparesia o parálisis completa de MMII.

Aunque la resolución espontánea es posible, sobre todo en los hematomas de menor tamaño, en los casos más graves y para evitar secuelas neurológicas permanentes, será necesaria la realización de laminectomías descompresivas²¹.

Otra complicación descrita en estos sistemas es la aparición de *parálisis*²². En una serie amplia de 625 implantes de electrodos epidurales, aparecía en el 1,8% de los casos una parálisis temporal «inexplicable», y en el 4,2%, alodinia. El 19% de éstos también sufrieron parálisis temporal.

Complicaciones postimplante

El problema principal, una vez superado el implante, es la *pérdida de eficacia del sistema*, que se confirma con el paciente, ya que perdería la percepción de las parestesias en el área diana. Si el paciente nota las parestesias, pero la efectividad ha disminuido, podremos atribuir, en este caso, el incremento de los síntomas al fenómeno de tolerancia, a la evolución de la situación clínica del paciente o a la presencia de una nueva causa de dolor, que no responde a la estimulación eléctrica medular.

Complicaciones del hardware

Los problemas relacionados con el propio sistema de neuroestimulación se detectan, como comentamos, de acuerdo con dos circunstancias: la pérdida de eficacia clínica y la inexistencia de parestesias percibidas por el paciente. En estos casos, la utilización de un algoritmo de decisión facilitará la identificación y posible solución de los problemas²³ (Figs. 3, 4 y 5).

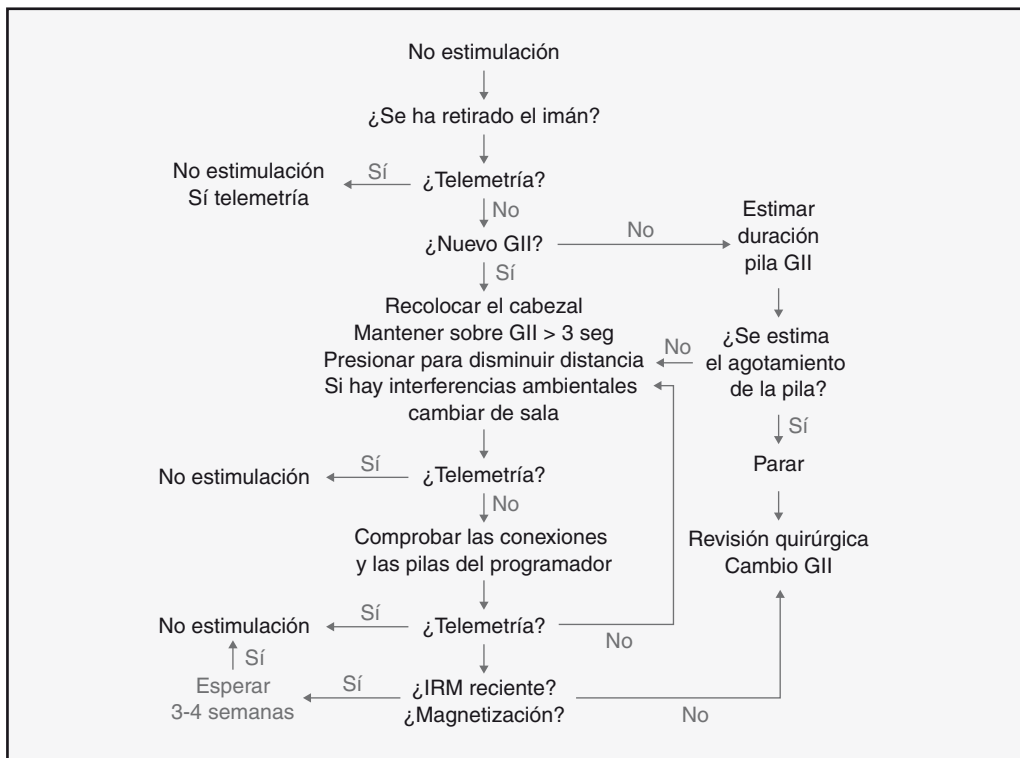


Figura 3. Algoritmo de decisión (modificado de Cerdá-Olmedo G, et al.²³).

Localización de los problemas técnicos

Es posible que, inicialmente, ni siquiera sea posible realizar la telemetría. En este caso, tras comprobar que el cartucho de memoria instalado en el programador coincide con el modelo de generador (GII) implantado y que con la utilización del mando de amplificación aumentando o disminuyendo no se consigue la telemetría, deberemos calcular la duración de la pila de GII usando el propio programador. Es probable que la *batería* haya llegado al agotamiento. En este caso, será necesario el recambio del GII. Si este no es el problema, y después de comprobar las conexiones y realizar varios intentos de lectura telemétrica manteniendo el cabezal programador sobre el GII más de tres segundos, será necesario contactar con el servicio técnico para una evaluación conjunta y, probablemente, llevar a cabo el recambio posterior.

En segundo lugar podemos estar ante una situación de falta de eficacia clínica y sí sea posible realizar la telemetría y, por lo tanto, tener acceso a los datos de programación del GII.

La comprobación de que esté activada la salida del GII será la primera opción, pues es posible que el paciente, inadvertidamente, con su imán o programador portátil, haya desconectado el sistema. Posteriormente, se verifica la amplitud del impulso. Si aumentando la amplitud el paciente percibe la estimulación, será cuestión de ajustar los parámetros de estimulación para conseguir una analgesia eficaz. Si por el contrario, ésta es superior a cero y la aumentamos progresivamente sin que el paciente experimente las correspondientes parestesias, es posible que el problema sea una *desconexión o rotura del electrodo*.

Ante esta sospecha, será necesario medir la impedancia del sistema mediante el programador principal. Este método es más seguro que la realización de un control radiológico, aunque siempre se recomienda²⁴.

Si la impedancia es superior a 4.000 ohmios, indica una posible rotura del electrodo; por el contrario, impedancias inferiores a 50 ohmios indican posible cortocircuito (Fig. 6). Las impedancias entre 400 y 2.000 ohmios indican normalmente que el sistema eléctrico funciona correctamente.

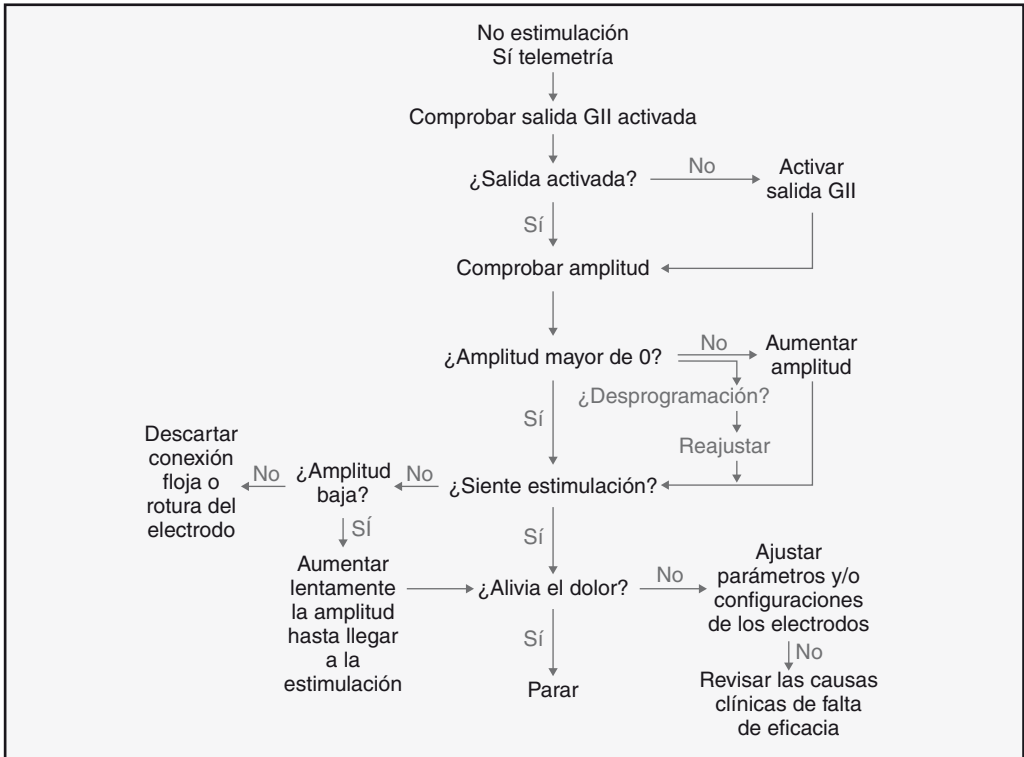


Figura 4. Algoritmo de decisão (modificado de Cerdá-Olmedo G, et al.²³).

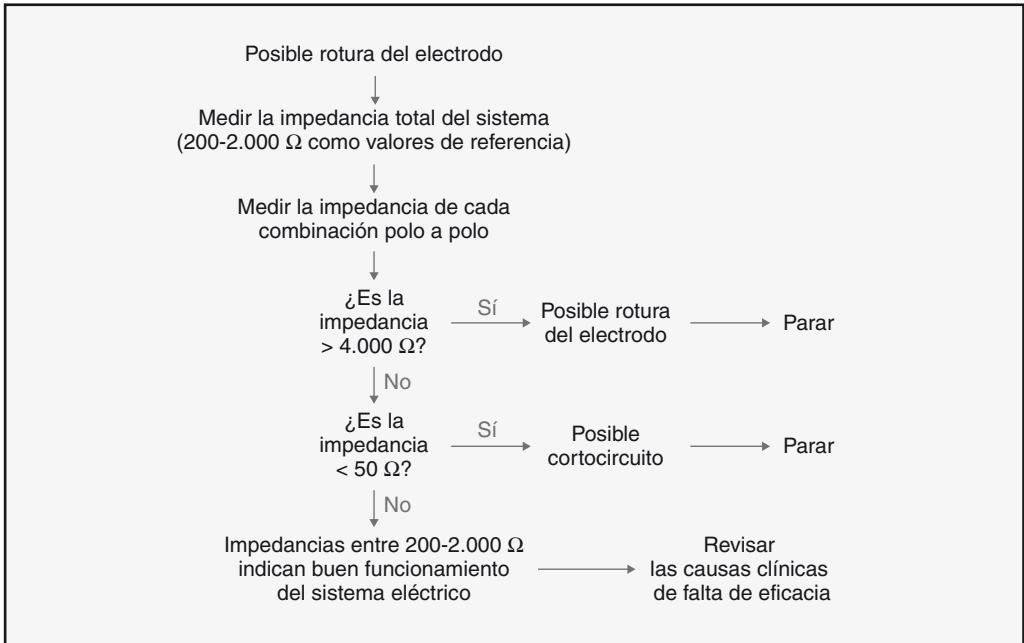


Figura 5. Algoritmo de decisão (modificado de Cerdá-Olmedo G, et al.²³).

```

Medtronic Neurological
Erel 3 neuroestimulador  NAT628367
13/10/2003 11:37

ID de paciente

-----
Impedancias de los polos
(1.5 V, 210 ps, 31 Hz)
-----
Polos      Impedancia      Corriente
(Ω)      (μA)
-----
0 & 1      >4000            <15
1 & 2      >4000            <15
2 & 3      >4000            <15
3 & 4      >4000            <15
0 & 1      2047             <15
0 & 2      >4000            <15
0 & 3      >4000            <15
1 & 2      ???              ???
1 & 3      >4000            <15
2 & 3      >4000            <15
-----

```

Figura 6. Medición de impedancias. En electrodo roto.

Soluciones a los problemas técnicos

Kim y Tasker, en una reciente revisión²⁵, describen la aparición de fallos tempranos en la eficacia del sistema (durante el primer año postimplante) en el 20,3% de los casos, y falta de eficacia tardía (más allá del primer año) en el 33,8% de los casos.

La frecuencia de problemas con el electrodo (rotura o migración) varía entre el 11 y el 36%, aunque en algunas series se refiere hasta en el 60% de los casos^{10,11}. La complicación más frecuente es la *migración del electrodo*¹⁰. El desplazamiento del mismo puede ocurrir tanto axial como lateralmente; en ambos casos se traducirá en una ausencia de estimulación (parestias) sobre el área dolorosa y la consiguiente falta de analgesia eficaz.

La mayoría de los desplazamientos son complicaciones precoces; es decir, que ocurren durante el primer año tras el implante del sistema¹⁰. En la mayoría de los casos es posible reponer el electrodo sin necesidad de reintervenir, lo cual ocurre en el 15-25% de las ocasiones²⁶.

A pesar de no existir diferencias significativas en la frecuencia de migración entre electrodos uni y multipolares, es bien cierto que la posibilidad de realizar cambios no invasivos en la polaridad de los electrodos multipolares, permite reorientar la estimulación sobre la zona diana sin necesidad de recolocación ni reintervención, y son por lo tanto menos frecuentes en los modelos multipolares^{10,25}.

Los pacientes con escoliosis o deformidades de la columna vertebral tienen mayor susceptibilidad de padecer esta complicación.

La *fractura del electrodo* es una complicación menos frecuente (3%)¹⁰, aunque en estudios con modelos de electrodos antiguos, más cortos y menos rígidos, la frecuencia de rotura era de hasta el 23%²⁷. Algunos autores incluso lo atribuyen a una fabricación inadecuada²⁸.

La rotura del electrodo se produce habitualmente en el lugar de entrada en el espacio epidural o en la unión del electrodo con la extensión que lo conecta al GH²⁹.

En ocasiones, el problema en la eficacia está en la dificultad de colocar el electrodo en el espacio epidural de modo que se consiga estimular la zona diana; por ello se han desarrollado electrodos con diferentes formas geométricas³⁰⁻³². Otra alternativa, cada vez más utilizada, es el uso de más de un electrodo multipolar.

Otra complicación atribuible al *hardware* es el *agotamiento de la pila*. Éste puede ocurrir como consecuencia de su uso, más o menos intensivo, y se le estima una vida media de cinco años. Actualmente se han comercializado modelos con baterías recargables mediante telemetría (Restore® Medtronic Minneapolis) que presentan una duración mayor.

