

**INFLUENCIA DEL TIPO DE
DISPOSITIVO DE INFUSIÓN
INTRATECAL EN EL MANEJO DEL
PACIENTE CON DOLOR
ONCOLÓGICO MODERADO –
SEVERO**

DIEGO DÍAZ RODRÍGUEZ

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**INFLUENCIA DEL TIPO DE DISPOSITIVO DE
INFUSIÓN INTRATECAL EN EL MANEJO DEL
PACIENTE CON DOLOR ONCOLÓGICO
MODERADO – SEVERO**

TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO:

Diego Díaz Rodríguez

DIRECTORES DE TESIS:

Bartolomé Fernández Torres

Jesús Castiñeiras Fernández

TUTOR:

José Luis Dueñas Díez



PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

El germen para el desarrollo de esta tesis surge durante mis años de trabajo como facultativo especialista de área en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. La asistencia a pacientes con dolor oncológico refractario, que precisaban complejas terapias como la infusión intratecal, me llevó a plantearme la posibilidad de estudiar las repercusiones que esta terapia y el tipo de dispositivo que se utilizaba para aplicarla podían tener para el paciente. Tras varios años de esfuerzo y constancia surgió este trabajo que ayudará a entender, familiarizarse y espero que incrementar el uso de esta terapia en los pacientes con dolor oncológico.

Quiero reconocer y agradecer sinceramente la gran ayuda que me han brindado algunas personas para su desarrollo.

En primero lugar a los tutores que he tenido durante la realización de la tesis, el Profesor José Antonio Ordoñez Fernández tutor de la tesis hasta el momento de su jubilación. Y al Profesor José Luis Dueñas Díez, que no dudó en acogerme como alumno de tutela de tesis tras la jubilación del profesor José Antonio Ordoñez, y que en todo momento me mostró su apoyo, disponibilidad y gran capacidad de trabajo. Sus brillantes conocimientos me han ayudado enormemente en el desarrollo de esta tesis, y su sello personal marcará los estudios futuros que yo pueda realizar.

Al Profesor Jesús Castiñeiras Fernández, co-director de esta tesis por su gran ayuda y facilidad para colaborar en este largo camino que ha sido la creación de esta tesis doctoral. Y al Profesor Bartolomé Fernández Torres, co-director de esta tesis por todo el esfuerzo que ha dedicado a su elaboración. Su infinita paciencia, perseverancia, conocimiento y capacidad de trabajo han sido los pilares que me han empujado en todo momento a intentar dar lo mejor de mí durante el proceso. Tras muchos años de trabajo juntos, es una de las personas que más ha influido en mi crecimiento y profesionalidad, siendo uno de los artífices de mi personalidad como médico especialista en anestesiología y reanimación. Su brillante capacidad de análisis y conciencia crítica me han hecho crecer como nunca hubiera imaginado al comienzo de mi carrera.



Al Profesor Juan Polo Padillo por animarme a emprender este duro camino hacia la tesis doctoral tras la realización del máster de bioestadística; y a José Manuel García de Cecilia, analista de 3datos por su ayuda cuando sus conocimientos técnicos en análisis estadístico eran requeridos.

A mis compañeros de trabajo en la Unidad del Dolor del Hospital Virgen Macarena, por su apoyo, cariño y ayuda siempre desinteresada en la lucha por mejorar la situación de nuestros pacientes, y por estar siempre ahí con una sonrisa en los labios. Con ellos se han creado unos lazos de amistad mucho más intensos que los grandes lazos profesionales que ya nos unían. Y a los compañeros del servicio de Anestesiología y Reanimación, siempre dispuestos a brindar sus conocimientos, experiencia y ayuda de manera desinteresada tanto a nivel profesional, como personal. Su ayuda, amistad y comprensión en el día a día han sido vitales para no desfallecer tantas veces en el camino.

En el plano personal, no puedo olvidarme de todas las personas que me han acompañado hasta la conclusión de esta tesis doctoral. Primeramente agradezco a mis padres José Luis y Mari Carmen, y a toda mi familia por el apoyo incondicional que me han ofrecido desde que comencé a escribir mis primeras letras siendo un niño hasta ahora que puedo presentar mi tesis doctoral. Su fe ciega en mi esfuerzo y tesón ha dado resultado. A José Manuel por enseñarme a creer y confiar en mí, en definitiva a quererme, valorarme y hacer que me sienta orgulloso de mi mismo en cada aventura que emprendo. A Carmen por saber que siempre puedo contar con su inestimable capacidad y su gran corazón para resolver todos los retos que la vida me plantea. A Pedro, la persona que más ha creído en mi y en mi tesis doctoral, nunca podré agradecerle lo suficiente que siempre haya estado a mi lado para darme todo el impulso que he podido necesitar en los numerosos momentos que mis fuerzas flaqueaban. Y en definitiva a todos los amigos, un largo etcétera que se alegran de mis éxitos, y los desean. Espero que si alguien queda fuera de esta breve lista sepa disculparme. Por último, pero no menos importante a mi hija Carmen y a mis sobrinos Luis y Mario, sin su paciencia, calma y privación de juegos o momentos con su padre, y su tío, esta tesis no se hubiera podido llevar a cabo. Espero que os podáis sentir orgullosos de mí, a vosotros os dedico esta tesis.



RESUMEN

Introducción y objetivos

En los pacientes con enfermedad oncológica, sobre todo en estadio avanzado, el dolor de intensidad moderada o severa es un síntoma muy común, que afecta a todas las esferas vitales del paciente y se convierte en una entidad muy incapacitante.

El tratamiento analgésico sistémico convencional, realizado siguiendo las directrices de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, ha demostrado una gran eficacia en el manejo del dolor. Sin embargo, un 30% de los pacientes no logran tener un buen control por falta de eficacia de los fármacos o por el desarrollo de efectos adversos que impiden alcanzar la dosis necesaria. Para el tratamiento y manejo de estos pacientes existe un amplio abanico de terapias intervencionistas, entre las que se encuentra la terapia de infusión intratecal.

La terapia de infusión intratecal consiste en la administración de medicación analgésica con finalidad neuromoduladora a nivel intratecal, en la proximidad del asta dorsal de la médula espinal donde confluyen importantes procesos fisiológicos implicados en la nocicepción, con el fin de reducir o mejorar la intensidad del dolor. Para su aplicación existen diferentes tipos de dispositivos, que se implantarán al paciente en función de las distintas características clínicas, farmacológicas, funcionales y de coste-efectividad. Los más sencillos, económicos y dirigidos a pacientes con menor expectativa de vida son los dispositivos parcialmente externalizados (DPE), a diferencia de los dispositivos totalmente implantados (DTI). El objetivo principal de este estudio es valorar si existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad a la hora de utilizar un dispositivo u otro. Los objetivos secundarios son evaluar posibles diferencias entre los dispositivos en la funcionalidad tras el implante, satisfacción con la terapia, recursos sanitarios necesarios y necesidades de mantenimiento durante la terapia.

Material y métodos



Se ha diseñado un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyó a los 132 pacientes atendidos en la unidad del dolor del hospital Virgen Macarena de Sevilla, entre el 1 de junio de 2009 y el 30 de junio de 2017, a los que se les implantó un dispositivo de flujo fijo (DPE o DTI) para terapia de infusión intratecal para tratamiento de dolor oncológico moderado-severo. Se recogieron las características demográficas y antropométricas de los pacientes, así como las particularidades del cuadro oncológico doloroso en la situación previa al implante y en los meses 1, 3 y 6 tras el inicio de la terapia. Se obtuvo también información acerca del grado de funcionalidad, de satisfacción con la terapia, de los recursos necesarios para su realización y de las necesidades asistenciales de los pacientes durante un periodo de seguimiento de 6 meses.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM – SPSS versión 25. En el contraste entre variables cualitativas se utilizó el test de Chi² y la variante del test de Fisher cuando las condiciones no permitían la validez de Chi². Para el contraste entre las variables cuantitativas se utilizó el test t-Student y ANOVA de 1 factor cuando las variables seguían una distribución normal, y las alternativas no paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) cuando la distribución no era normal, estimando el tamaño de los efectos desde el coeficiente V de Cramer. Se realizaron modelos de regresión logística univariantes y multivariantes, que se comprobaron con el test Omnibus y el ajuste del test de Hosmer-Lameshow.

Resultados

La edad media de los pacientes fue de 60.4 ± 11.2 años, un 65.2% eran hombres. La estirpe oncológica más común fue el cáncer de pulmón (28.0 %) seguido por el cáncer de colon (18.9 %). El 94.6 % de los pacientes tenían metástasis en el momento del implante, y un 64.6 % metástasis óseas. Por decisión del facultativo responsable de la indicación de la terapia, a 60 pacientes se les implantó un DPE (45.45 %) y a 72 un DTI (54.54 %).

El EVA medio antes del implante fue de 7.79 ± 1.64 puntos, objetivándose un mes después de implantar el dispositivo una gran disminución tanto del EVA (4.75 ± 3.03 puntos) como del porcentaje de pacientes con dolor nocturno y dolor episódico, sin



diferencias entre los grupos. Estas reducciones se mantuvieron en los meses 3 y 6, también sin diferencias entre grupos.

La funcionalidad tras el implante fue significativamente mayor en el grupo DTI (37.5 % vs 28.8 %, $p = 0.039$), y un 79.3 % de los pacientes refería encontrarse al menos algo mejor con la terapia intratecal.

Un 33.3 % de los pacientes mostraron complicaciones, siendo las más frecuentes la migración del catéter del espacio intratecal (10.6 %) y la disfunción de la aguja de gripper (5.3 %). Aunque las complicaciones fueron significativamente más frecuentes en el grupo DPE, (43.3 % vs 25.0 %, $p = 0.026$), no hubo diferencias entre grupos cuando únicamente se valoraban las complicaciones más serias.

No hubo diferencias entre los grupos en el tiempo transcurrido entre la indicación de la terapia intratecal y la cirugía de implante, en el tiempo de estancia en unidad de recuperación postoperatoria ni en las necesidades de analgésicos del primer día postoperatorio. El tiempo quirúrgico fue superior en el grupo DTI (103.4 ± 34.3 vs 89.9 ± 316 minutos, $p = 0.04$), mientras que la estancia hospitalaria global fue superior en el grupo DPE (11.38 ± 15.2 vs 7.36 ± 10.3 días, $p = 0.02$).