Sin embargo, cuando la batería requiere recambio antes del tiempo esperado, dos o tres años postimplante, se considera un fallo de la misma. Esto ocurre en el 1,8% de los casos.

La vida útil de una batería dependerá de una serie de variables como el tipo de batería según el modelo de GII, el *output* del estimulador (voltaje, anchura de pulso, frecuencia del pulso...), el número de electrodos usados y el tiempo diario de uso.

En cualquier caso, el problema se resuelve con el recambio del GII.

Otras complicaciones

Tolerancia

Este fenómeno se expresa como una pérdida de eficacia analgésica del sistema, sin una causa o fallo que lo pueda explicar. En general, se presenta como una pérdida gradual de efectividad, varios meses o años después del inicio de la estimulación, y con o sin presencia de parestesias²⁸. Devulder et al.³³ encuentran hasta el 20% de control analgésico inadecuado inmediatamente después del implante definitivo del GII.

Múltiples hipótesis intentan explicar este fenómeno. Desde la falta de seguimiento médico y los cambios de percepción del paciente³ hasta la tolerancia al uso continuado de la estimulación durante 24 horas de forma mantenida³⁴. Sin embargo, son Kumar et al.²⁹ quienes proponen dos posibles causas de esta pérdida de eficacia tras el uso prolongado del sistema:

- La aparición de *fibrosis* sobre los terminales del electrodo, que lo aislaría de la duramadre e impediría la adecuada transmisión de la corriente eléctrica
- La plasticidad de las vías aferentes ascendentes, que serían capaces de reestructurar nuevas vías de transmisión ascendente después de la interrupción mantenida de las vías primarias por la estimulación eléctrica.

La aparición de fibrosis sobre el extremo del electrodo está bien documentada³⁵⁻³⁸ y no sólo dificulta la transmisión de la corriente eléctrica, sino que, además, podría ser responsable de síntomas de compresión medular³⁷.

Decúbito

Describe la lesión y rotura de la piel que cubre el bolsillo subcutáneo, y que contiene el GII, con el riesgo de infección que implica (Figs. 7 y 8).

El proceso presenta una secuencia característica: al inicio se observa una zona sonrosada que va oscureciéndose progresivamente como consecuencia de la isquemia cutánea local. Una vez se establece el proceso, es difícil modificar su evolución, y en la mayoría de los casos será precisa la recolocación del GII en un nuevo bolsillo subcutáneo.

La realización de bolsillos excesivamente pequeños, suturados a tensión y con poco almohadillado graso, son factores predisponentes para su aparición.

Otras complicaciones menos frecuentes

Ward y Lewin³⁹ describen el desarrollo de *cefalea persistente* tras el implante de un neuroestimulador a nivel cervical alto. No está relacionada con la posible punción dural y respondió al tratamiento con dihidroergotamina y sumatriptán. La cefalea se resolvió con la recolocación del electrodo ligeramente más bajo.

Aunque son relativamente frecuentes las *reacciones alérgicas locales* asociadas al implante de marcapasos, sorprendentemente no ocurre lo mismo con los neuroestimuladores, ya que existen muy pocos casos documentados^{40,41}, a pesar de la similitud en sus componentes. Su correcta identificación y diagnóstico diferencial con las infecciones es fundamental a fin de evitar su aparición con nuevos implantes⁴⁰.

Precauciones para evitar complicaciones

Estas precauciones se recomiendan tanto para el período inmediato posterior al implante como de forma permanente⁴² (Tabla 2).

Hay que tomar precauciones también ante la realización de resonancias magnéticas (IRM) a pacientes portadores de neuroestimuladores, sopesando y calibrando seriamente sus indicaciones. Se debe obrar igual con otras técnicas como los ultrasonidos y la diatermia.

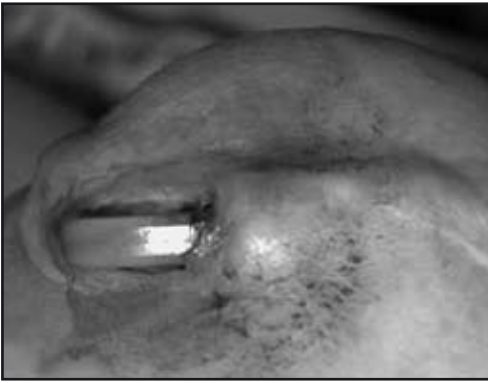


Figura 7. Decúbito a nivel del implante de neuroestimulador con visualización de gran parte de la carcasa.



Figura 8. Decúbito y externalización del electrodo.

Tabla 2. Precauciones para reducir el riesgo de migración del electrodo durante las 6-8 semanas postimplante. Se debe evitar:

Poner las manos sobre la cabeza.

Doblarse, estirarse o levantar pesos.

Dormir boca abajo.

Subir muchos escalones.

Estar sentado demasiado tiempo en una silla.

Montar en cortacéspedes, manejar herramientas o equipos eléctricos con el estimulador en marcha.

Realizar manipulaciones espinales.

Adaptado de: <http://www.milwaukeekeepain.com/spinal.htm>

Estudios realizados con determinados modelos de GII (ITREL II y III, Medtronic, Minneapolis) se han demostrado seguros⁴³ durante la realización de las IRM, sin presentar inducción de calor sobre el GII ni modificaciones de los parámetros de programación, y sólo ocasionalmente se activó el sistema espontáneamente.

Por ello, se recomienda, si se considera precisa la realización de IRM, no sólo apagar el sistema sino, también, poner todos los parámetros a 0.

Bibliografía

1. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB: Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: Preliminary clinical report. *Anesth Analg.* 1967;46:489-91.
2. Simpson BA. Spinal Cord stimulation. *Pain Rev.* 1994;1:199-230.
3. Stojanovic MP. Stimulation methods for neuropathic pain control. *Curr Pain Headache Rep.* 2001;5(2):130-7.
4. Barolat G, Sharan AD. Future trends in spinal cord stimulation. *Neurol Res.* 2000;22(3):279-84.
5. Busquets C, Vilaplana J. Tratamiento del dolor de espalda por cirugía fallida. *Neuromodulación. Rev Soc Esp Dolor.* 2001;8(Sup II):107-13.
6. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery.* 1995;37(6):1088-95.
7. Bell G, Kidd D, North R. Cost-effectiveness analysis of spinal cord stimulation in treatment of failed back surgery syndrome. [2001 Jun 20]. Available from: <http://www.pain-mpmc.com/FBBS.htm>
8. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Special control guidance for premarket notifications for totally implanted spinal cord stimulators for pain relieve. 2000 September 6.
9. North R, Kidd D, Zahurak M, James C, Long D. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery.* 1993;32(3):384-95.
10. Andersen C. Complications in spinal cord stimulation for treatment of angina pectoris. Differences in unipolar and multipolar percutaneous inserted electrodes. *1997;52(4):325-33.*

11. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyenberg EW, Habbema JD, Van Urk H. Spinal cors stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES study group. *Lancet*. 1999;353(9158):1040-4.
12. Segal R, Stacey BR, Rudy TE, Baser S, Markham J. Spinal cord stimulation revisited. *Neurol Res*. 1998;20(5):391-6.
13. Torrens JK, Stanley PJ, Ragunathan PL, Bush DJ. Risk of infection with electrical spinal cord stimulation. *Lancet*. 1997;349 (9043):729.
14. Kemler MA, Barendse G, Van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343:618-24.
15. Sobrino J, Rodríguez J, Blanco J, Cabadas R, Pereira J, Álvarez MJ. Síndrome de irritación meníngea tras implantación de electrodos de estimulación eléctrica medular: a propósito de un caso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7:175-9.
16. Bakshi R, Mechtler LL, Kamram S, et al. MRI findings in lumbar puncture headache syndrome: abnormal dura-meningeal and dural venous sinus enhancement. *Clin Imaging*. 1999;3(2):73-6.
17. Velarde CA, Zuniga RE, Leon RF, Abram SE. Craneal nerve palsy and intracranial subdural hematoma following implantation of intrathecal drug delivery device. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(1):76-8.
18. Thonke F, Bredel-Geisser A, Mika-Guttner A, et al. Spontaneous intracranial hypotension syndrome. Clinical, neuroradiological and cerebrospinal fluid findings. *Nevenartz*. 1999;70(10):909-15.
19. Chester MR. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina. [2001 Jun 12]. Available from: <http://www.angina.org/source/pro/scs.htm>.
20. Boukobza M, Guichard JP, Boissonet M, et al. Spinal epidural haematoma: report of 11 cases and review of the literature. *Neuroradiology*. 1994;36(6):456-9.
21. Skilton RW, Justice W. Epidural haematoma following anticoagulant treatment in a patient with an indwelling epidural catheter. *Anaesthesia*. 1998;53(7):691-95.
22. Law JD. Hypothesis about the etiology of unexplained painful myelopathy after minor trauma in the spinal canal. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995;65(1-4):117-9.
23. Cerdá-Olmedo G, De Andrés JA. Algoritmos de decisión ante problemas de eficacia de los sistemas de neuromodulación. *Rev Soc Esp Dolor*. 2001;8:185-93.
24. Miralles Pardo F. 150 soluciones en el tratamiento del dolor. Editorial MCR; 1996. p. 98.
25. Kim SH, Tasker RR. Spinal cord stimulation for nonspecific limb pain versus neuropathic pain and spontaneous versus evoked pain. *Neurosurgery*. 2001;48(5):1056-64.
26. Mullet KR, Rise MT, Shatin D. Design and function of spinal cord stimulation. Theoretical and developmental considerations. *Pain Digest*. 1992;1:281-7.
27. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyenberg EW, Van Urk H, Habbema JDF. Technical data and complications of spinal cord stimulation: data from a randomized trial on critical limb ischemia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000;74:63-72.
28. Velimirovic D, Radmilovic V, Djordjevic M, Kocovic D, Kostic D, Pavlovic S. Epidural lead fracture caused by material processing fault. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(9):1425-31.
29. Kumar K, Nath R, Wyant G. Treatment of chronic by epidural spinal cord stimulation: a 10 year experience. *J Neurosurg*. 1991;75:402-7.
30. Holsheimer J, Wesswink W. Clinical evaluation of paresthesia steering with a new system for spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 1998;42:541-9.
31. Holsheimer J, Struijk. How do geometric factors influence epidural cord stimulation? A quantitative analysis by computer modelling. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991;56:234-9.
32. Holsheimer J, Wesswink W. Effect of anode-cathode configuration on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 1997;41:654-60.
33. Devulder J, Vermeulen H, De Colvenaer L, Rolly G, Calliauw L, Caemaert J. Spinal cord stimulation in chronic pain: evaluation of results, complications, and technical considerations in sixty-nine patients. *Clin J Pain*. 1991;7(1):21-8.
34. Simpson BA. Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:196-9.
35. Krainick JU, Thoden U. Long-term results of spinal cord stimulation in amputees. In: Carrea R, Le Vay, editors. *Sixth International Congress Series 433*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1977. p. 288-93.
36. Pineda A. Complications of dorsal column stimulation. *J Neurosurg*. 1978;48:64-8.
37. Reynolds AF, Shetter AG. Aarring around cervical epidural stimulating electrode. *Neurosurgery*. 1983;13:63-5.
38. Lang P. The treatment of chronic pain by spinal cord stimulation: a 15 years follow up; present status. *Axone*. 1997;18(4):71-3.
39. Ward TN, Levin M. Case report: headache caused by spinal cord stimulation in the upper cervical spine. *Headache*. 2000;40(8):689-91.
40. Ochani TD, Almiraante J, Siddiqui A, Kaplan R. Allergic reaction to spinal cord stimulator. *Clin J Pain*. 2000;16(2):178-80.
41. McKenna KE, McCleane G. Dermatitis induced by spinal cord stimulator implant. *Contact Dermatitis*. 1999;41(4):229.
42. Spinal cord stimulation. [2001 Jun 2]. Available from: <http://www.milwaukeekeepain.com/spinal.htm>
43. Tronnier VM, Staubert A, Hahnel S, Sarem-Aslani A. Magnetic resonance imaging with implanted neurostimulator: an in vitro and in vivo study. *Neurosurgery*. 1999;44(1):118-25.

Recomendações da task force da EFIC (*European Federation of the IASP Chapters*) para neuromodulação da dor – administração intratecal de fármacos

Bruxelas, 16 a 18 de Janeiro de 1998
European Journal of Pain. 1998;2:203-9

F. DUARTE CORREIA

Introdução

O autor efectuou uma tradução livre de «*Neuromodulation of Pain – administração intratecal de fármacos – A Consensus Statement prepared in Brussels, 16-18 January 1998 by the following Task Force of IASP Chapters (EFIC)*», publicada no *European Journal of Pain* e utilizada na prática clínica da Unidade de Terapêutica de Dor do Hospital Central do Funchal, como norma, nas indicações terapêuticas de analgesia intratecal com recurso aos sistemas com reservatório subcutâneo abdominal, totalmente implantados.

Administração intratecal de fármacos

- 1981: Início das perfusões de morfina, após demonstração da acção directa dos opióides a nível da medula espinal.
- Posteriormente, surgem os sistemas implantáveis que permitem:
 - Administração fácil.
 - Terapêutica a longo prazo.
 - Inicialmente apenas para os doentes oncológicos.
 - Actualmente, muitas patologias não-oncológicas são tratadas com opióides administrados por via intratecal.
- A terapêutica com opióides intratecais produz:
 - Analgesia intensa, sem alterações motoras ou sensitivas.
 - Só deve ser utilizada quando:
 - A terapêutica oral ou sistémica com posologias adequadas é insuficiente.
 - Associada com efeitos secundários muito importantes.
 - Sempre precedida de provas-teste.
- A administração intratecal de morfina por intermédio de sistemas de perfusão implantáveis demonstrou:
 - Ser viável.
 - Com fiabilidade.
 - Com sucesso terapêutico nas situações de dor crónica intratável.

- A controvérsia permanece relacionada com a prescrição de fármacos alternativos à morfina, administrados de forma isolada ou associados a este opióide.
- A sofisticação da tecnologia disponível para perfusão intratecal ultrapassa em muito os conhecimentos actuais dos potenciais efeitos neurotóxicos de uma administração crónica de fármacos com acção analgésica conhecida.
- É importante que os médicos que prescrevem e administram fármacos intratecais, bem como os outros membros da equipa multidisciplinar, tenham um conhecimento profundo da anatomia da medula espinal, fisiologia e neurofarmacologia.
- A possibilidade de ocorrência de complicações importantes implica a disponibilidade permanente de cuidados médicos adequados, permitindo segurança nos cuidados prestados, facilitando a identificação das complicações do sistema e dos efeitos secundários.

A administração intratecal de fármacos para doentes não-oncológicos

Seleção de doentes e resultados

- Doentes com dor nociceptiva, neuropática ou mista, que não possam ser controlados por técnicas menos invasivas com opióides orais e/ou subcutâneos.
- É necessário:
 - Efectuar uma prova terapêutica, porque a eficácia dos opióides intratecais não é preditiva.
 - Uma cuidadosa selecção de doentes e vigilância possibilitam uma maior eficácia terapêutica.
- Um número maior ou menor de efeitos secundários significativos tem sido descrito e relacionado com a administração intratecal de opióides.
 - Alguns destes efeitos são:
 - Transitórios.
 - Outros persistem, ou aumentam, com o uso continuado.
- Nem todos os doentes tratados com morfina intratecal apresentam:
 - Efeitos secundários.
 - Nem há evidência que a ocorrência ou intensidade desses efeitos secundários sejam relacionados com a dose de morfina administrada.
- Contudo, é importante que o doente seja cuidadosamente informado da potencial ocorrência de efeitos secundários.
- A longo prazo, os efeitos secundários dos opióides administrados por via intratecal parecem ser os mesmos que os prescritos por via sistémica.
- A maioria das opiniões é que nem a dependência, nem a tolerância aos opióides, são problemas reais no contexto da terapêutica de dor crónica, e possibilitam uma verdadeira eficácia analgésica.
- Contudo, recomenda-se uma avaliação de rotina para determinar comportamentos de dependência ou tolerância.

Normas práticas para a sua utilização

- A via intratecal é o método recomendado para uma prova terapêutica, porque possibilita as informações mais importantes para o período pós-implante.
- Em condições ideais, o ensaio terapêutico consiste num período de titulação inicial, seguido por um período de avaliação em ambulatório.
- A dose de prova de eficácia terapêutica deve ser efectuada no hospital.
 - Uma perfusão contínua.
 - PCA (analgésia controlada pelo doente) módulo de *bolus* podem ser utilizados como via de administração.
- É importante que o doente seja cuidadosamente monitorizado durante a titulação terapêutica.
- O objectivo do período de ensaio terapêutico é encontrar a relação óptima entre:
 - O alívio da dor.
 - A prevenção ou ocorrência de efeitos secundários.

- Quando a dose óptima é estabelecida, o doente é então testado em ambulatório.
- Permitirá a avaliação da eficácia terapêutica no meio ambiente do doente.
- Pode fornecer informações importantes com respeito à melhoria da qualidade de vida e das actividades diárias.
- Reduz a hipótese que a melhoria observada seja devida a efeito placebo.
- Preferencialmente, o período de prova deve ser de três a quatro semanas.
- A morfina é o fármaco-padrão para a administração intratecal, mas estão descritos que outros opióides, agonistas α_2 e anestésicos locais possam ser utilizados isolados ou em associação com os opióides espinais.
- Contudo, a segurança e a eficácia a longo prazo destes fármacos necessita ainda de uma melhor documentação.
- A administração de opióides intratecais em associação com anestésicos locais e/ou clonidina pode ser indicada em doentes que:
 - Apresentam eficácia analgésica insuficiente com os opióides intratecais isolados.
 - Doentes que necessitam de um aumento rápido das doses de opiáceos.
- A eficácia analgésica da associação de fármacos deve ser testada durante um período adequado de prova.
- O reabastecimento da bomba deve ser da responsabilidade de um médico com experiência no uso de dispositivos de administração de fármacos intratecais.

A administração intratecal de fármacos em dor oncológica

Seleção de doentes e resultados

- O objectivo primordial no tratamento da dor oncológica é possibilitar um alívio óptimo da dor num curto espaço de tempo.
- As normas e procedimentos devem ser tão simples quanto possível.
- A administração de opióides intratecais deve ser considerada em doentes com dor sensível aos opiáceos referindo:
 - Analgesia insuficiente.
 - Efeitos secundários intoleráveis provocados pelos opióides sistémicos com ou sem necessidade de fármacos adjuvantes.
- É importante verificar se as instalações e o treino adequado dos prestadores de cuidados de saúde estão disponíveis.
- Nestas circunstâncias, a longo prazo, uma boa a excelente analgesia pode ser fornecida.
- A diminuição da analgesia ao longo do tempo, por exemplo devido ao crescimento tumoral, necessita de uma cuidadosa reavaliação.

Normas práticas

- A via intratecal é preferível à via epidural.
- A abordagem menos invasiva é:
 - Introduzir um cateter por via percutânea e com tunelização subcutânea.
 - A eficácia analgésica pode ser testada quer pela:
 - Administração de *bolus*.
 - Com uma perfusão contínua de fármacos administrados através de uma bomba perfusora externa.
- Técnicas mais invasivas com sistemas implantáveis podem ser consideradas em doentes com:
 - Uma boa resposta à de prova terapêutica intratecal.
 - Uma expectativa de vida de pelo menos três a seis meses.
- Na dor refractária:
 - A associação de opióides com anestésicos locais e clonidina pode aumentar o alívio da dor.
 - Em alguns doentes, o uso de anestésicos locais isolados pode ser uma alternativa válida.
- Um regime de perfusão contínua e constante é o método mais apropriado de administração.
- Algumas vezes a administração de *bolus* em SOS (a pedido) é necessária para tratar as agudizações da dor.

Considerações farmacoeconómicas

- As avaliações micro e macroeconómicas são essenciais para manter os custos controlados e maximizar rentabilidade das técnicas de neuromodulação.
- Apesar do alto custo inicial, estas modalidades terapêuticas são rentáveis a longo prazo.
- Uma abordagem multidisciplinar, experiência dos médicos e uma equipa familiarizada com a técnica, pode conduzir a melhores resultados e consequentemente a um aumento da eficácia/custos.

Administración intratecal de fármacos en dolor crónico

J.R. GONZÁLEZ-ESCALADA

Administración de fármacos por vía espinal

La eficacia de la vía espinal para el tratamiento antinociceptivo, tanto en el dolor por cáncer (Follett, et al., 1992) como para el dolor crónico no oncológico (Krames and Lanning, 1993), parece incuestionable. Esta nueva vía para la administración de fármacos fue descubierta, o al menos descrita por primera vez, en el siglo XIX por August Bier, quien en 1898 administró pequeñas dosis de cocaína espinal y consiguió una excelente analgesia por debajo del nivel de la inyección (Bier, 1899). Desde entonces esta técnica ha avanzado considerablemente, sobre todo en los últimos años, gracias a la aparición de sofisticados mecanismos de infusión (Turner, et al., 2007). Su utilización nace como una alternativa analgésica para la administración de opiáceos por otras vías (Miller, 2004). En años recientes hemos sido testigos de la extensión de estas técnicas a otros fármacos no opioides, algunos con intención igualmente analgésica (Klotz, 2006) y otros buscando efectos diferentes, como es el control de la espasticidad (Guillaume et al., 2005). Aun así, la infusión de fármacos por vía espinal sigue siendo una técnica fundamentalmente analgésica-anestésica, que se sitúa en el último peldaño del tratamiento del dolor (Waara-Wolleat, et al., 2006); algunos autores la sitúan en un nuevo cuarto escalón por encima de los tres definidos por la OMS (Schug, et al., 2006). La infusión espinal debe interpretarse como el último reducto para la instauración de analgesia farmacológica, y en la actualidad esta vía se reserva para pacientes refractarios a otras alternativas sistémicas.

La vía espinal requiere que el profesional que la utilice conozca los modernos sistemas de infusión, las técnicas de implante y las necesidades de seguimiento posterior (Rathmell, et al., 2005). Este último punto es con mucho el más importante, ya que muchas de las complicaciones descritas se producen como consecuencia de errores en el manejo del enfermo, bien durante el período postimplante o bien durante el seguimiento posterior. Es esencial que se entienda que tras la colocación de cualquier sistema de infusión permanente, bien sea implantado o externo, es imprescindible disponer de una estructura sanitaria suficiente y bien organizada, que disponga de un equipo entrenado con capacidad de respuesta rápida a las posibles demandas analgésicas y dispuesto a resolver cualquier problema o complicación (Ridley and Rawlins, 2006). Por lo tanto, hoy por hoy, estas técnicas deben quedar en manos de expertos, en el ámbito de organizaciones específicas con medios suficientes y permanentes como son las Unidades para el Estudio y Tratamiento del Dolor, estructuras capaces de dar cobertura y seguridad a los enfermos portadores de algún sistema de infusión espinal.

Salvo escasas excepciones, hasta ahora la infusión espinal con intención analgésica iba ligada a la morfina y, con la salvedad del baclofen para el tratamiento de la espasticidad (Francisco, et al., 2007), el resto de los fármacos utilizados por esta vía se emplean como coadyuvantes o en una segunda línea cuando fracasa aquélla (Rathmell, et al., 2005). La morfina es el único analgésico opioide aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para administración intratecal mediante bombas de infusión, aunque la utilización de fentanilo por vía espinal para el dolor agudo postoperatorio constituya la excepción a esta normativa.

Sin embargo, existen experiencias que incentivan la utilización de otros opioides por vía intratecal en espera de que lo aprueben las organizaciones gubernamentales. Este es el caso de la hidromorfona. Du Pen et al. publican un estudio realizado con 24 pacientes con dolor crónico no oncológico a los que se administra hidromorfona por vía intratecal durante largos períodos de tiempo con excelentes resultados al año de tratamiento (Du Pen, et al., 2006). Por otro lado, Waara-Wolleat et al. revisaron las experiencias existentes con fentanil y sufentanil en tratamiento intratecal, concluyendo los excelentes resultados tanto en seguridad como en eficacia que se han obtenido en pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico. Sin embargo, estos tratamientos son en su gran mayoría de corta duración y estiman que

faltan datos y estudios que aseguren la estabilidad del producto en el depósito de las bombas implantables a la temperatura corporal, así como estudios de efectividad y seguridad a largo plazo (Waara-Wolleat, et al., 2006). Otro grupo de autores asegura que el fentanilo utilizado de forma crónica por vía intratecal es seguro y eficaz, aunque requiere un ajuste de dosis que en ocasiones superan en 20 veces las dosis iniciales (Do Ouro, et al., 2006).

En los primeros años, la infusión espinal se utilizó para el tratamiento del dolor refractario en los pacientes con cáncer (Onofrio, et al., 1981; Penn, et al., 1984). Esto supuso un gran avance, ya que hasta entonces se carecía de otras posibilidades analgésicas y una vez que el tratamiento con opiáceos por vía oral o parenteral se mostraba inoperante y sobrepasado, los enfermos eran sedados precozmente o bien eran sometidos a lesiones destructivas del sistema nervioso. Con la alternativa de la vía espinal, afortunadamente, esta situación ha cambiado radicalmente.

La técnica se inició hace muchos años utilizando catéteres epidurales o intratecales abocados a la piel, a través de los cuales se administraban dosis periódicas de analgesia con gran riesgo de contaminación, ya que eran manejados en el domicilio por el propio paciente o sus familiares (Onofrio, et al., 1981). A aquel período inicial, le siguió otro caracterizado por la aparición de bombas externas de infusión continua que permitieron mantener el sistema en circuito cerrado y evitar los peligros del acceso repetido y reiterado (Brazenor, 1987). Las complicaciones de los primitivos sistemas de infusión, basados en rudimentarios catéteres de infusión, cambiaron de perfil y la incidencia de infección descendió drásticamente (Holmfred, et al., 2006); desgraciadamente, con las largas infusiones aparecieron otras complicaciones que, aunque menos frecuentes, eran potencialmente más graves. En los últimos años de la década de los ochenta, apareció en el mercado una bomba programable e implantable, que además permitía infundir volúmenes mínimos de fármacos (Weigl, et al., 1987) y, por lo tanto, admitía su utilización intraventricular y la ventaja de precisar su recarga en periodos de tiempo mucho más prolongados.

La oportunidad de comenzar a utilizar estos novedosos sistemas en pacientes con dolor no oncológico no se hizo esperar (Penn and Paice, 1987). Durante la década de los años noventa, los criterios de analgesia crónica con opiáceos se modificaron y el empleo de infusión espinal, pasó de ser una técnica empleada casi en exclusiva para pacientes oncológicos a utilizarse con mayor frecuencia en enfermos con dolor crónico no oncológico (Hassenbusch, et al., 1995; Turner, et al., 2007). Poco a poco, y cada vez con mayor frecuencia, estos sistemas eran implantados en pacientes con enfermedades de alta supervivencia e hicieron su aparición nuevas complicaciones derivadas de los largos periodos de infusión (Ruan, 2007); según Ruan, esta nueva situación exige que antes del implante sea imprescindible una explicación específica y una advertencia al enfermo y sus familiares de la existencia de esta nueva circunstancia. Pero la utilización de avanzados sistemas de bombas implantables no sólo cambió el perfil del tratamiento espinal, sino que también dio un gran impulso a los tratamientos epidurales. La infusión directa a través de catéteres peridurales de la época inicial evolucionó hacia los procedimientos actuales utilizando infusores y bombas programables externas conectados a estos catéteres (Shaw, 1992). También hicieron su aparición los pequeños reservorios subcutáneos, que son portales para el acceso de conexiones extradurales o intratecales. Esta evolución ha desencadenado cambios en las rutinas, en los protocolos de actuación y, cómo no, en la aparición de complicaciones de la utilización de opioides durante periodos muy prolongados (Collett, 2001; Raffaelli W, Salmosky-Dekel, 2005).