El incremento en la dosificación de cloruro mórfico intratecal fue significativamente mayor en el grupo DTI en el primer y tercer mes, mientras que en el sexto mes se apreciaba únicamente una tendencia no significativa. El porcentaje de pacientes que precisó añadir como segundo fármaco bupivacaína fue similar en ambos grupos en todos los momentos temporales de seguimiento. Aunque objetivamos en ambos grupos un número de similar de asistencias en urgencias e ingresos hospitalarios por dolor tras el implante, los pacientes del grupo DTI precisaron un mayor número de visitas a la unidad del dolor, tanto programadas (5.21 ± 7.20 vs 1.90 ± 2.82 visitas, $p = 0.000$) como imprevistas (0.51 ± 1.09 vs 0.16 ± 0.56 visitas, $p = 0.015$).

En la mayoría de los pacientes la terapia finalizó por el fallecimiento del paciente, sin que detectáramos diferencias entre los grupos en cuanto a las necesidades de sedación paliativa al final del proceso.

El análisis multivariante permitió identificar tres factores capaces de predecir el éxito terapéutico: la ausencia de dolor nocturno antes del implante, la mejoría del dolor en el segundo día tras el implante y la ausencia de dolor episódico durante el primer mes.



Conclusiones

La terapia de infusión intratecal es muy eficaz y segura para el tratamiento del dolor oncológico moderado-severo, proporcionando una reducción significativa en la intensidad del dolor durante el todo el tiempo de seguimiento de nuestro estudio. Es también muy útil en el manejo del dolor nocturno, pero sólo relativamente eficaz para el control del dolor episódico. El porcentaje de complicaciones importantes es similar en ambos grupos, pero su perfil varía según el tipo de dispositivo. La escalada de dosis de morfina intratecal fue significativamente mayor en el grupo DTI, que precisó también más visitas a la unidad del dolor, tanto programadas como no programadas.

No existen diferencias significativas entre los DPE y los DTI en el grado de control del dolor, el éxito terapéutico, la eficacia sobre el dolor episódico o nocturno, la presencia de complicaciones graves, el nivel de satisfacción con la terapia, el tiempo de espera para el implante del dispositivo ni en la estancia hospitalaria.

La ausencia de dolor nocturno antes del implante, la mejoría del dolor en el segundo día tras el implante y la ausencia de dolor episódico durante el primer mes son factores capaces de predecir el éxito terapéutico.

Esta tesis está compuesta por seis grandes bloques. En el primer bloque se desarrolla la introducción donde se aborda el concepto de dolor, la fisiología de la nocicepción, las particularidades clínicas y fisiopatológicas del dolor oncológico, su manejo y la terapia de infusión intratecal de fármacos. En el segundo bloque se detalla la hipótesis de partida de este trabajo y los objetivos. El tercer bloque de material y métodos describe el diseño de este estudio. En el cuarto bloque, centrado en los resultados, se expone el análisis estadístico de los datos recogidos, dejando la discusión de los mismos para el quinto bloque, donde se analizan también las debilidades y fortalezas del estudio. En el bloque sexto se recogen las conclusiones obtenidas tras la realización de este trabajo.



Las palabras clave incluyen: “cáncer”, “dolor maligno”, “infusión intratecal”, “flujo fijo”, “dispositivo parcialmente externalizado” y “dispositivo totalmente implantado”.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



SUMMARY

Introduction and objectives

Pain is a very common symptom in patients with oncological disease, especially in advanced stage. It has usually moderate or severe intensity and affects all vital spheres of the patient, becoming a very disabling entity.

Conventional systemic analgesic treatment according to the analgesic ladder of the World Health Organization, has shown great efficacy in pain management, but 30% of patients do not achieve good control. It is due to lack of efficacy of drugs, or the development of side effects with them that prevent reaching the necessary dose. There is a wide range of interventional therapies for the treatment and management of these refractory patients, one of them is intrathecal infusion therapy (IIT).

IIT is a therapy that puts analgesic drugs at the intrathecal level, in the vicinity of the dorsal horn of the spinal cord where important physiological processes involved in nociception converge, in order to reduce or improve the intensity of pain. There are different types of devices for the application of IIT, the decision about which will be implanted is based on clinical, pharmacological, functional and cost-effectiveness factors. Partially externalized devices (DPE) are the simplest, most economical and aimed at patients with a shorter life expectancy, compared to completely internalized devices (DTI).

The objective of this study is to show that there are no differences in efficacy and safety when using one device or another. As well as in the functionality after the implant, satisfaction with the therapy, health resources necessary for the implant and the maintenance needing during the therapy.

Material and methods

A retrospective cohort study was carried out, including the 132 patients treated in the pain unit of the Hospital Universitario Virgen Macarena in Seville, between June 1,



2009 and June 30, 2017 who received a fixed flow device (DPE or DTI) for intrathecal infusion therapy for the treatment of moderate-severe cancer pain. Information was collected about the demographic and anthropometric characteristics of the patients, as well as the characteristics of the painful oncological disease at the pre-implantation moment, one month after starting therapy, at 3 and 6 months. Information was also collected about the degree of functionality, satisfaction with the therapy, the resources needed to carry it out, and the care needing of the patients during the 6-month follow-up period.

Statistical data analysis was conducted with the IBM - SPSS version 25 program. The Chi² test was used for the analysis between qualitative variables, and the Fisher test was employed, when the conditions did not allow the validity of Chi². For the study with the quantitative variables, t-Student and 1-factor ANOVA were used when the variables followed a normal distribution, and the non-parametric alternatives (Mann-Whitney and Kruskal-Wallis) when the distribution was not normal. The size of the effect was estimated with Cramer's V coefficient. Univariant and multivariant logistic regression models were performed and were verified with the Omnibus test and the Hosmer-Lameshow test adjustment.

Results

The mean age of the patients included in this study was 60.4 ± 11.2 years, 65.2 % were men. The most common oncological disease was lung cancer (28 %) followed by colon cancer (18.9 %). 94.6% of the patients had metastases at the time of implantation, and 64.6% had bone metastases. By choice of the physician responsible for the indication of the intrathecal therapy, 60 patients were implanted with a DPE (45.45 %) and 72 patients with a DTI (54.54 %).

Mean preimplantation VAS was 7.79 ± 1.64 points. One month after implantation, a great reduction in VAS (4.75 ± 3.03 points) and in the percentage of patients with nocturnal pain and episodic pain was observed, with no differences between the groups. These reductions were maintained in months 3 and 6, also without differences between groups.



Functionality after implantation was significantly higher in the DTI group (37.5% vs 28.8%, $p = 0.039$), and 79.3% of the patients reported feeling at least some better with intrathecal therapy.

33.3% of the patients showed complications, the most frequent being migration of the catheter from the intrathecal space (10.6%) and dysfunction of the gripper needle (5.3%). Although complications were significantly more frequent in the DPE group, (43.3% vs 25.0%, $p = 0.026$), there were no differences between groups when only the most serious complications were assessed.

There were no differences between the groups in the time elapsed between the indication of intrathecal therapy and implant surgery, in the length of stay in the postoperative recovery unit, or in the need for analgesics on the first postoperative day. Surgical time was longer in the DTI group (103.4 ± 34.3 vs 89.9 ± 316 minutes, $p = 0.04$), and the overall hospital stay was longer in the DPE group (11.38 ± 15.2 vs 7.36 ± 10.3 days, $p = 0.02$).

The increase in intrathecal morphic chloride dosage was significantly greater in the DTI group in the first and third months, and only a non-significant trend was observed in the sixth month. The percentage of patients who needed to add bupivacaine as a second drug was similar in both groups at all time points of follow-up. Although we observed in both groups a similar number of visits to the emergency room and hospital admissions for pain after implantation, the patients in the DTI group required a greater number of visits to the pain unit, both scheduled (5.21 ± 7.20 vs 1.90 ± 2.82 visits), $p = 0.000$ as unexpected (0.51 ± 1.09 vs 0.16 ± 0.56 visits, $p = 0.015$).

In most patients, therapy was terminated due to the death of the patient, without detecting differences between the groups in terms of the need for palliative sedation at the end of the process.

Conclusions

Intrathecal infusion therapy is very effective and safe for the treatment of moderate-severe cancer pain, providing a significant reduction in pain intensity during the entire follow-up time of our study. It is also very useful in the management of nocturnal pain,



but only relatively effective for the control of episodic pain. The percentage of major complications is similar in both groups, but their profile varies according to the type of device. The intrathecal morphine dose escalation was significantly greater in the DTI group, which also required more visits to the pain unit, both scheduled and unscheduled.

There are no significant differences between DPEs and DTIs in the degree of pain control, therapeutic success, efficacy on episodic or nocturnal pain, presence of serious complications, level of satisfaction with therapy, waiting time for device implantation or hospital stay.

The absence of nocturnal pain before implantation, improvement in pain on the second day after implantation, and the absence of episodic pain during the first month are factors capable of predicting therapeutic success.

This thesis has six large blocks. In the first block (introduction) is developed the concept of pain, the physiology of nociception, the clinical and pathophysiological characteristics of cancer pain, cancer pain management and intrathecal drug infusion therapy are addressed. In the second block theoretical hypothesis and objectives are detailed. The third block (material and methods) describes the design of this study. The fourth block of results focuses on the presentation of the statistical analysis of the collected data, leaving the discussion of them for the fifth block where the weaknesses and strengths of the study are also showed. In the sixth block, the conclusions obtained are collected.

Keywords: "cancer", "malignant pain", "intrathecal infusion", "fixed flow", "partially externalized device" and "fully implanted device".