A pesar de las complicaciones, gracias a los avances tecnológicos y la depuración de las técnicas de implante, los sistemas actuales se consideran suficientemente seguros (Turner, et al., 2007). Estudios de coste-beneficio así como de efectividad y resultados a largo plazo abogan por su utilización (Kumar, et al., 2002; Winkelmuller, et al., 1999). Es indudable que su mayor ventaja es la potente y mantenida analgesia con dosis ínfimas de opiáceos y, por lo tanto, con una sensible reducción de los efectos secundarios (Smith, et al., 2002). Según estos autores, los pacientes sometidos a tratamiento espinal presentan un aceptable estado de alerta sin que interfiera con su actividad diaria, y el estado perceptivo-cognitivo es mucho más despejado que el que se manifiesta en los pacientes que consumen opiáceos por otras rutas, lo que condiciona una mejor calidad de vida.

Tipos de catéteres

La mayoría de los catéteres que se implantan en el espacio epidural son de material duro y de poco coste, habitualmente de polietileno; son poco flexibles para facilitar su implante, pero tienen una sobrevida corta. Actualmente, se emplean algunos catéteres con matriz metálica y más blandos que mejoran mucho la duración e impiden su acodamiento; se

utilizan sobre todo para tratamiento epidural de larga duración. Los que se implantan en el espacio intradural, los llamados «catéteres intratecales», son de material mucho más avanzado y dúctil (silicona), lo cual mejora enormemente su supervivencia e impide que se deterioren, fracturen o acoden con el paso del tiempo (Penn, et al., 1995). La sencillez del implante de un catéter espinal y su rentabilidad desde el punto de vista analgésico hizo que se popularizaran rápidamente y fueran utilizados con profusión hasta la aparición de otros sistemas más perfectos y seguros; actualmente, se siguen utilizando conectados a instrumentos de infusión bien electrónicos o bien con sistemas físicos elásticos (elastómeros), que además de sellar y aislar el circuito son capaces de administrar dosis prefijadas de fármacos (Yaksh TL, Stevens, 1986). Excepcionalmente, en algunos lugares en los que no se dispone de estos dispositivos, los catéteres epidurales se dejan abocados a la piel para su utilización mediante la administración discontinua de fármacos con simples jeringas, procedimiento que se empleó al inicio de la infusión espinal, pero que ya ha sido abandonado en los países desarrollados (Holmfred, et al., 2006; Farid and Heiner, 2007). Cuando el acceso es intratecal, este último procedimiento no debería estar justificado nunca, porque la manipulación recurrente comporta grandes riesgos de infección meníngea, y sólo en pacientes con cáncer en fase terminal, durante cortos períodos de tiempo y en lugares donde no existe otra alternativa, se podría indicar su utilización (Holmfred, et al., 2006; Bleyenheuft, et al., 2007).

Cuando se utilizan catéteres epidurales conectados a bombas de infusión externa para la administración de fármacos, tanto por vía epidural como intradural, el catéter suele tunelizarse unos centímetros por el tejido subcutáneo antes de abocarlo al exterior. La intención es doble: por un lado, alejar el espacio epidural o intratecal de la posible infección subcutánea que surja del punto de salida del catéter a través de la piel, y por otro, intentar mejorar su fijación evitando su escape o emigración posterior.

El catéter intratecal siliconado puede ser doble, con un extremo proximal más grueso conectado a la bomba y un extremo distal más fino que se implanta en el espacio subaracnoideo: ambos extremos se unen mediante una pequeña pieza de conexión. Otros catéteres son de una sola pieza y en su extremo proximal se inserta la conexión a la bomba. Actualmente, los catéteres intratecales se fabrican con múltiples agujeros de salida en los últimos centímetros para evitar la formación de granulomas de la punta (Deer, 2004; Deer, et al., 2007).

Clasificación y características comunes de las bombas de infusión

El implante de catéteres para analgesia se mostró desde el principio como una excelente alternativa analgésica. Para mantener el alivio del dolor, tanto médicos como pacientes alargaban su utilización, pero el manejo era dificultoso y las complicaciones aparecían en progresión logarítmica según pasaban los días (Greenberg, et al., 1982). La aparición de los reservorios subcutáneos (RSC) solucionó parte de estos problemas. Al permanecer totalmente sellados en el interior del paciente, se evitaban las contaminaciones involuntarias y la esclavitud del cuidado constante, de modo que bajaba drásticamente la incidencia de infecciones y mejoraba la calidad de vida del enfermo (Holmfred, et al., 2006). Mediante agujas transdérmicas, estos RSC se comunican con instrumentos de infusión externos y manipulables (Greenberg, et al., 1982). Pronto se dio un paso más allá con la aparición de bombas de infusión continua (BIC) (Greenberg, et al., 1982) que alimentaban a los catéteres epidurales e intratecales. Estos sistemas ya se empleaban para administración endovenosa de fármacos, impulsaban el medicamento mediante un sistema mecánico o electrónico (Bojsen, et al., 1978) y aseguraban un flujo constante de la infusión e incluso la posibilidad de programar dosis accesorias de rescate para la autoadministración del paciente. Poco después aparecieron las bombas de infusión totalmente implantables (Harbaugh, et al., 1982), que gracias a la fuerza de expansión de los gases son capaces de propulsar una infusión constante de fármacos desde su depósito interno hacia el catéter y desde allí al canal espinal. Más tarde apareció un nuevo modelo programable, con capacidad de mantener pequeños flujos mediante un perfeccionado sistema electrónico que mejoró las posibilidades de las distintas terapias analgésicas (Penn, et al., 1984).

Es decir, con el tiempo se han ido sumando diversas alternativas de infusión espinal y actualmente existen en el mercado bombas externas de infusión que utilizan un sistema de impulsión mecánica (expansores), o complejos sistemas de impulsión electrónica. BIC implantables, bien de flujo fijo (más primitivas y simples) o bien programables. El problema de estos últimos dispositivos es que precisan intervención quirúrgica y, como consecuencia de ello, existe la posibilidad de que se produzcan complicaciones quirúrgicas inmediatas o secuelas de aquélla. Las más frecuentes son: el sangrado, la infección y los problemas con los catéteres.

Bombas de flujo continuo. Bombas programables

Los primeros catéteres epidurales externos tunelizados hasta la piel se manejaron utilizando jeringas para la administración de fármacos (anestésicos locales y morfina) que se aplicaban sobre el extremo del catéter con gran riesgo de contaminación. Pronto aparecieron bombas de infusión externas que, mediante sistemas mecánicos muy elementales, empujaban de forma continua el émbolo de la jeringa para aplicar los fármacos de forma prolongada y progresiva. Más adelante aparecieron otros sistemas mecánicos más manejables, que impulsaban la medicación desde sueros y que permitieron a los enfermos deambular transportando todo el sistema. A principios de la década de los ochenta aparecieron las primeras bombas electrónicas externas de pequeño tamaño que mejoraron enormemente la manejabilidad y daban la posibilidad de programar las dosis administradas tanto de forma continua como en bolo. La calidad de analgesia mejoró considerablemente y en la actualidad se pueden aplicar sin peligro tratamientos epidurales de semanas de duración. Sin embargo, el riesgo de producir una infección meníngea de graves consecuencias aconseja no utilizar este sistema para el tratamiento intradural de larga duración.

Simultáneamente a estas bombas externas, se comenzó a investigar en la fabricación de bombas totalmente implantables para evitar el riesgo de contaminación del sistema y su grave consecuencia: la meningitis bacteriana. Desde el principio, los modelos implantables utilizaron el gas como elemento propulsor que se incluía en una cámara distensible que rodeaba el depósito de la medicación. La bomba se carga a través de la piel y de una membrana de silicona que constituye la ventana de acceso al depósito de la medicación. Las bombas infunden poco a poco la medicación siempre con el mismo flujo. Estas bombas se denominan BIC de flujo fijo y se utilizan con mucha frecuencia. Los sistemas de control de flujo han mejorado y actualmente se han conseguido bombas muy precisas. Para cambiar las dosis es necesario jugar con las concentraciones del fármaco en la solución, ya que la cantidad de solución que infunde la bomba es fija. En los primeros años de la década de los noventa apareció la primera bomba programable, que además del gas impulsor disponía de un sistema electrónico que dirige al rotor y que permite aplicar más o menos infusión dependiendo de la programación que interesaba y que se transmitía hasta la bomba mediante telemetría por radiofrecuencia. Estas bombas son muy precisas y permiten aplicar flujos mínimos, por lo que es la mejor alternativa para tratamientos delicados y en pacientes no estables. El inconveniente es su elevado precio y, sobre todo, que hay que recambiar el dispositivo cuando se agota la batería que alimenta al dispositivo electrónico.

Las bombas internas se implantan habitualmente en el abdomen. Se realiza una bolsa en el subcutáneo profundo, debajo del tejido adiposo del abdomen, y se fijan encima de la fascia muscular. Solamente en pacientes muy delgados puede existir algún problema de espacio para su implante (Protopapas, et al., 2007).

La bomba se fija a la fascia mediante puntos permanentes y se conecta al catéter siliconado, que se tuneliza por el subcutáneo hasta la región de entrada al canal espinal. En este punto el extremo distal del catéter se conecta con el extremo proximal, se fija profundamente en los planos interespinales para que no se traslade con los movimientos corporales y se comprueba la estanquidad del sistema mediante un bolo a través del portal de la BIC.

Durante la intervención la enfermera deberá vaciar el contenido de la BIC (suero estéril) y rellenarla con la medicación o con suero estéril si se desea hacer un test de infusión de la BIC.

Fármacos

Morfina intratecal

Las primeras experiencias con morfina intratecal se basaron en el descubrimiento de que los opioides inhiben la secreción de la sustancia P y otros neurotransmisores al acoplarse a los receptores opioides, bloqueando el mensaje ascendente antes de que alcance el cerebro y se perciba como dolor (Yaksh, et al., 1980). Se suponía que con la aplicación IT de morfina, el fármaco se deposita directamente en el LCR y se mejora enormemente su eficacia ya que con mínimas dosis se consigue una concentración en el tejido medular que sólo se alcanzaría con altas dosis digestivas o sistémicas (para la morfina, aproximadamente 1/300 de la dosis oral), por lo que su efectividad analgésica aumenta y la frecuencia de efectos secundarios sistémicos se reduce de forma muy considerable.

En 1978 Wang comunicó por primera vez la eficacia de la morfina IT para aliviar el dolor intratable, argumentando que esta efectividad se debe a la proximidad de la infusión del opioide y el lugar donde tenían que actuar; es decir,

el receptor opioide (Wang, 1978). Tras esta primera experiencia se publicaron múltiples trabajos que evidenciaron la eficacia de la infusión espinal en varias condiciones dolorosas tales como el dolor oncológico, el dolor crónico refractario y el dolor postoperatorio (Tung, et al., 1980; Onofrio, et al., 1981; Rico, et al., 1982; Leavens, et al., 1982; Wang, 1985; Gray, et al., 1986). En los años siguientes la técnica fue ganando aceptación de forma rápida y general, particularmente para los pacientes que habían utilizado previamente opioides por otras rutas (Penn and Paice, 1987; Follett, et al., 1992).

A diferencia de la analgesia que se consigue tras la administración espinal de anestésicos locales (que producen un bloqueo relativamente no selectivo de la conducción axonal), los opioides espinales tienen una acción altamente selectiva. De hecho, las dosis analgésicas de la morfina intratecal son equivalentes al 1 o el 2% de las dosis sistémicas. Dirksen, en los primeros años de la década de los ochenta, ya había demostrado, mediante investigación clínica y experimentación animal, que los opioides espinales son eficaces incluso después de una dosis de aproximadamente una centésima parte de la dosis endovenosa (Dirksen and Nijhuis, 1980; Dirksen and Nijhuis, 1983). Desafortunadamente, el resultado final de la administración selectiva de opioides por vía espinal demostró que algunos efectos secundarios también se potencian, pues se objetiva una alta incidencia de efectos neurológicos supraespirales como náuseas, vómitos, retención urinaria, prurito (Ruan, 2007), y aparece una nueva entidad: la extremadamente peligrosa depresión respiratoria tardía, que puede ocurrir de 6 a 12 horas después de la administración espinal del opioide (Krantz and Christensen, 1987). La distribución de los opioides en el LCR está determinada por su hidro/liposolubilidad. Los opioides altamente solubles en agua pueden distribuirse rostralmente y, por lo tanto, desencadenar depresión respiratoria. Sin embargo, las drogas lipofílicas atraviesan fácilmente la barrera de la duramadre y consiguen el acceso rápido a los receptores, por lo que son eliminadas en poco tiempo. El fentanilo y el sufentanilo son ejemplos de opioides altamente liposolubles. En contraposición, la morfina es una droga muy soluble en agua, por lo que su comienzo de acción es más lento y tiene mayor migración hacia el cerebro, aunque asegura la presencia de la droga en el LCR durante mayor tiempo y unos efectos analgésicos más duraderos (hasta 24 horas o más).

Clonidina y bupivacaína por vía intratecal

Tanto la clonidina como la bupivacaína por vía IT se utilizan como coadyuvantes a la morfina. Se consideran drogas de segunda elección que se emplean para disminuir la tolerancia a la morfina o para potenciar sus efectos cuando esta droga no es capaz de aportar la analgesia suficiente por sí misma (Krames, 1999).

Clonidina

La clonidina es un fármaco α -2 agonista, que, además de causar los efectos hemodinámicos y hormonales conocidos, actúa sobre el SNC proporcionando analgesia y sedación. Tras la administración de clonidina IT, la droga puede alcanzar la médula espinal desde el LCR y producir analgesia con la misma facilidad que los opioides lipofílicos (la clonidina tiene una liposolubilidad similar al fentanilo). La administración espinal de clonidina mejora la analgesia y reduce las necesidades de morfina en un 50% (De Dock, et al., 2005). Estos resultados están de acuerdo con un lugar espinal de acción (Bantel, et al., 2005).

Asociada con anestésicos locales o con morfina, potencia el efecto analgésico de éstos y aumenta su duración de acción, haciendo posible que se disminuyan sus dosis cuando se presentan efectos secundarios por utilizar dosis elevadas (Dobrydnjov, et al., 2005).

El clorhidrato de clonidina en infusión espinal se utiliza como terapia coadyuvante, conjuntamente con los opioides, en el tratamiento del dolor grave que no mejora con los opioides en monoterapia (Gerber, 2003). En general, se considera que la administración espinal está indicada para el tratamiento del dolor que no ha respondido a la analgesia por otras vías (p. ej., oral, transdérmica, subcutánea, intravenosa) (Connelly, et al., 2000). La clonidina espinal es más eficaz en pacientes con dolor neuropático que con dolor somático o visceral (Schechtmann, et al., 2004).

Para la administración de clonidina en infusión continua espinal se precisan técnicas especializadas y el entrenamiento de personal cualificado que conozca bien el sistema de infusión y los problemas asociados a esta vía de administración (Hassenbusch, et al., 2002). Antes del implante del dispositivo permanente necesario para la infusión, se debe verificar una respuesta adecuada a la terapia con clonidina.

La inyección del clorhidrato de la clonidina se debe utilizar sin conservantes. Es estable al menos durante 6 meses a 40 grados de temperatura, y es compatible con morfina con pobre o nula pérdida de efectividad (Classen, et al., 2004).

En adultos se recomienda iniciar el tratamiento con clonidina a dosis bajas. La dosificación debe individualizarse de forma cuidadosa según la respuesta y la tolerancia del paciente, y tiene que ser supervisada estrechamente (Ackerman, et al., 2003). Los pacientes deben estar monitorizados durante el primer día de tratamiento debido a la imprevisible y variable sensibilidad sedante (Perren, et al., 2004), y el potente efecto hipotensor de la clonidina (Puskas, et al., 2003). De la misma forma, para evitar los síntomas de retirada de la clonidina, la dosificación debe reducirse progresivamente, con descensos diarios del 50% durante 3-7 días. Los efectos secundarios neurológicos más frecuentes son: somnolencia, sedación, vértigos, dolor de cabeza, fatiga y debilidad; otros efectos adversos de la clonidina sobre el sistema nervioso incluyen letargo, pesadillas, insomnio, cambios del comportamiento, nerviosismo, ansiedad, agitación, irritabilidad, depresión y alucinaciones visuales y auditivas. Desde el punto de vista cardiovascular, el efecto más temido de la clonidina es la hipotensión (Puskas, et al., 2003), que es menos manifiesta cuando este fármaco se usa por vía intratecal que sistémica.

Bupivacaína

La bupivacaína ha demostrado carecer de neurotoxicidad, tal como manifiestan otros anestésicos locales cuando se administran por vía IT. La utilización de bupivacaína IT se basa en el hecho de que es la única droga aceptada actualmente que, administrada por vía intratecal, bloquea de forma completa la conducción nerviosa. Si a través de un dispositivo fiable y preciso aseguramos que el fármaco actúe en la localización apropiada y a las dosis correctas, es posible controlar la mayoría de dolor refractario de una manera elegante y relativamente simple. Varios autores han comunicado resultados analgésicos excelentes con la utilización de bupivacaína IT, sola o en combinación, en pacientes con dolor refractario crónico asociado o no a cáncer. De hecho, parece ser más efectivo por vía intratecal que la ropivacaína y la levobupivacaína (Van de Velde, et al., 2007). Sin embargo, un estudio multicéntrico reciente, controlado aleatorizado y doble ciego, demostró que la adición de bupivacaína en monoterapia (hasta 8 mg/día) no mejora el alivio del dolor que proporciona el opiáceo solo (Sfeir and Manssur, 2005), pero sí lo hace si se utilizan en combinación, pues mejoran la tolerabilidad y los efectos secundarios.

Otros autores han comprobado que la utilización conjunta de la bupivacaína con morfina o bien con morfina y clonidina, puede no ser efectiva si se administra en infusión continua, pero produce un notable efecto analgésico si se aplica en bolo (Buchser, et al., 2004). En este sentido, la aparición reciente de dispositivos con la posibilidad de administrar bolos puede ser muy útil en muchos pacientes.

Las drogas con inicio de acción rápido y de corta duración, como los anestésicos locales, pueden presentar algún problema, ya que tal vez produzcan bloqueo simpático, motor y/o retención urinaria. En condiciones clínicas, donde se aplican regímenes analgésicos múltiples, es muy difícil encontrar el equilibrio entre la morfina y el anestésico local, ya que cada una de estas drogas aporta varios efectos indeseables. Particularmente, los anestésicos locales tienen una ventana terapéutica muy estrecha, tanto en administración continua como en bolo.

Recientemente, se ha realizado un estudio sobre la distribución del baclofeno y la bupivacaína cuando son infundidos por vía IT (Bernards, 2006). El principal hallazgo es que la distribución de las drogas es absolutamente limitada, y que existe un gradiente significativo de la concentración de la droga dentro del LCR y en la médula espinal. Este hallazgo tiene una gran implicación clínica, ya que la posición del catéter adquiere una gran importancia en relación con la médula espinal, y la posición de la punta con el segmento puede ser crítica en cuanto a la eficacia, especialmente cuando se utilizan volúmenes de infusión pequeños.

En contraste con la lidocaína, la bupivacaína no ha manifestado neurotoxicidad y no produce daños morfológicos cuando se administran soluciones equipotentes por vía IT en modelos experimentales (Ready, et al., 1985).

Baclofeno

El baclofeno en infusión continua IT es un tratamiento eficaz para la espasticidad grave (Penn and Kroin, 1987). La espasticidad se asocia a varias condiciones neurológicas tales como la parálisis cerebral, las lesiones cerebrales isquémicas o vasculares y las lesiones medulares (Saltuari, et al., 1989). Más del 25% de estos pacientes experimentan grados

de espasticidad y dolor graves que les impiden realizar movimientos voluntarios, lo cual afecta en muchos aspectos de la vida cotidiana. Ya desde las primeras experiencias se observó que el alivio de la espasticidad mejoraba la funcionalidad y reducía el dolor de estos pacientes (Lazorthes, et al., 1990).

El baclofeno es un potente relajante del músculo y actúa como agente antiespástico; es un agonista del ácido λ -aminobutírico (GABA) y actúa en la médula espinal inhibiendo la secreción de neurotransmisores excitatorios (p. ej., glutamato, aspartato) (McDonnell, et al., 1989; Giuliani, et al., 1992; Riley, et al., 2001). La mayoría de los casos leves se manejan adecuadamente con medicación oral de baclofeno, tizanidina y clonazepam, unido a la terapia física. Sin embargo, los pacientes con grados graves de espasticidad precisan un tratamiento más agresivo para conservar un grado óptimo de función (Ridley and Rawlins, 2006). El baclofeno IT (BIT) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la espasticidad grave. El baclofeno oral atraviesa de forma limitada la barrera hematoencefálica, mientras que el BIT tiene la ventaja de administrar la medicación directamente en el líquido cefalorraquídeo. Consecuentemente, se requieren dosis mucho más pequeñas, por lo que los efectos nocivos son mínimos y las respuestas terapéuticas se potencian. BIT se administra mediante una bomba programable implantada quirúrgicamente y unida a un catéter insertado en el espacio subaracnoideo (Ridley and Rawlins, 2006). BIT se ha reservado generalmente para pacientes con espasticidad grave no deambulantes. Sin embargo, se ha demostrado que BIT disminuye la espasticidad sin comprometer la función deambulatoria (Ridley, 2006).

El BIT no sólo proporciona una reducción de la espasticidad, sino que también reduce la incapacidad y posiblemente mejora el estado de salud percibido y la calidad de vida (Ridley, 2006). La mejora funcional (debilidad, incapacidad y estado de salud percibido) con el uso a largo plazo de BIT ha sido demostrada en varios estudios de enfermos con espasticidad de origen espinal (Boviatsis, et al., 2005). Además, desde el inicio de su estudio por vía intratecal se sabe que el baclofeno por esta vía es un eficaz analgésico para el dolor neuropático (Wilson and Yaksh, 1978), hecho que ha sido refrendado en una revisión reciente del asunto (Slonimski, et al., 2004).

Combinaciones de todos ellos

Es muy frecuente usar analgésicos a largo plazo por vía intratecal mediante sistemas de infusión implantables en el dolor refractario (Schug, et al., 2006). Se trata de una práctica clínica aceptada, pero este método presenta desafíos únicos con respecto a la estabilidad de los agentes farmacéuticos administrados. Los dos desafíos más importantes incluyen:

- El requisito de utilizar formulaciones libres de conservantes para evitar la neurotoxicidad.
- La estabilidad durante el almacenaje prolongado a temperatura elevada (es decir, la temperatura corporal).

Como analgesia coadyuvante, la bupivacaína y la clonidina se asocian con frecuencia a la infusión de opioide por ineffectividad de éste o por la presentación de efectos secundarios intolerables asociados al mismo (Bousofara, et al., 2006). El uso de polifarmacia puede limitar la exposición a la morfina y así reducir los riesgos de tolerancia. Para ello se ha demostrado la estabilidad y la compatibilidad a largo plazo de las adiciones de la clonidina a la morfina en el sistema de SynchroMed. Se ha demostrado el mantenimiento del 94% de la concentración inicial después de su almacenaje en el depósito de la bomba a 37 °C durante 90 días. También se ha comprobado la estabilidad del clorhidrato de bupivacaína (7,5 mg/ml) en la BIC SynchroMed, y se han apreciado concentraciones que seguían siendo del 96% de la concentración inicial, almacenada durante 90 días a 37 °C. La compatibilidad de los fármacos de forma individual –a saber: morfina, clonidina y bupivacaína– con el sistema SynchroMed también han sido verificada (Schug, et al., 2006). Finalmente, se ha comunicado la estabilidad de la mezcla de morfina (6,66 mg/ml) con bupivacaína (3 mg/ml) y clonidina (30 μ g/ml), libre de conservantes, almacenada durante 90 días y protegida de la luz; analizada mediante HPLC, fue confirmada la estabilidad química y física de estos agentes combinados en solución.

Ziconotida

Es un nuevo analgésico no opiáceo de uso exclusivo intratecal, cuya acción se liga al bloqueo de los canales del calcio tipo N. Tanto su efectividad analgésica como los efectos indeseables se deben a la acción sobre estos canales iónicos. El fármaco está indicado en el tratamiento del dolor crónico grave refractario a otras terapias (Klotz, 2006). En el dolor neuropático parece especialmente útil dadas sus características farmacológicas.

Desde los primeros ensayos clínicos se ha observado que este fármaco posee efectos secundarios que se pueden predecir y prevenir en gran medida. Se sabe que ziconotida tiene una farmacocinética muy homogénea en LCR, lo cual lo convierte en un fármaco muy predecible; según esta característica, si se ajustan sus dosis lentamente, se puede mejorar enormemente su tolerabilidad disminuyendo de forma drástica la aparición de efectos secundarios. Las variables farmacocinéticas son muy homogéneas, por lo que los cambios de las dosis administradas dependen de forma lineal y uniforme de las dosis del fármaco en el sistema nervioso y, por lo tanto, de los efectos esperados. Al no actuar sobre los receptores opioides, el fármaco no produce ningún tipo de dependencia física o psicológica, por lo que en caso de necesidad se puede suspender de forma brusca sin ningún riesgo, incluso a dosis altas.

Los posibles efectos secundarios que pueden presentarse con el tratamiento han sido evaluados en los 1.400 pacientes que han participado en los ensayos clínicos efectuados antes de la comercialización del producto y han permitido estratificar su aparición según distintas variables. La primera variable que cabe considerar es la rapidez de ascenso de dosis durante el período de titulación. Se ha observado que en dos estudios en los que el ascenso de dosis se realizó de forma rápida aparecieron gran número de efectos secundarios (89%), y aunque su intensidad fue leve-moderada y desaparecieron con el paso del tiempo, el índice de abandonos por estos efectos fue considerable (17,6% para pacientes oncológicos y 14,1% para pacientes no oncológicos). En otro estudio en el que la titulación fue más lenta, la incidencia de efectos secundarios fue considerablemente menor (11,6%), con índices de abandono de tratamiento similares a los del grupo placebo (5,4 vs 4,6%) (Lynch, et al., 2006).

Otra variable que se debe considerar es la dosis total diaria. La mayoría de los efectos aparecen a partir de 21,6 µg/día, además de aumentar la incidencia de efectos adversos graves, por lo que se aconseja no sobrepasar dicha dosis.

Los tratamientos combinados también aportan otra variable: así, se observa un aumento de efectos secundarios cuando se añaden dosis crecientes de ziconotida a un tratamiento estable de morfina. La incidencia es mucho menor si se agregan dosis ascendentes de morfina a un tratamiento estable de ziconotida. En ambos casos los efectos psicótropos son los más preponderantes.

En este sentido cabe deducir que el tratamiento de inicio más seguro es ziconotida en monoterapia, en dosis de comienzo bajas, con ascensos paulatinos y suaves y sin sobrepasar dosis diarias de 21,6 µg/día.

Los efectos secundarios descritos con más frecuencia en tratamientos a largo plazo fueron: los mareos (45%), los cuales, junto con la sensación de debilidad muscular (13%) de forma combinada, pueden producir marcha inestable o insegura (18%); náuseas (35%), nistagmo (27%), estado confusional (25%), trastorno de la memoria (13%), visión borrosa (14%), cefalea (13%) y vómitos (13%), todos ellos leves o moderados que se resolvieron con el paso del tiempo. Aunque no se conoce un antídoto que los contrarreste, todos los efectos descritos desaparecen tras la suspensión del fármaco. En todos los pacientes en quienes se presentaron efectos adversos graves éstos desaparecieron y se recuperaron en las primeras 24 horas tras la retirada de ziconotida.

Para evitar la aparición de efectos indeseables y monitorizar su efectividad antes del implante de la bomba de infusión definitiva, se aconseja titular mediante un sistema externo de infusión que permita iniciar el tratamiento en dosis bajas (2,4 µg/día) y llegar a dosis efectivas mediante ascensos suaves y distanciados (1,2-2,4 µg/día cada tres días).