ÍNDICE

Prefacio y agradecimientos, 3

Resumen, 5

1. Introducción

1.1. Dolor, 19

1.2. Fisiología de la nocicepción, 19

1.3. Neuroquímica de la nocicepción, 29

1.4. Dolor oncológico, 35

1.5. Particularidades de la nocicepción en el dolor oncológico, 36

1.6. Epidemiología del dolor oncológico, 37

1.7. Características y evaluación del dolor oncológico, 38

1.8. Tratamiento y manejo del dolor oncológico, 43

1.9. Terapia de infusión intratecal, 47

1.10. Farmacología en la terapia de infusión intratecal, 52

1.11. Indicaciones de la terapia de infusión intratecal, 57

1.12. Selección de pacientes para la terapia de infusión intratecal, 58

1.13. Complicaciones relacionadas con la terapia de infusión intratecal, 60

1.14. Eficacia de la terapia de infusión intratecal en el manejo del dolor oncológico, 63

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis, 64

2.2. Objetivos, 64

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio, 66



- 3.2. Criterios de inclusión y de exclusión 66
- 3.3. Tamaño muestral, 66
- 3.4. Autorización del comité de ética e investigación, 67
- 3.5. Tipos de dispositivos y elección del tipo de implante, 67
- 3.6. Técnica de implante del dispositivo para la terapia intratecal, 69
- 3.7. Tratamiento farmacológico intratecal, 77
 - Morfina, 75
 - Bupivacaína, 76
- 3.8. Revisiones y manejo de la terapia de infusión intratecal, 77
- 3.9. Variables de estudio y recogida de la información, 78
- 3.10. Instrumentos de medida utilizados para la evaluación del dolor, 82
 - Escala visual analógica, 82
 - Escala de Karnofsky, 83
 - Cuestionario subjetivo de funcionalidad del paciente tras la terapia de infusión intratecal, 84
 - Escala de impresión de mejoría global del paciente, 84
 - Escala de impresión de mejoría global del clínico, 84
- 3.11. Fuentes de información, 84
- 3.12. Método estadístico, 85
- 3.13. Búsqueda bibliográfica, 86

4. Resultados

- 4.1. Descripción de la muestra, 88
 - Características de la muestra, 88
 - Variables clínicas, 89
- 4.2. Comparación entre grupos, 93
 - Grado de control del dolor, 95
 - Intensidad del dolor, 95
 - Día inicio del efecto clínico de la TIT, 99
 - Dolor episódico y dolor nocturno, 100
 - Funcionalidad de los pacientes, 101
 - Complicaciones relacionadas con la terapia, 101
 - Nivel de satisfacción 104



- Recursos sanitarios necesarios para el implante del dispositivo, 105
 - Demora entre la indicación de la terapia de infusión intratecal e implante, 105
 - Tiempo quirúrgico, 106
 - Técnica anestésica para el implante, 106
 - Posicionamiento de la punta del catéter intratecal, 106
 - Tiempo de estancia en unidad de recuperación postanestésica, 107
 - Necesidades analgésicas en las primeras 24 horas, 108
 - Estancia hospitalaria global tras la cirugía de implante, 108
- Necesidades asistenciales durante la terapia, 109
 - Necesidades farmacológicas al inicio de la terapia, 110
 - Evolución de las necesidades farmacológicas de la terapia, 111
 - Evolución de las necesidades farmacológicas en el mes 1, 111
 - Evolución de las necesidades farmacológicas en el mes 3, 112
 - Evolución de las necesidades farmacológicas en el mes 6, 114
 - Fin del registro de la terapia, 115
 - Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la TIT, 116
 - Finalización de la terapia, 118
- 4.3. Análisis de relación por modelos univariantes y multivariantes, 119
 - Modelo de variables relacionadas con el control del dolor en el mes 1 de inicio de la terapia de infusión intratecal, 119
 - Modelo de variables relacionadas con la funcionalidad del paciente en el mes 1 de inicio de la terapia de infusión intratecal, 122
 - Modelo de variables relacionadas con la presencia de complicaciones de la terapia de infusión intratecal, 125
 - Modelo de variables relacionadas con la satisfacción del paciente con la terapia infusión intratecal, 128
 - Modelo de variables relacionadas con las necesidades de recursos sanitarios para el implante del dispositivo, 130
 - Modelo de variables relacionadas con las necesidades de morfina el primer mes de la terapia de infusión intratecal, 133

5. Discusión

5.1. Descripción de la muestra, 137



- 5.2. Comparación entre los grupos , 146
 - Grado de control del dolor, 146
 - Cambios en la funcionalidad, 150
 - Complicaciones relacionadas con la terapia, 152
 - Nivel de satisfacción con la terapia, 158
 - Recursos sanitarios necesarios para el implante, 159
 - Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia, 162
 - Necesidades farmacológicas, 162
 - Inicio de la terapia, 163
 - Mes 1 de la terapia, 167
 - Mes 3 de la terapia, 169
 - Mes 6 de la terapia, 170
 - Fin de la terapia o seguimiento, 171
 - Necesidades asistenciales, 173
 - Finalización de la terapia, 175
- 5.3. Análisis de relación por modelos univariantes y multivariantes, 176
 - VARIABLES relacionadas con el éxito terapéutico al mes 1 de la terapia, 176
 - VARIABLES relacionadas con la mejoría – estabilidad funcional al mes 1 del implante, 177
 - VARIABLES relacionadas con la presencia de complicaciones, 177
 - VARIABLES relacionadas con la satisfacción con la TIT, 178
 - VARIABLES relacionadas con los recursos sanitarios necesarios para el implante, 179
 - VARIABLES relacionadas con la dosis de morfina intratecal al mes 1 de iniciada la TIT, 179
- 5.4. Debilidades, 180
- 5.5. Fortalezas, 181

6. Conclusiones, 183

Bibliografía, 186

Anexo I, 199

Glosario de Abreviaturas, 200



Índice de tablas, 202

Índice de figuras, 205

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



1. INTRODUCCIÓN

1. 1. Dolor

Para la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por esta lesión. Esta definición del dolor es la más aceptada actualmente y ayuda a minimizar la idea de que hay un tipo de dolor además de la lesión o patología física que lo provoca¹. También indica que el dolor es un proceso complejo y muy subjetivo, en el que se pueden diferenciar tres componentes o dimensiones: sensorial-discriminativo, afectivo–motivacional y cognitivo–evaluativo². El dolor es una experiencia consciente, que está totalmente vinculada a la interpretación que cada paciente haga del estímulo nociceptivo, de acuerdo con su memoria, emociones y factores genéticos y cognitivos³.

1. 2. Fisiología de la nocicepción

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso, es la de proveer información acerca de una lesión potencial o real sobre el cuerpo humano³. El término nocicepción engloba a los procesos biológicos que se desencadenan por la acción de los estímulos nocivos sobre el organismo, incluso antes de que esta información sea consciente. No puede considerarse que nocicepción y dolor sean sinónimos, ya que el dolor es la experiencia que el paciente construye en respuesta a la nocicepción².

Las vías nociceptivas constituyen un complejo sistema sensorial que está destinado a transmitir la información lesiva al sistema nervioso central (SNC) para que este la elabore, junto a elementos cognitivos, emocionales y conductuales, y la integre en una experiencia que motivará una respuesta protectora frente a la lesión. En el dolor agudo, la activación de este sistema sensorial es transitoria y cede al curarse la lesión, pero si la lesión es muy intensa, prolongada o repetitiva, los cambios pueden perpetuarse prolongando el dolor más allá de la duración del estímulo².

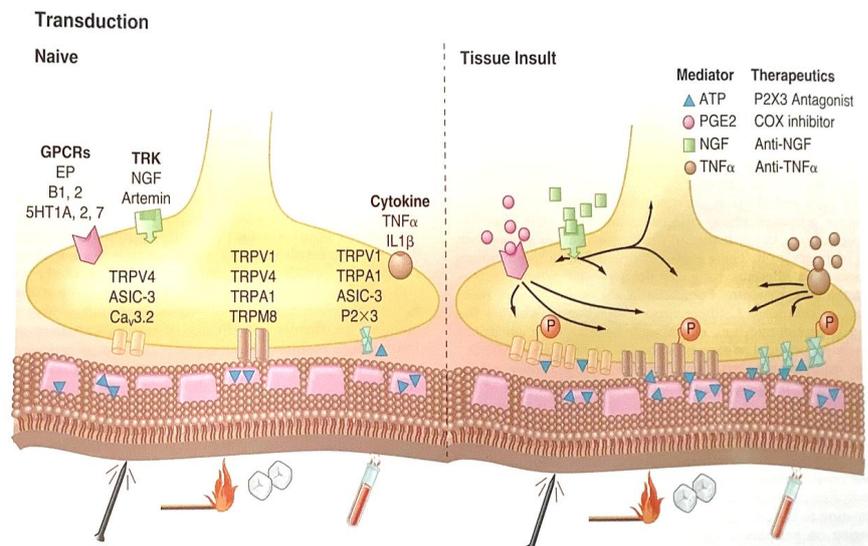


En la nocicepción se distinguen cuatro etapas: transducción, transmisión, modulación y percepción, y la médula espinal constituye un punto de confluencia esencial en la transmisión y modulación de la nocicepción y el dolor. Para indicar y mantener un tratamiento del dolor oncológico a nivel medular es fundamental un exhaustivo conocimiento de la anatomía y fisiología de esta región.

a) Transducción

Consiste en la transformación de la energía del estímulo nocivo periférico en energía eléctrica y se produce a nivel de los nociceptores, un grupo especial de receptores sensoriales que pueden diferenciar entre estímulos inocuos y lesivos. Como consecuencia del daño tisular, el estímulo nociceptivo genera cambios químicos, térmicos y mecánicos que activan a los canales iónicos de la membrana de los nociceptores (figura 1), provocando su despolarización y generando un potencial de acción a una frecuencia proporcional a la intensidad del estímulo. Este potencial de acción se propaga por el axón hasta el asta dorsal medular².

Figura 1. Nociceptores durante la transducción⁴



En general se distinguen tres grandes tipos de nociceptores, que se caracterizan porque el umbral nociceptivo depende del tejido en el que se encuentren:

- Nociceptores cutáneos. Tienen un alto umbral de estimulación, por lo que sólo se activan ante estímulos intensos, y carecen de actividad cuando no existen estímulos nocivos. Los nociceptores A δ están en las capas más superficiales de la dermis y la epidermis y sólo se activan ante estímulos mecánicos. Los nociceptores C se localizan en la dermis, y se pueden activar por estímulos mecánicos, químicos, térmicos y por sustancias inflamatorias liberadas a consecuencia de la lesión tisular.
- Nociceptores músculo-articulares. Se encuentran en el tejido muscular, cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago. Los nociceptores A δ se activan por contracciones mantenidas del músculo, mientras que los nociceptores C lo hacen con la presión, calor e isquemia muscular.
- Nociceptores viscerales. La mayor parte son de tipo C, y pueden ser de dos tipos: los de umbral alto sólo responden a estímulos nocivos intensos, mientras que los inespecíficos pueden responder tanto a estímulos inocuos como lesivos, y son los que intervienen fundamentalmente en la respuesta a noxas mantenidas en el tiempo⁴.

Las fibras nerviosas sensitivas se clasifican, en función de su estructura y velocidad de conducción, en fibras tipo A (que a su vez se diferencian en A α , A β , A γ y A δ), fibras tipo B y fibras tipo C. Las terminaciones libres de las fibras A δ y C son las que constituyen los nociceptores:

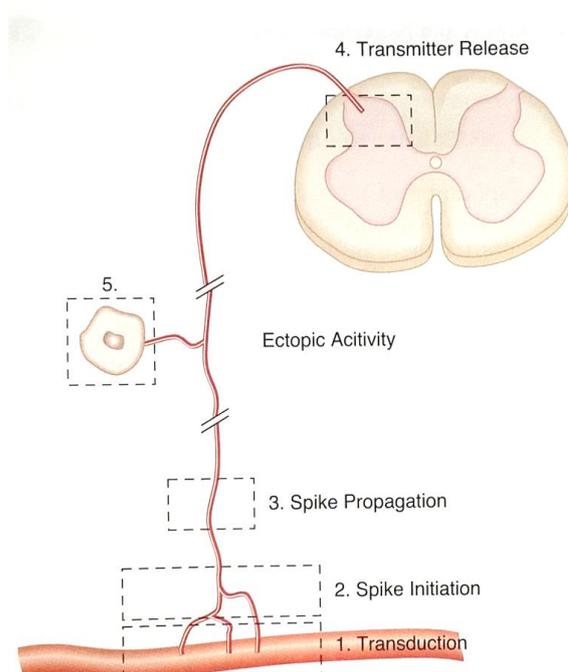
- Fibras A δ . Están mielinizadas y transmiten la información de manera rápida y localizada. Son capaces de modular la intensidad del impulso nervioso.
- Fibras C. Son amielínicas, de conducción lenta y responsables del dolor difuso y persistente una vez que ha desaparecido el estímulo lesivo. Son más numerosas que las fibras A δ ³.

b) Transmisión



Es el proceso mediante el cual el impulso nervioso generado a nivel de los nociceptores se propaga por los nervios aferentes primarios a la médula espinal. Los nociceptores son terminaciones nerviosas de neuronas cuyo soma celular se encuentra a nivel del ganglio de la raíz dorsal, mientras que el extremo proximal alcanza la médula espinal a través de las raíces dorsales, haciendo sinapsis con las neuronas que se encuentran en la sustancia gris del asta dorsal medular, a las que se denomina neuronas de segundo orden² (figura 2).

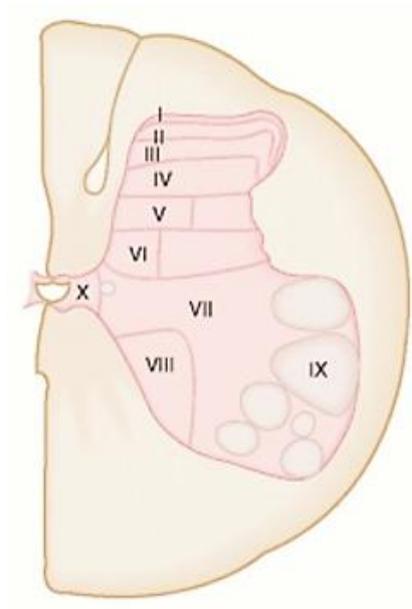
Figura 2. Transmisión del impulso nervioso desde el nociceptor al asta dorsal de la médula espinal⁴



La sustancia gris es una primera estación sináptica en la que comienza el procesamiento y modulación del impulso doloroso. Desde un punto de vista anatómico se diferencian diez capas, que son las láminas de Rexed (figura 3). Las seis primeras y funcionalmente la décima forman el asta posterior medular³.



Figura 3. Distribución de la sustancia gris, láminas de Rexed⁵.



Las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial presentan una distribución anatómica bien definida en la sustancia gris:

- Las fibras cutáneas A δ , terminan principalmente a nivel de las láminas I y V.
- Las fibras cutáneas C, en la lámina II (a la que se la suele denominar “sustancia gelatinosa”), y en menor proporción en las láminas I y III.
- Las fibras de los nociceptores musculares y articulares en las láminas I, V y VI.
- Las procedentes de los nociceptores viscerales de tipo C, en las láminas I, V y X².

Independientemente de esta distribución, las láminas más dorsales y las más ventrales interactúan entre ellas y actúan como una unidad funcional que procesa e integra la información sensorial antes de transmitirla al cerebro^{2,3}.

Las neuronas sobre las que sinaptan estas fibras (conocidas como neuronas de segundo orden) son también neuronas nociceptivas, y según las características de las fibras que reciben se pueden clasificar en:



- Neuronas de clase I. Las activan únicamente las fibras aferentes de bajo umbral, no nociceptivas (neuronas mecanorreceptoras).
- Neuronas de clase II (multirreceptoras o de amplio rango dinámico). Se activan tanto por estímulos nociceptivos como no nociceptivos, mediante aferencias cutáneas, musculares y viscerales. Se encuentran en las capas superficiales (I y II) y profundas del asta posterior (IV, V y VI). No tienen la capacidad de localización precisa del estímulo, pero mantienen la respuesta ante estímulos repetidos.
- Neuronas de clase III (nocirreceptoras). Se activan por aferencias nociceptivas. Se sitúan principalmente en la lámina I (y en menor número en la V). Son importantes para la identificación del carácter nocivo del estímulo².

Además de estas neuronas de segundo orden, en la sustancia gris del asta dorsal, existen otras estructuras celulares que no están directamente relacionadas con la recepción del estímulo nociceptivo, y que son:

- Interneuronas espinales, están principalmente en la lámina II y sinaptan con aferencias primarias (nociceptivas o no) y con neuronas de segundo orden que están principalmente en la lámina I. Se inhiben cuando llega a este nivel un estímulo de elevada intensidad, facilitando la transmisión de la información nociceptiva. Sin embargo, si el estímulo es de bajo umbral (como el tacto) pueden estimularse inhibiendo a otras neuronas nociceptivas y dificultando la transmisión de la información.
- Otras neuronas del asta posterior, que se localizan sobre todo a nivel de las láminas VI y VII, y son una compleja red de gran densidad de células que poseen campos receptores que se pueden activar o inhibir en función de los estímulos que reciban, facilitando o dificultando la conducción de la información nociceptiva².

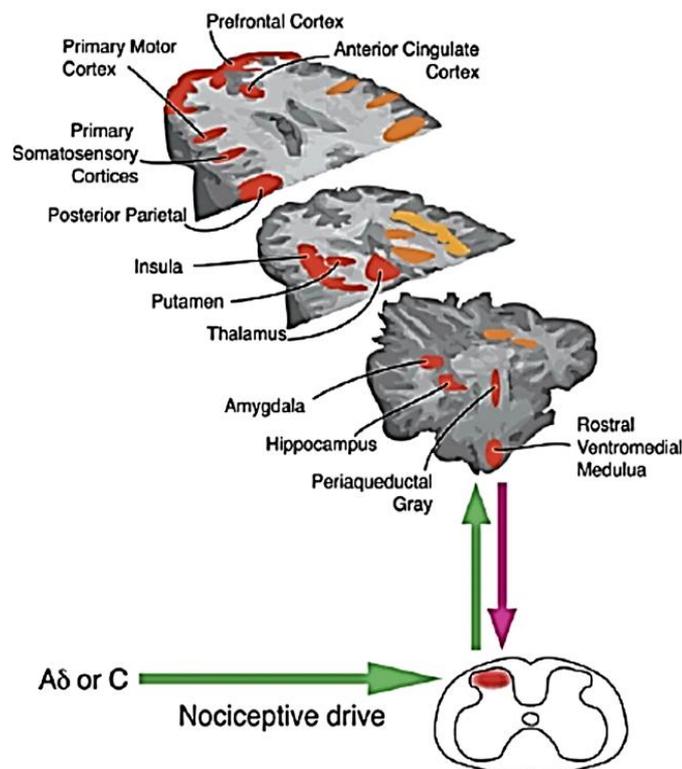
Estas neuronas de segundo orden proyectan sus axones para constituir las diferentes vías nociceptivas que transmiten el estímulo nociceptivo desde la médula espinal hasta los centros superiores supraespinales (figura 4). Los fascículos mejor definidos desde un punto de vista anatómico son el espinotalámico, el espinoreticular y el espinomesencefálico. Otros se sitúan en la sustancia blanca medular como el fonículo dorsolateral descendente (que tiene funciones antinociceptivas) y las



columnas dorsales que se relacionan con la transmisión del dolor de origen visceral. Pero en los últimos años se aboga por dejar de hablar de fascículos o vías ascendentes, como si fuesen unidireccionales, ya que existe cada más evidencia de la presencia de múltiples conexiones que pueden transmitir la información de manera bidireccional. Estas proyecciones son muy importantes para transmitir la información nociceptiva al cerebro, pero también intervienen en procesos de integración de la actividad nociceptiva con los procesos homeostáticos, autonómicos y conductuales^{2,5}.

Los centros supraespinales que reciben los axones de las neuronas de segundo orden están en el troncoencéfalo y el tálamo, y son principalmente el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo (figura 4). La información nociceptiva suele llegar a todos estos centros de manera simultánea^{2,3}.

Figura 4. Transmisión del impulso nociceptivo⁶



A nivel del tálamo se constituye otra estación sináptica, de procesamiento de la información nociceptiva, antes de llegar al córtex. Es aquí donde se encuentran las neuronas de tercer orden, formando parte de esta compleja red o entramado que modula la proyección de la información dolorosa al córtex. Para ello el complejo ventrobasal del tálamo conecta con el córtex somatosensorial primario y secundario, con el que también están interconectadas áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria, y es donde se inicia el procesamiento del componente discriminativo del dolor. Los núcleos mediales del tálamo conectan con la corteza del cíngulo anterior, el córtex orbitofrontal y dorsolateral y la ínsula posterior participando en el procesamiento del componente afectivo del dolor².

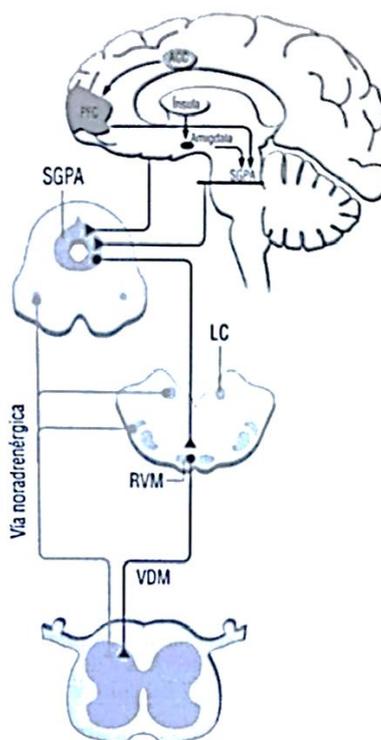
c) Modulación

En el proceso nociceptivo se activan tanto los mecanismos ascendentes de transmisión como los fenómenos fisiológicos de su modulación, que pueden facilitar o inhibir la nocicepción⁶.