Bibliografía

- Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:668-77.
- Bantel C, Eisenach JC, Dufflo F, Tobin JR, Childers SR. Spinal nerve ligation increases alpha2-adrenergic receptor G-protein coupling in the spinal cord. *Brain Res.* 2005;1038:76-82.
- Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. *Anesthesiology.* 2006;105:169-78.
- Bier A. Attempts over Cocainisierung of the Rückenmarkern [in German]. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1899;51:361-9.
- Bleyenheuft C, Filipetti P, Caldas C, Lejeune T. Experience with external pump trial prior to implantation for intrathecal baclofen in ambulatory patients with spastic cerebral palsy. *Neurophysiol Clin.* 2007;37:23-8.
- Bojsen J, Kolendorf K, Haslev F, Jorgensen K. A portable infusion pump, programmable with 16 rates. *Biotelem Patient Monit.* 1978;5:123-33.
- Boussoufara M, Carles M, Raucoules-Aime M, Sellam MR, Horn JL. Effects of intrathecal midazolam on postoperative analgesia when added to a bupivacaine-clonidine mixture. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:501-5.
- Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Korfiatis S, Sakas DE. Functional outcome of intrathecal baclofen administration for severe spasticity. *Clin Neuro Neurosurg.* 2005;107:289-95.
- Brazenor GA. Long term intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. *Neurosurgery.* 1987;21:484-91.
- Buchser E, Durrer A, Chedel D, Mustaki JP. Efficacy of intrathecal bupivacaine: how important is the flow rate? *Pain Med.* 2004;5:248-52.

- Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulphate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:603-11.
- Collett BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesth.* 2001;87:133-43.
- Connelly NR, Mainkar T, El-Mansoury M, et al. Effect of epidural clonidine added to epidural sufentanil for labour pain management. *Int J Obstet Anesth.* 2000;9:94-8.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg.* 2005;101:566-72.
- Deer TR. A prospective analysis of intrathecal granuloma in chronic pain patients: a review of the literature and report of a surveillance study. *Pain Physician.* 2004;7:225-8.
- Deer TR, Raso LJ, Garten TG. Inflammatory mass of an intrathecal catheter in patients receiving baclofen as a sole agent: a report of two cases and a review of the identification and treatment of the complication. *Pain Med.* 2007;8:259-62.
- Dirksen R, Nijhuis GM. Epidural opiate and perioperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1980;24:367-74.
- Dirksen R, Nijhuis GM. The relevance of cholinergic transmission at the spinal level to opiate effectiveness. *Eur J Pharmacol.* 1983;91:215-21.
- Do Ouro S, Esteban S, Sibirceva U, Whittenberg B, Portenoy R, Cruciani RA. Safety and tolerability of high doses of intrathecal fentanyl for the treatment of chronic pain. *J Opioid Manag.* 2006;2:365-8.
- Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A, et al. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:538-45.
- Du Pen S, Du Pen A, Hillyer J. Intrathecal hydromorphone for intractable nonmalignant pain: a retrospective study. *Pain Med.* 2006;7:10-5.
- Farid IS, Heiner EJ. Intrathecal local anesthetic infusion as a treatment for complex regional pain syndrome in a child. *Anesth Analg.* 2007;104:1078-80.
- Follett KA, Hitchon PW, Piper J, Kumar V, Clamon G, Jones MP. Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine: a retrospective study. *Pain.* 1992;49:21-5.
- Francisco GE, Latorre JM, Ivanhoe CB. Intrathecal baclofen therapy for spastic hypertonia in chronic traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21:335-8.
- Gerber HR. Intrathecal morphine for chronic benign pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17:429-42.
- Giuliani S, Lecci A, Santiciori P, Del Bianco E, Maggi CA. Effect of the GABAB antagonist, phaclofen, on baclofen-induced inhibition of micturition reflex in urethane-anesthetized rats. *Neuroscience.* 1992;48:217-23.
- Gray JR, Fromme GA, Nauss LA, Wang JK, Ilstrup DM. Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg.* 1986;65:873-6.
- Greenberg HS, Taren J, Ensminger WD, Doan K. Benefit from and tolerance to continuous intrathecal infusion of morphine for intractable cancer pain. *J Neurosurg.* 1982;57:360-4.
- Guillaume D, Van Havenbergh A, Vloebeghs M, Vidal J, Roeste G. A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:2165-71.
- Harbaugh RE, Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, Pageau M. Implanted continuous epidural morphine infusion system. Preliminary report. *J Neurosurg.* 1982;56:803-6.
- Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Covington EC, Walsh JG, Guthrey DS. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:527-43.
- Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsmann S, Willis KD. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study. *Pain Med.* 2002;3:85-91.
- Holmfred A, Vikerfors T, Berggren L, Gupta A. Intrathecal catheters with subcutaneous port systems in patients with severe cancer-related pain managed out of hospital: the risk of infection. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:568-72.
- Klotz U. Ziconotide: a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain; a short review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:478-83.
- Ko WM, Ferrante FM. New onset lumbar radicular pain after implantation of an intrathecal drug delivery system: imaging catheter migration. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:363-7.
- Krames ES, Lanning RM. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage.* 1993;8:539-48.
- Krames ES. Practical issues when using neuraxial infusion. *Oncology (Williston Park).* 1999;13(S-2):37-44.
- Krantz T, Christensen CB. Respiratory depression after intrathecal opioids. Report of a patient receiving long-term epidural opioid therapy. *Anaesthesia.* 1987;42:168-70.
- Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg.* 2002;97:803-10.
- Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdie JC, Bastide R, Carillo JP. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg.* 1990;72:393-402.
- Leavens ME, Hill CS Jr, Cech DA, Weyland JB, Weston JS. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. *J Neurosurg.* 1982;56:241-5.
- Lynch SS, Cheng CM, Yee JL. Intrathecal ziconotide for refractory chronic pain. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1293-300.
- MacDonnell RA, Talalla A, Swash M, Grundy D. Intrathecal baclofen and the H-reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:1110-2.
- Miller RD. *Miller's anesthesia.* 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
- Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:516-20.
- Penn RD, Paice JA, Gottschalk W, Ivankovich AD. Cancer pain relief using chronic morphine infusion. Early experience with a programmable implanted drug pump. *J Neurosurg.* 1984;61:302-6.
- Penn RD, Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. *J Neurosurg.* 1987;67:182-6.
- Penn RD, Kroin JS. Long-term intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity. *J Neurosurg.* 1987;66:181-5.
- Penn RD, York MM, Paice JA. Catheter systems for intrathecal drug delivery. *J Neurosurg.* 1995;83:215-7.
- Perren F, Buchser E, Chedel D, Hirt L, Maeder P, Vingerhoets F. Spinal cord lesion after long-term intrathecal clonidine and bupivacaine treatment for the management of intractable pain. *Pain.* 2004;109:189-94.
- Protopapas MG, Bundock E, Westmoreland S, Nero C, Graham WA, Nesathurai S. The complications of scar formation associated with intrathecal pump placement. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:389-90.
- Puskas F, Camporesi EM, O'Leary CE, Hauser M, Nasrallah FV. Intrathecal clonidine and severe hypotension after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2003;97:1251-3.
- Raffaelli W, Salmosky-Dekel BG. Biological consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71:475-8.
- Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg.* 2005;101(S-5):S30-43.
- Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi SM. Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology.* 1985;63:364-70.
- Rico RC, Hobika GH, Avellanosa AM, Trudnowski RJ, Rempel J, West CR. Use of intrathecal and epidural morphine for pain relief in patients with malignant diseases: a preliminary report. *J Med.* 1982;13:223-31.
- Ridley B, Rawlins PK. Intrathecal baclofen therapy: ten steps toward best practice. *J Neurosci Nurs.* 2006;38:72-82.

- Ridley B. Intrathecal baclofen therapy: challenges in patients with multiple sclerosis. *Rehabil Nurs.* 2006;31:158-64.
- Riley RC, Trafton JA, Chi SI, Basbaum AI. Presynaptic regulation of spinal cord tachykinin signalling via GABA(B) but not GABA(A) receptor activation. *Neuroscience.* 2001;103:725-37.
- Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician.* 2007;10:357-66.
- Saltuari L, Schmutzhard E, Kofler M, Baumgartner H, Aichner F, Gerstenbrand F. Intrathecal baclofen for intractable spasticity due to severe brain injury. *Lancet.* 1989;2:503-4.
- Schechtmann G, Wallin J, Meyerson BA, Linderöth B. Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Anesth Analg.* 2004;99:135-9.
- Schug SA, Saunders D, Kurowski I, Paech MJ. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. *CNS Drugs.* 2006;20:917-33.
- Sfeir S, Mansour N. Post operative analgesia with intrathecal morphine. *Middle East J Anesthesiol.* 2005;18:133-9.
- Shaw HL. Treatment of the patient with cancer using parenteral electronic drug administration. *Cancer.* 1992;70(S-4):993-7.
- Slonimski M, Abram SE, Zuniga RE. Intrathecal baclofen in pain management. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29:269-76.
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol.* 2002;20:4040-9.
- Tung A, Maliniak K, Tenicela R, Winter P. Intrathecal morphine for intraoperative and postoperative analgesia. *JAMA.* 1980;244:2637-8.
- Turner JA, Sears JM, Loeser JD. Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic noncancer pain: a systematic review of effectiveness and complications. *Clin J Pain.* 2007;23:180-95.
- Van de Velde M, Dreelinck R, Dubois J, et al. Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil, for labour analgesia. *Anesthesiology.* 2007;106:149-56.
- Waara-Wolleat KL, Hildebrand KR, Stewart GR. A review of intrathecal fentanyl and sufentanil for the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2006;7:251-9.
- Wang JK. Pain relief by intrathecal injection of serotonin or morphine. *Ann Anesthesiol Fr.* 1978;19:371-2.
- Wang JK. Intrathecal morphine for intractable pain secondary to cancer of pelvic organs. *Pain.* 1985;21:99-102.
- Weigl K, Mundinger F, Chrubasik J. Continuous intraventricular morphine- or peptide-infusion for intractable cancer pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987;39:163-5.
- Wilson PR, Yaksh TL. Baclofen is antinociceptive in the spinal intrathecal space of animals. *Eur J Pharmacol.* 1978;51:323-30.
- Winkelmüller W, Burchiel K, Van Buyten J. Intrathecal opioid therapy for pain: efficacy and outcomes. *Neuromodulation.* 1999;2:67-76.
- Yaksh TL, Jessell TM, Gamse R, Mudge AW, Leeman SE. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature.* 1980;286:155-7.
- Yaksh TL, Stevens CW. Simple catheter preparation for permitting bolus intrathecal administration during chronic intrathecal infusion. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;25:483-5.

Tratamiento del dolor refractario: técnicas de neuromodulación desde la medicina basada en la evidencia (MBE)

C. MESA-DEL-CASTILLO PAYÁ

Resumen

El tratamiento intervencionista del dolor se contempla actualmente en los casos de dolor refractario. Para el ejercicio clínico diario, lo ideal es conocer qué técnicas y tratamientos son más eficaces, con el mejor perfil de seguridad posible. Para ello, lo deseable es manejar guías clínicas y/o algoritmos de tratamiento de acuerdo con la medicina basada en la evidencia (MBE) que, en función del rigor científico de los estudios, construyen escalas o niveles de evidencia y grados de recomendación respecto a la adopción de un determinado procedimiento. La infusión intratecal mediante una bomba interna implantada es una terapia efectiva y segura para pacientes seleccionados, cuando el dolor no se controla con tratamientos convencionales por vía oral o sistémica, o se asocian con efectos secundarios inaceptables. En Estados Unidos, las principales indicaciones para la estimulación medular espinal (EME) son el síndrome de cirugía fallida de espalda y el síndrome de dolor regional complejo (SDRC). Sin embargo, en Europa se ha mostrado más interés en el tratamiento de la angina de pecho refractaria y en la isquemia crónica de miembros secundaria a enfermedad vascular periférica. En una guía práctica basada en la evidencia para el tratamiento intervencionista del dolor crónico espinal publicada en 2007, se concluye que la evidencia de la estimulación medular espinal (EME), en el síndrome de cirugía fallida de espalda y en el síndrome de dolor regional complejo tipo I, es fuerte a corto plazo (al menos un año) y moderada a largo plazo (un año o más). Un metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que incluyen 444 pacientes, publicado en abril de 2006, concluyen un alto nivel de evidencia en la efectividad de la EME en la isquemia crítica de miembros inferiores (MMII). En la angina de pecho refractaria, el mecanismo de acción de la EME es todavía desconocido, pero se ha demostrado un efecto antiisquémico, ya que aumenta el flujo sanguíneo coronario, disminuye la demanda de oxígeno y atenúa el dolor con una reducción del consumo de oxígeno por el miocardio como un fenómeno secundario. Las técnicas de neuromodulación continúan desarrollándose con nueva tecnología, nuevos procedimientos, nuevas dianas y nuevas indicaciones (neuroestimulación periférica, sacra, corteza motora y cerebral profunda). Es esencial basar nuestras decisiones clínicas en la mejor evidencia actual, para obtener el máximo beneficio para nuestros pacientes.

Palabras clave

Metaanálisis. Técnicas intervencionistas. Infusión intratecal. Infusión espinal. Dolor refractario. Neuroestimulación medular. Síndrome cirugía fallida de espalda. Síndrome dolor regional complejo. Angina refractaria. Enfermedad vascular periférica.

Introducción

El dolor refractario se define como aquel que no consigue alivio eficaz con tratamientos farmacológicos sistémicos convencionales, o que ya no pueden obtenerlo más sin efectos secundarios inaceptables, debido a altas dosis de opioides. El tratamiento intervencionista del dolor se contempla actualmente en los casos de dolor refractario¹.

En el consenso de Frankfurt (1997-98), el 65% de los expertos estaban a favor de añadir un cuarto escalón a la escalera analgésica de la OMS (1986), en el que estarían incluidas las técnicas intervencionistas (radiofrecuencia, infusión

espinal y neuroestimulación). Las modalidades intervencionistas en dolor comprenden dos categorías, las técnicas ablativas en las que se bloquea la nocicepción por medio de sustancias químicas (fenol, alcohol), calor (radiofrecuencia), frío (crioanalgesia), o un bisturí (cirugía). Y las técnicas aumentativas o neuromoduladoras: comprenden las técnicas de infusión espinal de fármacos (vía epidural e intratecal) y las técnicas de neuroestimulación (medular, sacra, nervios periféricos, cortical y cerebral profunda).

Criterios de la medicina basada en la evidencia

Estamos obligados a ofrecer a nuestros pacientes sólo servicios en los que esté documentada su eficacia clínica, con mínimos riesgos y un coste eficaz, y para ello la MBE, busca la mejora de la calidad. La MBE es la utilización concienzuda, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica actual para la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes de forma individual². Los estudios en los que fundamentar nuestras decisiones clínicas deben ser aleatorios, doble ciego y controlados por placebo. La falta de estos factores a la hora de diseñar un estudio disminuye la certeza del resultado. De hecho, la falta de aleatorización puede sobrestimar la eficacia del tratamiento en un 41% y la del doble ciego en un 17%; por otra parte hasta el 40% de los pacientes puede responder a placebo³.

Pero existen muchas dificultades para aplicar estos conceptos a las intervenciones quirúrgicas o procedimientos mínimamente invasivos, debido a limitaciones de tipo ético, a la hora de hacer ciegas las técnicas quirúrgicas, al uso de placebo, y la exposición a un riesgo quirúrgico. También existen dificultades a la hora de reclutar un número suficiente de procedimientos. Además, la aplicación de técnicas intervencionistas por múltiples especialistas es muy variable⁴. Para el ejercicio clínico diario, lo deseable es conocer qué técnicas y tratamientos son más eficaces, con el mejor perfil de seguridad posible. Una de las tareas más duras a las que nos enfrentamos es la de evaluar la efectividad de los nuevos tratamientos, sobre todo cuando ya existen diversos tratamientos y queremos compararlos con uno nuevo; entonces nos gustaría contar con un gran ensayo clínico aleatorizado (ECA) que los comparara, pero este tipo de estudios casi no existe. Así que tenemos que intentar basarnos en la información que proviene de ensayos clínicos bien diseñados y con grandes muestras⁵. Para ello lo deseable es manejar guías clínicas y/o algoritmos de tratamiento basados en la MBE⁴. Para la elaboración de estas guías la MBE utiliza otra arma, que son los metaanálisis: revisiones sistemáticas que usan métodos estadísticos especiales para agrupar los resultados de varios estudios. Así se obtiene una visión de conjunto, aumentan el tamaño de la muestra y potencian o no la validez de los resultados aislados. En función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas o niveles de evidencia, y a partir de ellas se establecen grados de recomendación respecto a la adopción de un determinado procedimiento o intervención sanitaria.

A continuación desarrollaremos los niveles de evidencia y los grados de recomendación para el uso de las técnicas de neuromodulación (infusión espinal y neuroestimulación) indicadas en el tratamiento del dolor refractario.

Técnicas de infusión espinal

Infusión epidural

Es un instrumento de gran peso para el control del dolor, pero precisa de vigilancia y produce importantes problemas técnicos que sólo se solventan con un programa de mejora continua de la calidad. Su utilización es más frecuente en dolor crónico no oncológico. Es una técnica a medio plazo. El uso de opioides combinados con anestésicos locales en infusión continua a través de un catéter epidural implantado y tunelizado es una buena alternativa en el dolor de origen espinal y/o irradiado a nivel distal de MMII, secundario a patologías como aracnoiditis lumbar, claudicación neurógena de la marcha por estenosis de canal lumbar, fracturas patológicas y osteoporóticas^{6,7}. A pesar del amplio uso de esta técnica y de su bajo coste, en dolor crónico todavía existen dudas sobre el riesgo/beneficio de su utilización debido a las infecciones y otras complicaciones. El éxito de esta técnica se basa en un control continuo y exhaustivo de los pacientes, lo que consume muchos recursos humanos tanto médicos como de enfermería, la labor de estos últimos es crucial⁸.

La complicación más frecuente es el explante accidental. La retención urinaria y el prurito también son frecuentes, pero no son significativos como para interrumpir el tratamiento. No suele haber depresión respiratoria o complicaciones

neurológicas. Las infecciones más frecuentes son locales y se suelen producir en la zona de tunelización del catéter. Otras complicaciones más raras son meningitis, absceso o hematoma epidural, infección sistémica, lesión en médula espinal, toxicidad por anestésicos locales y depresión respiratoria⁹. El uso de analgesia epidural en infusión continúa con opioides y anestésicos locales es seguro y efectivo en el control del dolor lumbar⁶. Además, la infusión epidural también es utilizada con resultados satisfactorios y un coste eficaz, en el período de prueba, previo a la terapia de infusión intratecal implantable⁷.

Infusión intratecal

La administración intratecal de opioides debe ser considerada cuando el dolor no se controla con tratamientos convencionales por vía oral o sistémica en dosis apropiadas o se asocian con efectos secundarios inaceptables (Consenso de Bruselas).

Desde las primeras publicaciones y a lo largo del tiempo, se han establecido distintos consensos para su correcta aplicación. La infusión intratecal de fármacos está aprobada por la FDA desde 1991, y los únicos fármacos aprobados son la morfina, el baclofen y recientemente el ziconotide.

En el último consenso para la infusión intratecal de fármacos publicado en 2004¹ se desarrollaron los siguientes objetivos:

- Revisión de la literatura desde 1999.
- Algoritmos para la selección de los fármacos.
- Guía para la optimización de las dosis y concentraciones durante la terapia.
- Desarrollo de un consenso basado en la mejor evidencia sobre el uso a largo plazo de la infusión intratecal de fármacos.
- Clarificar y regular respecto a los compuestos, excipientes y condiciones de preparación de los fármacos y las mezclas.

Los fármacos más usados son: morfina e hidromorfona, dentro del grupo de opioides, bupivacaína (anestésico local), clonidina (agonista adrenérgico), baclofen (relajante muscular para el tratamiento de la espasticidad) y ziconotide.

Morfina: se han publicado 14 ECA, 6 preclínicos¹⁰⁻¹⁵ y 8 clínicos¹³⁻²³. Está indicada en el dolor refractario de cualquier etiología, se ha demostrado mayor eficacia en dolor mixto y neuropático, así como en dolor visceral abdomino-pélvico. En dolor oncológico produce una analgesia superior con menos efectos secundarios que los opioides sistémicos. Sus efectos secundarios principales son hiperalgesia a altas dosis, edema de miembros inferiores por éxtasis venoso en relación con las dosis, hipogonadismo hipogonadotrópico hasta en un 15%, disminución de la libido (varones en un 96% y mujeres en un 69%) y formación de granulomas en la punta del catéter. Para evitar esto último las recomendaciones son las siguientes:

- Colocar la punta del catéter en el saco tecal.
- Disminuir la dosis y concentración del fármaco opioide lo máximo posible.
- Realizar un seguimiento y vigilancia, para hacer diagnósticos precoces y reducir el riesgo de daño neurológico.

Hidromorfona: con 6 ECA, 3 preclínicos²⁴⁻²⁷ y 2 clínicos^{28,29}. Este fármaco no está aprobado por la FDA y presenta los mismos efectos secundarios que la morfina.

Fentanilo: los datos clínicos publicados consisten en un análisis retrospectivo³⁰ de 29 pacientes, de los que 8 recibieron el fármaco.

Sufentanilo: no hay datos preclínicos ni clínicos.

Metadona: no existen ECA preclínicos ni clínicos. Solamente hay publicados dos estudios prospectivos^{31,32} y uno retrospectivo. Respecto a la Meperidina, hay publicado un caso clínico.

Bupivacaína: (7 ECA, 2 preclínicos^{33,34} y 5 clínicos^{33,35-38}). Su combinación con la morfina produce una disminución de las dosis de esta última. Sus efectos secundarios principales son parestesias, debilidad de miembros inferiores, retención urinaria e hipotensión ortostática.

Clonidina: (8 ECA, 4 preclínicos^{11,14,39,40} y 4 clínicos⁴¹⁻⁴⁴) en dolor oncológico y no oncológico. En casi todos los estudios, combinada con morfina. Los efectos secundarios principales son hipotensión arterial, sedación e impotencia.

En España actualmente hay que pedirlo a Estados Unidos, lo cual precisa gran burocracia, y por ello su utilización ha disminuido ostensiblemente.

Ziconotide: aprobado por la FDA (5 ECA, 1 preclínico⁴⁵ y 4 clínicos⁴⁶⁻⁴⁹). Los estudios se han realizado en dolor neuropático de origen no oncológico, dolor oncológico y SIDA. Actúa bloqueando los canales de calcio tipo-N voltaje dependientes. Se extrae de un veneno de un caracol marino llamado *Conus magnus*. Su administración no se asocia con fenómenos como la depresión respiratoria, la tolerancia y la dependencia física. El tratamiento puede ser interrumpido sin que se produzca síndrome de abstinencia. Respecto a su farmacocinética y farmacodinamia, la vida media en LCR es de 4,5 horas y la vida media plasmática es de 1,3 horas. No es necesario su ajuste de dosis en fallo hepático ni renal, su metabolismo es por unas proteasas presentes en múltiples tejidos. Posee muy baja liposolubilidad y no atraviesa la barrera hematoencefálica; por eso, es sólo de uso intratecal. Sus efectos secundarios principales son náuseas, vómitos, retención urinaria, nistagmus, mareo, diplopía, alteraciones de la memoria e hipotensión ortostática. Estos efectos secundarios son dosis dependientes y se minimizan cuando la escalada de dosis se realiza muy lentamente. El futuro de este fármaco es ocupar un lugar entre las primeras líneas de tratamiento del algoritmo de infusión intratecal.

Algoritmo de infusión: selección de los fármacos para la infusión intratecal. Estos datos reflejan la mejor evidencia¹ existente sobre la infusión intratecal de fármacos. Actualmente se consideran como fármacos de primera línea la morfina y la hidromorfona, que están apoyados por extensos estudios clínicos y preclínicos. El riesgo de formación de granulomas en la punta del catéter parece depender de la dosis y de la concentración. Si aparecen efectos secundarios problemáticos o la dosis se va a aumentar por encima de la máxima recomendada, es razonable cambiar a los tratamientos de segunda línea. Algunos autores opinan que si el paciente tiene dolor intenso de naturaleza neuropática y no ha respondido bien a opioides sistémicos se puede omitir la primera línea y pasar a la segunda línea.

En la segunda línea de tratamiento se incluyen la morfina y la hidromorfona combinada con bupivacaína o clonidina. Pocos datos existen que comparen estas combinaciones. La mayoría de los autores apoyan el uso en primer lugar de bupivacaína para añadirlo a la primera línea debido a sus menores efectos secundarios, aunque otros autores opinan lo contrario. No hay datos que apoyen el uso de un fármaco u otro en primer lugar, lo que sí se sabe es que al añadir a la morfina alguno de estos fármacos, se disminuyen las dosis de ésta y sus efectos secundarios asociados. El uso aislado de bupivacaína en dolor neuropático en pacientes que no responden a opioides intratecales, no está avalado por ningún estudio. El uso de clonidina intratecal aislada en monoterapia sí ha sido estudiado, pero muy escasamente, por lo que no se recomienda el uso de clonidina o bupivacaína intratecal en monoterapia.

Tercera línea: si con la segunda línea de tratamiento no se obtiene una analgesia adecuada o hay efectos secundarios intolerables, hay que cambiar la combinación de la segunda línea, o añadir un tercer fármaco. La bupivacaína y clonidina pueden añadirse a morfina o hidromorfona. Si no hay buenos resultados en la tercera línea, hay que considerar el cambio de opioide antes de progresar a la cuarta línea.

Cuarta línea: está apoyada por muy pocos datos. Incluye fentanilo, sufentanilo, midazolam y baclofen (este último está aprobado por la FDA para el tratamiento de la espasticidad, pero sus datos como analgésico son muy limitados).

Establecer una guía de dosis y concentraciones para cada fármaco es muy difícil. Lo que sí se recomienda es utilizar las menores velocidades de flujo y concentraciones posibles, ya que esto disminuye considerablemente la aparición de efectos secundarios y el riesgo de formación de granulomas en la punta del catéter (Tabla 1).

Estos valores son recomendaciones generales que dependen de cada paciente específico y de la experiencia clínica del facultativo¹.

Si el paciente tiene indicación para el implante de la bomba intratecal interna y cumple los criterios de selección; es decir, no presenta ninguna contraindicación para realizar el implante (alteraciones hematológicas e infecciones), y el informe psiquiátrico o la evaluación psicológica es favorable. Se procede a realizar el período de prueba efectuando varias punciones intratecales aisladas con morfina a dosis entre 0,5-2 mg, o bien implantando un catéter intratecal o epidural, tunelizado y conectado a una bomba de infusión externa durante 1-2 semanas. Si este período de prueba es satisfactorio se implanta la bomba de infusión intratecal interna.

Tabla 1. Guía de dosis y concentraciones de los fármacos para la infusión intratecal

	Dosis máxima (mg/día)	Concentración máxima (mg/ml)
Morfina	15	30
Hidromorfona	10	30
Bupivacaína	30	38
Clonidina	1,0	2,0

Estimulación medular espinal (EME)

En 1967, Shealy et al. implantaron el primer neuroestimulador medular para el tratamiento del dolor crónico. Durante 35 años, los avances en la investigación básica y en la tecnología han supuesto que sean técnicas aceptadas para muchas formas de dolor crónico. El mecanismo de acción exacto todavía no se conoce bien. Los datos de las revisiones sobre la evidencia actual muestran resultados positivos en dolor neuropático y dolor isquémico, e insuficiente evidencia en el dolor nociceptivo (enfermedades degenerativa del disco, disfunción sacroiliaca, artritis, cáncer). En Estados Unidos, las principales indicaciones para la EME son el síndrome de cirugía fallida de espalda, y el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipo I y II. Sin embargo, en Europa se ha mostrado más interés en el tratamiento de la angina de pecho intratable (no revascularizable) y en la isquemia de miembros secundaria a enfermedad vascular periférica.

¿Qué es el síndrome de cirugía de espalda fallida?

Clinicamente, se define como un dolor persistente o recurrente en la zona lumbar y/o en las piernas, incluso después de una cirugía espinal exitosa. Esto ocurre aproximadamente en el 30% de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica en la zona lumbosacra.