El sistema modulador descendente modifica los estímulos nociceptivos que llegan al córtex cerebral. Se origina en estructuras corticales y subcorticales (hipotálamo, amígdala, corteza del cíngulo anterior, ínsula y córtex orbitofrontal) y forma vías descendentes que se integran con las vías nociceptivas ascendentes a nivel de la sustancia gris periacueductal² (figura 5).

Los mecanismos moduladores mejor identificados se producen fundamentalmente a nivel del asta dorsal medular y en ellos intervienen

Figura 5. Vías descendentes moduladoras²



las neuronas intrínsecas espinales inhibitorias y las fibras descendentes de origen supraespinal, que están constituidas por la vía descendente de la sustancia gris periacueductal y la vía descendente noradrenérgica² (tabla 1).

Tabla 1. Mecanismos moduladores a nivel del asta dorsal medular

Neuronas intrínsecas espinales inhibitorias	Grupo de neuronas que se activan ante señales dolorosas prolongadas, actuando sobre las neuronas de segundo orden a nivel presináptico, impidiendo que les llegue el estímulo nocivo.					
Fibras descendentes de origen supraespinal	Vía descendente de la sustancia gris periacueductal (SGPA)	<p>La SGPA tiene conexiones con múltiples áreas:</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="699 640 938 701">Áreas límbicas (córtex frontal, amígdala)</td> <td data-bbox="946 640 1289 701">Aspectos emocionales y atencionales de la nocicepción</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 734 938 824">Hipotálamo, núcleo parabraquial y núcleo del tracto solitario</td> <td data-bbox="946 763 1289 824">Control de las funciones autonómicas</td> </tr> </table> <p>Controlan la información nociceptiva y autonómica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuronas on. Cuando se activan por estímulo nociceptivo desencadenan una respuesta neta facilitadora de la transmisión nociceptiva en el asta dorsal por excitación/activación de una neurona de segundo orden del haz espinotalámico, o por inhibición de una interneurona inhibitoria. - Neuronas off. Ejercen una influencia neta inhibitoria - Neuronas neutras. Tienen función incierta y respuesta variable. Al activarse se liberan catecolaminas, opioides endógenos, acetilcolina o serotonina, con acciones específicas a nivel del asta dorsal medular. 	Áreas límbicas (córtex frontal, amígdala)	Aspectos emocionales y atencionales de la nocicepción	Hipotálamo, núcleo parabraquial y núcleo del tracto solitario	Control de las funciones autonómicas
	Áreas límbicas (córtex frontal, amígdala)	Aspectos emocionales y atencionales de la nocicepción				
Hipotálamo, núcleo parabraquial y núcleo del tracto solitario	Control de las funciones autonómicas					
Vía descendente noradrenérgica	<p>En el troncoencéfalo dos estructuras contienen neuronas noradrenérgicas:</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="730 1525 890 1547">Locus coeruleus</td> <td data-bbox="962 1496 1289 1585">Actúan como centros de relevo de señales nociceptivas procedentes de las láminas I y II del asta dorsal hacia estructuras implicadas en el control de la respuesta emocional y el estrés (amígdala e hipotálamo).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="730 1626 906 1648">Núcleo parabraquial</td> <td></td> </tr> </table>	Locus coeruleus	Actúan como centros de relevo de señales nociceptivas procedentes de las láminas I y II del asta dorsal hacia estructuras implicadas en el control de la respuesta emocional y el estrés (amígdala e hipotálamo).	Núcleo parabraquial		
Locus coeruleus	Actúan como centros de relevo de señales nociceptivas procedentes de las láminas I y II del asta dorsal hacia estructuras implicadas en el control de la respuesta emocional y el estrés (amígdala e hipotálamo).					
Núcleo parabraquial						



Estas vías pueden ser reclutadas y controladas por la información nociceptiva y por procesos cognitivos y atencionales, mediante procesos llamados:

- Control bottom-up. El propio estímulo se modula a sí mismo. Al activar neuronas del tronco del encéfalo involucradas en el control descendente antinociceptivo atenuará las sucesivas señales dolorosas y disminuirá la intensidad del dolor percibida.
- Control top-down. La actividad de los centros superiores que controlan la conducta, atención, expectativa, contexto, estado de ánimo y otros factores emocionales pueden activar las vías descendentes moduladoras y regular la información nociceptiva².

d) Percepción

Es la responsable de la integración de los diferentes componentes del dolor a nivel cortical y subcortical para crear la experiencia del dolor y contribuye a la respuesta particular de cada individuo. Las principales áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de los distintos componentes del dolor se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Áreas de procesamiento de los componentes de dolor²

Aspecto sensorial – discriminativo	Córtex somatosensorial primario Córtex somatosensorial secundario Ínsula posterior Tálamo (núcleos laterales)
Aspecto afectivo – motivacional	Corteza del cíngulo anterior Ínsula anterior Núcleos mediales del tálamo
Aspecto cognitivo – evaluativo	Córtex prefrontal (ventromedial, dorsolateral) Áreas de asociación parietal

Existen otras áreas relacionadas con la génesis de la experiencia del dolor, como son el córtex motor primario y motor suplementario (implicados en aspectos motivacionales o de huida), la amígdala e hipocampo (relacionados con el miedo, ansiedad y memoria del dolor) y los ganglios basales (implicados en la



discriminación de la intensidad, en la respuesta motora y en aspectos motivacionales).

Al conjunto de estas áreas se le conoce con el nombre de red neural del dolor o painmatrix. Sobre ellas pueden actuar adicionalmente áreas no relacionadas propiamente con la nocicepción como son las visuales, vestibulares, motoras, cognitivas o emocionales, influyendo en la experiencia dolorosa².

1.3. Neuroquímica de la nocicepción

Son muchos los mediadores químicos y sustancias transmisoras que participan en la nocicepción. Algunos van a actuar como transmisores excitatorios que inducirán la despolarización de las neuronas y facilitarán la transmisión de la información hacia los centros superiores, mientras que otros disminuyen la liberación de neurotransmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. La transmisión nociceptiva es el resultado del balance entre estos dos sistemas excitatorios e inhibitorios, tanto a nivel periférico como a nivel central, y que confluyen especialmente en la médula espinal^{2,5}.

a) A nivel de los nociceptores

Tras el daño tisular se liberan sustancias químicas procedentes de plaquetas, leucocitos, linfocitos, macrófagos y mastocitos, que desencadenan una respuesta inflamatoria en las inmediaciones de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias químicas son principalmente iones potasio e hidrógeno, neurotransmisores (noradrenalina y serotonina), citoquinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), histamina, bradicinina, factores de crecimiento neuronal, factor de necrosis tumoral y péptidos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato y opioides). Estas sustancias estimulan receptores de las terminaciones libres de las fibras sensoriales periféricas, provocando cambios en los canales iónicos de la membrana que afectan a su permeabilidad, lo que va a provocar la despolarización del nociceptor y la generación de un potencial de acción que se transmitirá a través del axón hasta el asta dorsal, y de allí a centros superiores².



Los principales canales iónicos que intervienen en el proceso son los canales de sodio voltaje dependientes y los de potasio (ambos fundamentales para generar el potencial de acción), los canales de calcio voltaje dependientes (con un papel muy importante en la liberación de neurotransmisores como glutamato y sustancia P desde los nociceptores para generar dolor o inflamación neurógena), los canales iónicos controlados por ligando y los canales iónicos receptores de potencial transitorio².

Existen también a nivel periférico mecanismos inhibitorios que dificultan la llegada de la información nociceptiva al asta dorsal medular. Entre estos mecanismos destaca el sistema opioide endógeno, cuyos receptores se localizan a nivel del ganglio de la raíz dorsal y pueden bloquear la síntesis de prostaglandina E₂ y sustancia P. Otros moduladores inhibitorios periféricos (somatostatina, péptido natriurético cerebral, neuropéptido Y, galanina y neurotensina) también expresan receptores en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, pero no están tan claramente identificados como el sistema opioide endógeno^{2,5}.

b) A nivel del asta dorsal medular

Cuando la señal nociceptiva, vehiculada por las fibras A δ y C, llega al asta dorsal se liberan neurotransmisores excitatorios que actúan sobre receptores de las neuronas de segundo orden, las despolarizan y transmiten la información hacia centros superiores. Estos receptores son el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el receptor acoplado a la proteína G y la tirosinasa^{2,3}.

Al mismo tiempo se activa el sistema modulador descendente, que mediante sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecos de interneuronas espinales) y vías descendentes bulboespinales, procesarán y modularán la información nociceptiva inhibiendo o facilitando que se transmita a nivel cortical, donde se haría consciente^{2,3}.

Los principales neurotransmisores implicados son:

- Glutamato. Es el neurotransmisor excitatorio más abundante e implicado en la transmisión central de la señal nociceptiva. Puede actuar sobre los receptores NMDA y AMPA/kainato, muy abundantes en la sustancia gelatinosa del asta



dorsal. La estimulación de las fibras no nociceptivas A β activa los receptores AMPA/kainato, mientras las que las fibras A δ y C activan los NMDA.

- Neuropéptidos. La sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son los más estudiados. Su papel en la nocicepción es complejo, y en general se consideran neurotransmisores postsinápticos lentos que potencian los efectos excitatorios del glutamato^{2,5}.

c) Sistemas de control inhibitorio central

- Sistema opioide endógeno. En el sistema nervioso central los receptores opioides se encuentran ampliamente distribuidos, localizándose en una gran densidad (sobre todo los subtipos μ y δ) a nivel de la lámina II de Rexed y de la sustancia gris periacueductal. Sobre estos receptores actúan los péptidos opioides endógenos, principalmente encefalinas, dinorfinas y endorfinas. La activación de las vías descendentes inhibitorias libera estos opioides endógenos, que reducen la excitabilidad de las neuronas de primer orden que llegan al asta dorsal y disminuyen la liberación de sustancia P y otros aminoácidos excitatorios, produciendo antinocicepción tanto a nivel espinal como supraespinal.
- Ácido γ -aminobutírico (GABA). Actúa sobre los receptores post-sinápticos GABA_A y GABA_B, produciendo una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios (principalmente glutamato). Es un neurotransmisor básico de las interneuronas a nivel espinal, y a nivel supraespinal es el principal neurotransmisor inhibitorio de la corteza del cíngulo anterior, amígdala e ínsula.
- Serotonina. Las vías serotoninérgicas se originan a nivel del bulbo rostral ventromedial y finalizan en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal de la médula espinal. Cuando la serotonina actúa a nivel de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ produce hiperpolarización de las terminaciones de las fibras nociceptivas aferentes y de las neuronas de proyección del asta dorsal. En cambio, cuando interactúa con el receptor 5 – HT₃ produce una activación de las interneuronas gabaérgicas espinales, inhibiendo las neuronas de segundo orden y dificultando la transmisión nociceptiva.



- Noradrenalina. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se localizan a nivel de los núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus, y finalizan en las láminas I, II, IV, VI y X. Actúa potenciando la inhibición serotoninérgica, tanto a nivel supraespinal (receptores α_1 y α_2) como espinal (α_2).
- Glicina. Su concentración a nivel de las sinapsis depende de los transportadores de glicina, expresados en muchas interneuronas inhibitorias de la lámina III del asta dorsal.
- Acetilcolina. Actúa sobre receptores muscarínicos, aumentando la latencia de los estímulos dolorosos^{2,3,5}.

El dolor crónico puede iniciarse a consecuencia de una lesión tisular somática periférica o en el propio sistema nervioso. Ante una lesión aguda se inducen cambios plásticos y una reorganización en las vías nociceptivas, que pueden perpetuar el estímulo doloroso más allá de la duración del estímulo lesivo inicial y se asocian a fenómenos clínicos como reducción del umbral del dolor, respuesta desproporcionada tras un estímulo nocivo (hiperalgesia), aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido)².

La base de estos cambios clínicos está a nivel molecular, celular (neuronal) y estructural, y se pueden producir a cualquier nivel anatómico de las vías nociceptivas. Los mecanismos moleculares que contribuyen a esta situación, conocida como neurosensibilización, se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Cambios moleculares en el fenómeno de neurosensibilización^{2,7}

Hiperexpresión génica	La estimulación nociceptiva mantenida produce una hiperexpresión de determinados genes en las neuronas de las fibras nociceptivas aferentes y ganglio de la raíz dorsal, provocando un aumento de la síntesis de receptores y canales iónicos en las membranas neuronales que motiva una disminución del umbral de neuroexcitación.
------------------------------	---



Cambios fenotípicos dependientes de la actividad	Las fibras A β , que normalmente no participan en la nocicepción, expresan neuropépticos excitadores (sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina), que son liberados en el asta dorsal medular ante estímulos nocivos, produciendo una hiperexcitabilidad ante estímulos nociceptivos. También está incrementada la expresión de α -adrenorreceptores en los axones de las fibras nociceptivas primarias, y las catecolaminas pueden fomentar el mantenimiento de la experiencia dolorosa.
Arborización de fibras tipo A	La lesión de terminales aferentes periféricas produce una arborización de las terminales nerviosas vecinas al área denervada, que afecta sobre todo a las fibras A β (que se extienden a láminas más superficiales del asta dorsal), por lo que estímulos no nociceptivos pueden activar la vía de transmisión nociceptiva.

La neurosensibilización produce cambios en distintas localizaciones. A nivel periférico induce descargas espontáneas y ectópicas de las fibras nociceptivas aferentes. A nivel espinal produce cambios en la expresión de neurotransmisores, neuropéptidos y receptores, un funcionamiento anormal de las fibras aferentes no nociceptivas, fenómenos de desinhibición por disregulación de las interneuronas inhibitorias y de las fibras de las vías descendentes moduladoras, reactivación de células gliales, así como una reorganización funcional y estructural de las proyecciones aferentes. A nivel supraespinal se producen cambios estructurales en la densidad y volumen de la sustancia gris y del grosor cortical, alteraciones en la integridad de los tractos de la sustancia blanca y en el volumen del tálamo y cambios funcionales (alteraciones en la conectividad funcional entre las diferentes redes neuronales implicadas en el procesamiento del dolor y alteraciones en las conexiones recíprocas entre médula y cerebro, con un aumento de las influencias facilitadores descendentes y una reducción de las inhibitorias). Estos cambios se engloban bajo el concepto de “sensibilización central”^{2,7}.

La sensibilización central es un fenómeno que se caracteriza porque, ante un estímulo nocivo repetido, mantenido y de alta intensidad, se produce una sensibilización periférica de los nociceptores y un incremento en la conducción en las neuronas de primer orden, lo que lleva a una avalancha de impulsos nociceptivos en el asta dorsal. Esta gran afluencia provoca cambios funcionales tanto en las neuronas centrales de segundo orden (llamadas de amplio rango dinámico) como en las interneuronas, que modifican su actividad disminuyendo su umbral de activación y aumentando su excitabilidad y sus campos receptivos^{2,7}.



Este proceso es consecuencia de la activación de múltiples vías intracelulares por parte de los neurotransmisores (tabla 4)²:

Tabla 4. Fenómenos de transducción intracelular implicados en la sensibilización central

Fosforilización de los receptores NMDA	Contribuye a su activación
Activación de receptores para glutamato y sustancia P	Facilitan la conducción
Activación de canales de calcio-voltaje dependiente	Favorecen la despolarización
Activación de múltiples cinasas	Fosforilan canales iónicos Aumentan excitabilidad
Activación de células no neuronales (astrocitos, microglia y células T)	Liberan sustancias proexcitatorias
Activación del feedback excitatorio aferente espinobulboespinal	Despolarización mantenida de las neuronas de segundo orden
Disminución de la activación y eficacia de la regulación inhibitoria intrínseca	Promueven la respuesta al estímulo aferente

La sensibilización central no deja de ser una expresión de la plasticidad neuronal y una respuesta adaptativa para facilitar la reparación del daño tisular, y en general cede al curar la lesión. La activación de estos procesos da lugar a cambios reversibles en la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias y neuronas centrales, pero también puede suponer modificaciones a largo plazo en la estructura, conectividad y supervivencia de las neuronas e implicar tanto un incremento en la expresión de genes constitucionales como la inducción de nuevos genes, que condicionan un cambio de fenotipo en las neuronas de primer y segundo orden que puede mantener los fenómenos de sensibilización central².

A nivel del asta dorsal de la médula espinal, la sensibilización central se puede resumir en dos procesos. Por una parte, un incremento en la expresión de receptores para los neurotransmisores liberados por las neuronas de primer orden que facilita la conducción de la información nociceptiva. Por otro lado, se produce una reducción de la inhibición, por disminución de neurotransmisores, de receptores o pérdida de interneuronas inhibitorias².



1. 4. Dolor oncológico

El término “dolor oncológico” no tiene una definición específica, y los pacientes con cáncer pueden presentar dolor por una amplia variedad de causas relacionadas con: 1. El propio tumor, que invade y comprime tejidos óseos, partes blandas, vísceras, nervios y plexos, 2. Etiología indirecta motivada por la propia neoplasia, como la afectación vascular que provoca isquemia y afectación trófica de los territorios dependientes, 3. Terapia tumoral, incluyendo la intervención quirúrgica, quimioterapia, radioterapia y otros procesos invasivos, y 4. Otros procesos no relacionados con el cáncer, como el dolor músculo – esquelético asociado al descenso de la movilidad⁸.

En el dolor oncológico existen particularidades que dificultan su manejo terapéutico, y que pueden depender tanto del facultativo como de los pacientes. Entre las barreras relacionadas con el profesional sanitario que se ocupa del tratamiento destacan la dificultad para realizar una correcta evaluación del paciente, así como la falta de conocimiento sobre las características especiales del dolor oncológico y sus opciones de tratamiento, incluyendo tanto las medidas farmacológicas como las terapias intervencionistas. Las barreras relacionadas con el propio paciente, sus familiares y cuidadores son muy diversas e incluyen la creencia de que el dolor es inevitable y está asociado al fin de la vida, el miedo a la posibilidad de adicción a los opiáceos y a sus efectos secundarios, la desconfianza hacia las terapias no convencionales, y la preocupación de que los facultativos dejen en un segundo plano el tratamiento de la enfermedad oncológica si se centran en tratar el dolor⁹.

Cuando un paciente transforma el estrés o sufrimiento global en dolor, se denomina somatizador, implicando que el origen del dolor es mental, más que un proceso nociceptivo de daño tisular. En los pacientes oncológicos los profesionales sanitarios tienden a valorar el dolor como de origen somatogénico, sin tener en cuenta la existencia de un dolor real modulado por factores culturales o psicológicos como el miedo, la ansiedad, la angustia o la depresión⁸.

Aunque se ha demostrado que la relación entre intensidad del dolor y progresión de la enfermedad tumoral no es lineal, está muy asentada entre los pacientes oncológicos la creencia de que una mayor intensidad del dolor implica una mayor progresión de la enfermedad tumoral. También se ha demostrado que los pacientes que realizan esta



asociación mental tienen a referir mayor dolor que aquellos que no lo entienden de esta manera⁸.

Clínicamente el dolor oncológico suele caracterizarse por ser muy refractario al tratamiento y estar localizado todos los días en el mismo sitio, extendiéndose de modo gradual. Es muy común que el paciente lo describa como profundo, aflictivo y penetrante. Provoca un deterioro del estado físico y psíquico del paciente, con alteraciones del sueño y disminución del apetito, así como de los intereses sociales y de la calidad de vida. También es muy común una disminución del nivel de tolerancia al dolor (posiblemente por depleción de endorfinas)^{10,11}.

1. 5. Particularidades de la nocicepción en el dolor oncológico

El crecimiento tumoral puede producir lesiones mecánicas por compresión, isquemia, invasión e incluso proteólisis, mecanismos que pueden provocar daño directo a las fibras nerviosas y originar dolor⁸.

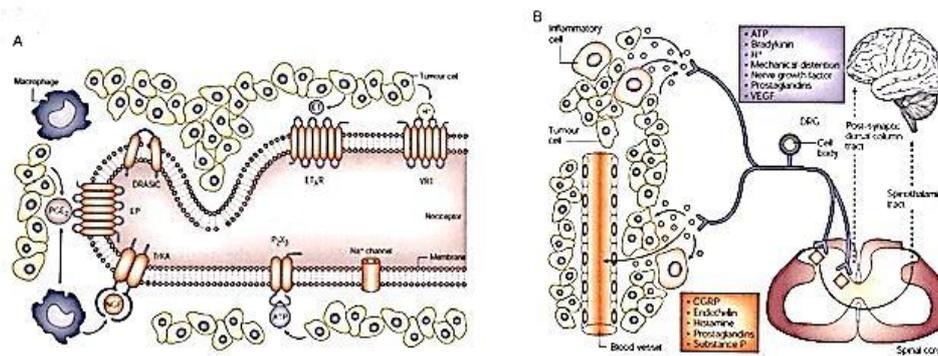
Pero este no es el único mecanismo que origina el dolor oncológico. Las neoplasias tienen células de la estirpe oncológica específica, pero también células inflamatorias y neovasculares que se encuentran en la proximidad de los nociceptores. Tanto las células tumorales como las inflamatorias secretan factores que pueden sensibilizar o estimular directamente a los nociceptores, entre los que se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF), endotelinas, interleucina-1 (IL1), interleucina 6 (IL6), factor de crecimiento epidérmico, adenosina trifosfato (ATP), bradicinina, iones hidrógeno, factor de crecimiento neural, prostaglandinas y factor de crecimiento vascular endotelial¹².