En una guía práctica basada en la evidencia para el tratamiento intervencionista del dolor crónico espinal publicada en 2007⁵⁰, se concluye que la evidencia de la estimulación medular espinal, en el síndrome de cirugía fallida de espalda y en el síndrome de dolor regional complejo, es fuerte a corto plazo (al menos un año) y moderado a largo plazo (un año o más). Los estudios de coste demuestran que la EME en el síndrome de dolor poslaminectomía resulta más caro que el tratamiento convencional; sin embargo, en el SDRC la EME resultó más barata⁵⁰. En el algoritmo de tratamiento del dolor crónico lumbar, la técnica ocupa el último escalón en los pacientes con dolor radicular asociado^{50,51}. La EME es el tratamiento de elección en el síndrome de cirugía fallida de espalda resistente a tratamiento médico donde el dolor neuropático persiste después de la cirugía y los analgésicos no son lo suficientemente efectivos o se acompañan de efectos secundarios intolerables⁵². En un metaanálisis publicado en abril de 2006⁵³ se habla de un nivel de evidencia 2 y un grado de recomendación B (es decir, apoyado fundamentalmente con revisiones sistemáticas de estudios caso-control y de cohortes), en la EME, en el dolor neuropático asociado al síndrome de cirugía de espalda fallida.

SDRC

El de tipo I presenta un grado A de evidencia (1 ECA, 25 series de casos y 1 estudio de coste), el tipo II es de grado de evidencia D (sólo hay alguna serie de casos)⁵³. En un estudio de la Cochrane publicado en 2006⁵⁴ sobre EME para el dolor crónico, se encuentra un ECA de síndrome de cirugía fallida de espalda (FBSS) y otro en SDRC tipo I (81 pacientes en total, período de seguimiento entre 6 y 12 meses), y se concluye que la EME fue eficaz, pero no se realizó metaanálisis debido al escaso número de pacientes.

Dolor isquémico de miembros no revascularizables

En un metaanálisis⁵⁵ de 6 ECA, que incluyen 444 pacientes, publicado en abril de 2006, los autores concluyen un alto nivel de evidencia de la efectividad de la EME en la isquemia crítica de MMII (sobre todo, en aterosclerosis inoperable, con úlceras mayores de 3 cm e isquemia crítica grado IV de Fontaine); se objetiva una disminución del número de amputaciones, una mejoría del estado del paciente y un mayor alivio del dolor que con el tratamiento conservador aislado. El problema fundamental que se plantea, y que oscurece la indicación de la EME en esta patología, es concretar la definición de «no operable». Por otro lado, la solución para estos pacientes es la amputación. Por tanto, la EME debe ser considerada como una alternativa al tratamiento en estos casos.

En una revisión reciente de la Cochrane sobre estimulación de la columna vertebral para la isquemia crítica crónica de la pierna no revascularizable⁵⁶, se analizaron 6 estudios, con un total de 450 pacientes, con diseños de buena calidad, aunque ninguno cegado debido a la naturaleza de la intervención. Se concluyó que existen pruebas que favorecen la EME sobre el tratamiento conservador estándar, para mejorar la recuperación de las extremidades en pacientes con isquemia crítica crónica del miembro no revascularizable. Deben evaluarse los beneficios en relación con los costes y el posible daño de las complicaciones relativamente leves.

Angina de pecho refractaria

Respecto a ésta se describe a pacientes con angina de pecho de reposo, secundaria a enfermedad arterial coronaria que no mejora con tratamiento convencional entendido como farmacológico, angioplastia y/o cirugía cardiaca⁵⁷.

El mecanismo de acción de la EME es todavía desconocido, pero se ha demostrado un efecto antiisquémico, ya que aumenta el flujo sanguíneo coronario, disminuye la demanda de oxígeno y se atenúa el dolor con una reducción del consumo de oxígeno por el miocardio como un fenómeno secundario. A pesar de la cantidad de estudios aleatorios bien diseñados, los cardiólogos continúan escépticos y una de las objeciones más frecuentes es el miedo a que la EME sólo trate el dolor, sin afectar a la isquemia miocárdica, y de esta manera se enmascaren los episodios de isquemia miocárdica. Actualmente, ya hay suficientes y convincentes datos que apoyan que esto no ocurre, pero aun así, sigue siendo una terapia infraindicada. Los estudios de coste demuestran que es más barata que el tratamiento convencional⁵⁸.

Hasta ahora hemos repasado la evidencia actual en las patologías en las que está indicada la EME, pero otra pregunta interesante es, ¿en qué momento realizar la técnica? Hasta ahora la EME ha sido considerada un tratamiento de último recurso^{50,51}. Pero la evidencia de su alta calidad y los estudios de coste-efectividad recomiendan cada vez con más fuerza que se oferte estas técnicas a nuestros pacientes más precozmente. «Si es efectiva, ¿por qué esperar mientras el daño físico secundario a isquemia, o el daño psicológico y social producido por el dolor neuropático aumenta y el sufrimiento continua?». Es más lógico pensar que el tratamiento será más efectivo si se instaure antes de que el problema se haga más complejo. Van Buyten considera la indicación de neuroestimulación medular antes del uso de altas dosis de opioides mayores⁵⁹.

Las técnicas de neuromodulación continúan desarrollándose con nueva tecnología, nuevos procedimientos, nuevas dianas y nuevas indicaciones (neuroestimulación periférica, sacra, corteza motora y cerebral profunda). Es esencial basar nuestras decisiones clínicas en la mejor evidencia actual, para obtener el máximo beneficio para nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, et al. Polyanalgesis consensus conference 2003: an update on Management of pain by intraspinal drug delivery-report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27:540-63.
2. McQuay HJ. *Europ J of Pain.* 2002;6(Suppl.A):11-8.
3. McQuay HJ, Moore RA. Placebo. *Postgrad med J.* 2005 Mar;81(953):155-60.
4. Manchikanti L, Staats PS, Singh V, et al. Evidence Based Practice Guidelines for interventional techniques in management of chronic spinal pain. *Pain Physician.* 2003;6:3-81.

5. Bucher HC et al. The results of direct and indirect treatment comparison in metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683-91.
6. Dolin SJ, Bacon RA, Drage M. Rehabilitation of chronic low back pain using continuous epidural analgesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2004 Jan;21(1):32-7
7. Marshall D, Bedder MD. Epidural opioid therapy for chronic nonmalignant pain: Critique of Current Experience. *J Pain Symptom Manage.* 1996;11:353-6.
8. Rodríguez Rodríguez Y, Moret Montano A, Huerta E, Redondo B. Nursing research on epidural analgesia for chronic cancer pain. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1992 May-Jun;39(3):183-6.
9. Pendergrass JS. Epidural analgesia: a viable option for pain control. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1990 Nov-Dec;37(6):339-45.
10. Gradert TL, Baze WB, Satterfield W, et al. Safety of chronic intrathecal morphine infusion in a sheep model. *Anesthesiology.* 2003;99:188-98.
11. Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology.* 200;99:174-87.
12. Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, et al. Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: A review of preclinical evidence and human data. *Pain Med.* 2002;3:300-12.
13. Hassenbusch S, Burchiel K, Coffey R, et al. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: A consensus statement. *Pain Med.* 2002;3:313-23.
14. Trissel LA, Xu QA, Pham L. Physical and chemical stability of low and high concentrations of morphine sulfate with clonidine hydrochloride packaged in plastic syringes. *Int J Pharm Compounding.* 2002;6:66-9.
15. Vertiere A, Remon JP. Stability and compatibility of morphine. *Int J Pharm Compounding.* 1999;187:17-51.
16. Winkelmueller W, Burchiel K, Van Buyten J. Intrathecal opioid therapy for pain: Efficacy and outcomes. *Neuromodulation.* 1999;2:67-76.
17. Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain drug-related toxicity and survival. *J Clin Oncol.* 2002;20:4040-9.
18. Kumar K, Nelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of non-malignant etiology: long term benefits and efficacy. *Surg Neurol.* 2001;55:79-88.
19. Deer T, Chapple J, Classen A, et al. Intrathecal drug delivery for treatment of chronic low back pain: Report from the National Outcomes Registry for low back pain. *Pain Med.* 2004;5:6-13.
20. Aldrete JA, Couto da Silva JM. Leg edema from intratecal opiate infusions. *Eur J Pain.* 2000;4:361-5.
21. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long term intratecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2215-22.
22. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, et al. Long term intratecal opioid therapy using a patient activated implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain.* 2003;44:441-7.
23. Cherry DA, Gourlay GK, Eldrege Ka. Management of chronic intractable angina-spinal opioids offer an alternative therapy. *Pain.* 2003;102:163-6.
24. Johansen MJ, Satterfield WC, Baze, et al. Continuous intrathecal infusion of hydromorphone: Safety in the sheep model and clinical implications. *Pain Med.* 2004;5:14-25.
25. Coombs DW, Colburn RW, DeLeo JA, et al. Comparative spinal neuropathy of hydromorphone and morphine alter 9 and 30 day epidural administration in sheep. *Anesth Analg.* 1994;78:674-81.
26. Hildebrand KR, Elsberry DE, Anderson VC. Stability and compatibility of hydromorphone hydrochloride in a implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22:1042-7.
27. Trissel LA, XuQa, Lien P. Physical and chemical stability of hydromorphone Hydrochloride 1.5 and 80 mg/ml packaged in plastic syringes. *Intl J Pharm Compounding.* 2002;6:74-6.
28. Anderson VC, Cooke B, Burchiel K. Intrathecal hydromorphone for chronic non-malignant pain: a retrospective study. *Pain Med.* 2001; 2:287-97.
29. Du Pen S, Du Pen A, Hyller J. Intrathecal hydromorphone for intractable non malignant pain: A retrospective study (submitted to Pain Med).
30. Willis KD, Doleys DM. The effects of long term intraspinal infusion therapy with noncancer pain patients: Evaluation of patient, significant other, and clinic staff appraisals. *Neuromodulation.* 1999;2:241-53.
31. Mirones YE, Tollison CD. Methadone in the intratecal treatment of chronic nonmalignant pain resistant to other neuroaxial agents: The firs experience. *Int Neuromodulation Soc.* 2001;4:25-31.
32. Mirones YE, Asis JC, Chapple ET, et al. Successful use of methadone in neuropathic pain: a multicenter study by the national forum of independent Pain Clinicians. *Pain Dig.* 1999;191-3.
33. Hildebrand KR, Elsberry DE, Deer TR. Stability, compability and safety of intrathecal bupivacaine administered cronicly via an implantable delivery system. *Clin J Pain.* 2001;17:239-44.
34. Trissel LA. Physical and chemical stability of low and high concentrations of morphine sulphate and bupivacaine hydrochloride packaged in plastic syringes. *Int J Pharm Compounding.* 2002;6:70-3.
35. Mironer YE, Grumman S. Experience with alternative solutions in intrathecal treatment of chronic non-malignant pain. *Pain Dig.* 1999; 9:299-302.
36. Mironer YE, Asis JC, Chapple ET, et al. Eficacy and safety of intrathecal opioid/bupivacaine mixture in chronic non-malignant pain: A double blind randomized, crossover multicenter study by the national forum of independent Pain Clinicians. *Neuromodulation.* 2002;208-13.
37. Van Dongen RT, Cruz. Intratecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progresión during long term intratecal infusión in cancer patients. *Clin J Pain.* 1999;15:166-72.
38. Deer TR, Caraway DL, Kim CK, et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J.* 2002;2:274-8.
39. Hildebrand KR, Elsberry DE, Hassenbusch SJ. Stability and compatibility of morphine-clonidine admixtures in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:464-71.
40. Classen AM, Winbush GH, Kupieec TC. Stability of admixture containing morphie sulphate, bupivacaine and clonidina hydrochloride, in an implantable infusion system. In press.
41. Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsmann S, et al. Intrathecal clonidina in the treatment of intractable pain: A phase I/II study. *Pain Med.* 2002;3:85-91.
42. Ackerman LL, Follet KA, Rosenquist RW. Long term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidina or clonidina / opioid combination. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:668-77.
43. Uhle EI, Becker R, Gatscher S, et al. Continuous intrathecal clonidina administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75:167-75.
44. Siddall PJ, Mohillo AR, Walter S, et al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidina in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg.* 2000;91:1493-8.
45. Yong-Ziang W, Da Gao M, Phillips S. Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltage sensitive calcium channels with morphine on nociception in rats. *Pain.* 2000;84:271-81.

46. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al. Intrathecal Ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS : A controlled clinical trial. *JAMA* 2004;291:63-70.
47. Bros W, Gutlove D, Luther R, et al. Use of intrathecal SNX-111, a novel N-type voltaje-sensitive, calcium channel blocker, in the management of intractable braquial plexos avulsion pain. *Clin J Pain*. 1997;13:256-9.
48. Staats PS, Luthar F Shipley J, Jackson C, Fisher K. Long term intrathecal ziconotide therapy: a case study and discussion. *Neuromodulation*. 2001;4:121-6.
49. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, et al. A randomized, double blind placebo controlled study of intratecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Sympton Manage*. 2006;31:39-406.
50. Bosvvel MV, Trescot AM, Datta S, et al. Intervencional techniques: Evidence-based Practice Guidelines in the Management of Chronic Spinal Pain. *Pain physician*. 2007;10:7-111.
51. Manchikanti L, Staats PS, Singhv V, et al. Evidence Based Practice Guidelines for interventional techniques in management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2003;6:3-81.
52. Van Buyten JP. Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery síndrome. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31: S25-S9.
53. Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: Results of a systematic review and metaanalysis. *J Pain Sympton Manage*. 2006;31:S13-S9.
54. Mailis-Ganon A, Burlan AD, Sandoval JA, Taylor RS. Estimulación de la médula espinal para el dolor crónico. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2006; número 3.
55. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: A review of effectiveness and optimal patient selection. *J Pain Symptom Management*. 2006;31:S30-S5.
56. Ubbink DT, Vermeulen H. Estimulación de la columna vertebral para la isquemia crítica crónica de la pierna no revascularizable. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2006; número 3.
57. Buchser E, Durres A, Albrecht E. Spinal cord stimulation for the management of refractory angina pectoris. *J Pain Sympton Manage*. 2006;31:S36-S42.
58. Andrell P, Ekre O, Eliason T, et al. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris long term results from the ESBY study. *Cardiology*. 2003;99:20-4.
59. Van Buyten JP. Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31: S25-S9.