A nivel de los nociceptores, estas sustancias actúan sobre distintos receptores (figura 6), entre los que se encuentran el receptor valinoide-1, receptor de la tiroxina-cinasa, canal iónico detector de ácido de la raíz dorsal y receptor para la endotelina-A^{13,14}.

Cuando las prostaglandinas (sobre todo la E₂) activan el nociceptor se liberan a su vez más prostaglandinas que producirán vasodilatación, extravasación plasmática y el reclutamiento-activación de células inmunológicas que van a perpetuar esta situación de liberación de mediadores inflamatorios^{8,14}.



Figura 6. Nocicepción en dolor oncológico¹⁴



Al invadir las células inflamatorias los tejidos neoplásicos se liberan protones que desencadenan una acidosis local, favorecida porque también las células que sufren apoptosis en el entorno tumoral liberan protones, creando un entorno ácido que puede activar a los receptores VR-1^{8,14}.

1. 6. Epidemiología del dolor oncológico

El dolor es un síntoma común en los pacientes oncológicos y puede estar presente en más del 70% de los pacientes, aunque su prevalencia varía según su origen y la situación clínica en que se encuentre el paciente¹⁵. Se han descrito porcentajes del 33 % tras un tratamiento curativo, del 59 % en pacientes con tratamiento oncológico activo, y del 64% en la enfermedad avanzada o terminal¹⁶. Los procesos oncológicos en los que tiene una prevalencia más alta son los de origen pancreático (44 %) y los tumores de cabeza y cuello (40 %)¹⁷. En el estudio EPIC, descriptivo y basado en encuestas entre los años 2006 y 2007 en 11 países europeos e Israel, de los pacientes que referían tener dolor varias veces al mes o más, un 93 % lo calificaba como moderado o intenso, un 44 % como intenso y un 3 % como el peor dolor imaginable¹⁸.

Un problema añadido es el manejo subóptimo del dolor oncológico. En revisiones sistemáticas se ha objetivado que se encuentra infra tratado hasta en el 50 - 82.3 % de los pacientes¹⁹, y el estudio EPIC objetivó que no recibían fármacos analgésicos el 23 % de los pacientes que tenían dolor con una puntuación en la escala verbal numérica



mayor o igual a 5, al igual que un 19 % de los que referían tener dolor a diario¹⁸. Este manejo subóptimo no es exclusivo de los niveles básicos de la atención sanitaria, y un amplio estudio prospectivo objetivó que, incluso en centros de tratamiento específicamente oncológico, el dolor estaba infra tratado entre el 9.8 y el 55.3 % de los casos²⁰.

El dolor oncológico tiene unas repercusiones muy negativas por el impacto sobre la calidad de vida, funcionalidad y pronóstico de los pacientes, y el estudio EPIC refleja claramente estos aspectos, detallando que un 67 % de los pacientes describía el dolor como estresante, que para un 36 % era un aspecto intolerable de su patología oncológica, y un 32 % señalaban que se sentían tan mal que querían morir. Adicionalmente, el 51 % refería que les dificultaba su capacidad de concentración y pensamiento, el 69 % que les dificultaba el desarrollo normal de sus actividades de la vida diaria y el 30 % tenían tanto dolor que no podían cuidarse por sí mismos, lo que suponía un impacto adicional sobre la vida de sus familiares. Finalmente, de los encuestados que estaban laboralmente activos, un 52 % señalaba que les afectaba en su trabajo¹⁸.

En la última década la incidencia de los procesos oncológicos se ha incrementado en un 19 %, y la mayoría de los nuevos casos aparecen en países desarrollados¹⁶. Entre los años 2008 y 2020 se estimó un incremento de nuevos casos de casi 3.000.000^{17,20}. Pero las tasas de supervivencia son a menudo inferiores a un tercio de los pacientes diagnosticados²¹.

1. 7. Características y evaluación del dolor oncológico

Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicadas en el año 2018 señalan que, de acuerdo con las normas de buena praxis médica, la evaluación inicial y regular del dolor debe ser una parte integral de los cuidados oncológicos²².

En la evaluación del dolor oncológico es fundamental la realización de una historia clínica detallada en la que se registre la localización del dolor, intensidad, características fisiopatológicas, patrón temporal, factores que modifican la intensidad del dolor y la respuesta a las medidas antiálgicas utilizadas previamente. Cada uno de los sitios donde el paciente refiere dolor puede tener una etiología, pronóstico y estrategia terapéutica



diferentes^{22,23}. El dolor también puede afectar al sueño, la capacidad del paciente, su nivel de actividad y el bienestar psicológico, por lo que se deben tener en cuenta estos aspectos²³.

a) Localización

Es común que los pacientes con enfermedad avanzada presenten dolor en múltiples localizaciones. Generalmente un tumor produce dolor en las estructuras en las que está creciendo, así que es común que el dolor somático producido por las metástasis óseas esté bien localizado. Pero cuando el crecimiento del tumor afecta a una víscera generalmente provoca un dolor difuso, referido a otras regiones más allá de la zona de crecimiento y que sigue el patrón de desarrollo embriológico de las áreas implicadas. La afectación del sistema nervioso conlleva que aparezcan características de dolor neuropático²³.

b) Intensidad

La intensidad del dolor debe ser medida regularmente con la ayuda de las herramientas y escalas validadas, ya que es el primer paso hacia un tratamiento efectivo e individualizado^{22,24}. Aunque en la literatura se recomienda la utilización de un método unidimensional conjuntamente con un método multidimensional²⁵, las más frecuentemente utilizadas en los trabajos publicados y recomendadas por las sociedades científicas son las unidimensionales, por la complejidad para la realización e interpretación que tienen las multidimensionales²².

- Métodos unidimensionales

- Escalas verbales descriptivas. Diferencian entre dolor leve, moderado, intenso e insoportable.
- Escalas numéricas verbales o visuales. Valores numéricos que oscilan entre 0-10 o entre 0-100.
- Escala visual analógica. Consiste en una línea de 10 cm con la leyenda “no dolor” en un extremo y “máximo dolor imaginable” en el otro. La puntuación de la intensidad del dolor se lleva a cabo marcando un punto de la línea o deslizando un cursor cuya distancia se traduce en centímetros^{22,24}.



- Métodos multidimensionales. Incluyen escalas desarrolladas de manera específica para la evaluación de los distintos aspectos relacionados con el dolor:
 - Cuestionario de dolor de McGill. Es el instrumento multidimensional de mayor difusión. Existe una adaptación española. Cubre áreas sensoriales y afectivas, pero no distingue las características fisiopatológicas del dolor.
 - Cuestionario breve de dolor. Se desarrolló para el dolor oncológico. Se utiliza para evaluar la intensidad, el impacto del dolor y los efectos del tratamiento analgésico.
 - Test psicológicos / psicopatológicos y de calidad de vida. Incluyen la escala hospitalaria de depresión y ansiedad, el cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico (CAD-R), el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (EUROQL-5D-5L) o el cuestionario de calidad de vida Short Form-36 (SF-36)^{25, 26}.

En los pacientes ancianos con habilidades comunicativas limitadas, deterioro cognitivo o gran afectación por el dolor, puede ser muy difícil obtener la colaboración y puede ser necesaria la utilización de herramientas menos estandarizadas como la observación de conductas, de la expresión del paciente o incluso de parámetros fisiológicos como la respiración o funciones autonómicas^{22,25}.

c) Características fisiopatológicas

Desde un punto de vista fisiopatológico, el dolor oncológico puede manifestarse como dolor somático, visceral y/o neuropático. Lo habitual es que sea mixto y presente al menos dos de estos componentes²².

- Dolor somático. Se produce por invasión tumoral y activación de los nociceptores periféricos cutáneos, musculares y/o óseos. Generalmente se describe como sordo, continuo, bien localizado y con exacerbaciones asociadas a los movimientos de la estructura afectada.
- Dolor visceral. Es más frecuente en los tumores abdominales y pélvicos. Los pacientes suelen describirlo como difuso, opresivo y mal localizado anatómicamente, que en ocasiones se manifiesta referido a otro nivel, (como el



hombro izquierdo en los tumores gástricos, o a nivel escapular derecho en las metástasis hepáticas). Este lugar de referencia suele tratarse del área cutánea inervada por la misma metámera que inerva a la víscera donde se origina.

El mecanismo fisiopatológico que explica este tipo de dolor está muy bien descrito en los tumores abdominopélvicos que afectan al intestino, y se han descrito dos tipos de fibras sensitivas a nivel intestinal. Por una parte, están las vagales aferentes, que se pueden localizar en la mucosa (se activan con la inflamación o la lesión directa) o en la capa muscular (se activan con la distensión). Por otra parte, las fibras espinales aferentes se localizan en varias estructuras de la histología intestinal y transmiten al sistema nervioso central la sensación de dolor²⁷.

- Dolor neuropático. Se produce por una disfunción del sistema nervioso en algún punto de la vía nociceptiva. Puede deberse a múltiples causas: compresión o invasión nerviosa por el tumor, lesión nerviosa quirúrgica, inflamación de los nervios, neurotoxinas, alteraciones endocrinológicas, compromiso vascular del SNC o del sistema nervioso periférico e infecciones víricas del sistema nervioso (como el herpes zoster, frecuente en estos pacientes por la inmunodepresión asociada).

Se caracteriza por la combinación paradójica de pérdida de sensibilidad, alteraciones sensitivas y dolor en una región definida del cuerpo. Los síntomas del dolor neuropático son muy específicos, y se clasifican en positivos (dolor espontáneo, parestesia, disestesias, sensaciones evocadas, sumación anormal temporal y espacial, alodinia, hiperalgesia e hiperpatía) y negativos (hipoestesia, anestesia, hipoalgesia y entumecimiento).

En estos pacientes es muy importante realizar una distinción entre dolor espontáneo y evocado, ya que tienen distinta base fisiopatológica y diferentes características clínicas. Es frecuente que los pacientes describan el dolor espontáneo como quemante, eléctrico y con calambres^{28,29}.

d) Patrón temporal

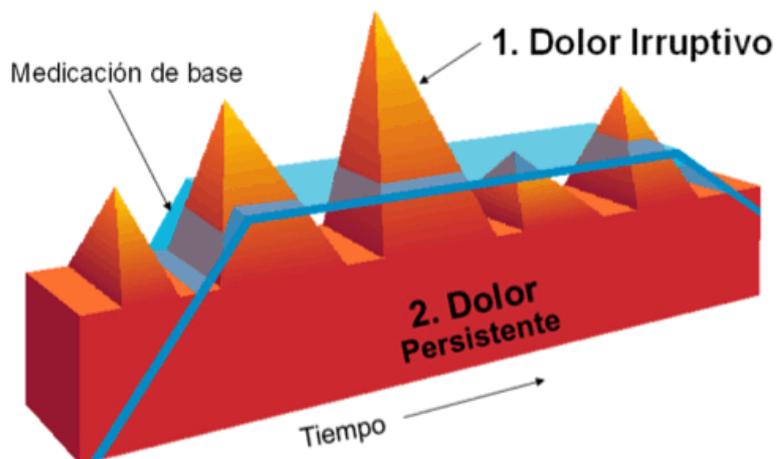


Aunque se han utilizado varias clasificaciones para sistematizar el dolor desde un punto de vista cronológico, posiblemente la vez la más útil y descriptiva sea la que diferencia entre:

- Dolor basal. Dolor continuo que precisa una medicación pautada, no a demanda, generalmente progresivo y siempre con la posibilidad de tener que administrar dosis de rescate o coadyuvantes si se intensifica y/o modifica (figura 7).
- Dolor episódico. Dolor transitorio que aparece sobre el dolor basal del paciente, y que puede encuadrarse en diferentes patrones:
 - Dolor incidental. Aparece como respuesta a un estímulo voluntario, involuntario (movimiento, bipedestación, tos) o de tipo emocional. Es transitorio, predecible y evitable cuando se suspende el estímulo.
 - Dolor irruptivo oncológico o dolor en crisis. A diferencia del anterior no tiene un desencadenante conocido. Es de intensidad moderada-severa, de inicio rápido y fisiopatológicamente puede ser neuropático, somático, visceral o mixto. Se suele definir por un inicio brusco de menos de tres minutos y una duración media de 30 minutos en un paciente con un dolor basal controlado (figura 7).
 - Dolor de final de dosis. Aparece justo antes de la administración de la dosis de opioide correspondiente y hace referencia a infradosificación³⁰.
- Dolor refractario. Resistente a las opciones terapéuticas convencionales, habitualmente un tratamiento farmacológico basado en los analgésicos opioides³¹.



Figura 7. Dolor basal y dolor irruptivo³²



e) Factores que modifican la intensidad del dolor

Es necesario averiguar cuáles son los factores que pueden mejorar o empeorar el dolor, pues ayuda a optimizar el tratamiento y diseñar un plan de terapéutico adecuado. Las actividades, cambios posturales o la alimentación pueden empeorar el dolor en algunas circunstancias de los pacientes oncológicos²³.

f) Respuesta a las medidas antiálgicas

Es muy importante conocer la exposición previa del paciente a fármacos ya utilizados, su eficacia y si le han producido al paciente efectos adversos para poder elegir adecuadamente la estrategia terapéutica más acertada para el paciente²³.

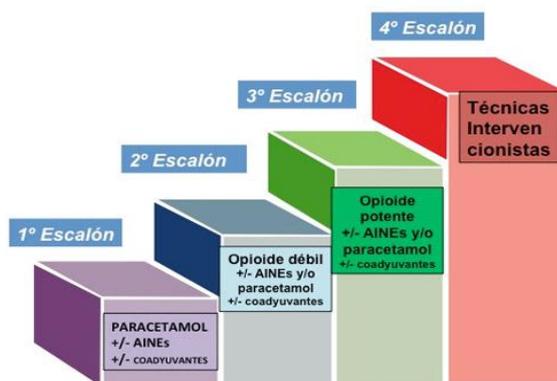
1. 8. Tratamiento y manejo del dolor oncológico

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con la Unidad de Terapia del Dolor del Instituto Nacional de Cáncer de Milán diseñaron una guía analgésica destinada a asegurar una terapia adecuada y razonable del dolor en los pacientes con cáncer. Este modelo consiste en una escalera de tres peldaños que, dependiendo de la intensidad individual del dolor, progresa desde los analgésicos no opioides, a los opioides débiles y posteriormente a los opioides potentes (figura 8). La terapia paliativa



oncológica, los fármacos coadyuvantes y otros tratamientos sintomáticos, pueden ser integrados en cualquiera de los escalones³³.

Figura 8. Escalera analgésica de la OMS



La escalera analgésica de la OMS ha supuesto uno de los mayores avances de los últimos 40 años en el manejo del dolor crónico, tanto oncológico como no oncológico, y en la actualidad todavía constituye un punto de referencia. Facilita a cualquier profesional sanitario no experto en dolor afrontar y paliar el dolor crónico de una forma racional y eficaz, en función de su intensidad. De acuerdo con las guías de la OMS, los fármacos opioides son la pieza angular de la terapia analgésica, y pueden combinarse con otros fármacos no opioides, coadyuvantes, tratamientos antitumorales, tratamiento rehabilitador e intervenciones psicológicas para lograr un mejor control del dolor³⁴.

La utilización de esta estrategia terapéutica analgésica en los pacientes oncológicos puso de manifiesto dos problemas. Por un lado, seguir estrictamente los escalones en el paciente oncológico podía suponer un retraso en el control del dolor, particularmente en los casos de inicio súbito con intensidad elevada o con una evolución rápidamente progresiva. Por otra parte, en el 30 % de los pacientes la terapia farmacológica era claramente insuficiente, precisando alternativas analgésicas con procedimientos invasivos, que tenían resultados sorprendentes³⁴.



Se comenzó entonces a hablar de un cuarto escalón terapéutico para referirse a técnicas no convencionales o alternativas, que incluye dos grupos de terapias. Por un lado, las técnicas de neuromodulación, que buscan modificar la transmisión-modulación de la información nociceptiva al SNC, entre las que se encuentran la infusión espinal de fármacos, la estimulación medular o periférica, las técnicas de radiofrecuencia pulsada y los bloqueos simpáticos con anestésicos locales y otras sustancias. Y por otro lado las terapias neuroablativas, que intentan destruir componentes anatomofisiológicos implicados en la transmisión-modulación de la información nociceptiva al sistema nervioso central, y que se pueden realizar mediante cirugía, neurolisis química o técnicas de radiofrecuencia neuroablativa y crioanalgesia³⁵⁻³⁷.

La utilización de este cuarto escalón se ha visto reforzada al constatarse que la utilización de opioides a largo plazo se asocia con la aparición de fenómenos de tolerancia e hiperalgesia, que llevan a una disminución de la respuesta al fármaco y obligan a un incremento en la dosis necesaria para lograr el mismo efecto analgésico^{38,39}.

La Sociedad Europea de Oncología (ESMO), es su guía de práctica clínica destinada al manejo del dolor oncológico en el paciente adulto, realiza una serie de recomendaciones:

- Los pacientes deben ser informados sobre el dolor en cualquier estadio de su enfermedad, incluyendo instrucciones sobre el uso correcto de los fármacos y posibles terapias intervencionistas.
- Lo ideal es que la terapia pueda ser administrada de forma simple y sencilla por el propio paciente o sus familiares/cuidadores. La vía oral debe ser considerada de primera elección.
- Se recomienda prevenir la aparición del dolor por medio de la administración pautada, teniendo en cuenta la vida media, biodisponibilidad y duración de acción de los diferentes fármacos. Los analgésicos a demanda deben reservarse para el dolor episódico.
- Evaluar la presencia de dolor irruptivo oncológico, pautando medicación de rescate a las dosis adecuadas en función del tipo de dolor, vía de administración y necesidades del paciente²².



- El tratamiento del dolor debe realizarse de manera acorde a su intensidad, siguiendo los principios de la escalera analgésica de la OMS:
 - Dolor leve. Se recomiendan analgésicos no opioides (paracetamol y AINES). Estos fármacos están aceptados como coanalgésicos en cualquier peldaño de la escalera analgésica. No existe evidencia de superior seguridad o eficacia de un AINE con respecto a otro²².
 - Dolor moderado. Se recomiendan los analgésicos no opioides y los opioides débiles (tramadol, codeína o dihidrocodeína), pero el grado de esta recomendación es débil, y tiene varios aspectos controvertidos:
 - Ausencia de pruebas definitivas de eficacia de los opioides débiles. Un metaanálisis no encontró diferencia de eficacia entre analgésicos no opioides solos y la combinación de estos con opioides débiles²².
 - Efectividad limitada en el tiempo. Estudios no controlados han señalado que su efectividad tiene un límite de 30-40 días, y que una vez transcurridos la mayoría de los pacientes deben ascender a un tercer escalón por analgesia insuficiente²².
 - Efecto techo. Los opioides débiles presentan un umbral por encima del cual un incremento de la dosis no logrará mayor eficacia, pero si la aparición de efectos adversos²².
 - Discrepancias en el segundo peldaño en el dolor oncológico. Algunos autores recomiendan evitar el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS en el dolor oncológico, y pasar directamente del primero al tercero, utilizando ya directamente analgésicos opioides potentes a dosis bajas⁴⁰. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados sobre este aspecto señalan que los resultados no permiten recomendar esta medida, fundamentalmente por el bajo número de pacientes y el poder estadístico relativamente bajo²².
 - Dolor intenso. Los opioides potentes son la pieza angular del tratamiento, con un grado de recomendación fuerte. Aunque no existe ningún estudio de alta calidad que permita evidenciar la superioridad de unos opioides con



respecto a otros en términos de eficacia y tolerabilidad, la recomendación es la utilización de morfina por vía oral. Oxycodona, hidromorfina o metadona son buenas alternativas, mientras que el fentanilo o buprenorfina transdérmicos deben reservarse para pacientes con requerimientos de opioides estables. Durante la titulación del tratamiento puede utilizarse la vía intravenosa o subcutánea utilizando una ratio de potencia relativa entre morfina vía intravenosa o subcutánea y morfina vía oral entre 1:2 y 1:3²².

La gran heterogenicidad y complejidad de los pacientes oncológicos hace que la elección del opioide se base en lograr el equilibrio entre analgesia y efectos adversos. En una reciente revisión sistemática se ha objetivado, con un grado de recomendación fuerte, que la adicción de AINES al tercer escalón mejora la analgesia y reduce los requerimientos de opioides⁴¹.

A pesar del gran avance logrado en el manejo del dolor oncológico, todavía existe un alto porcentaje de pacientes (cerca al 30 %) que son refractarios a los tratamientos convencionales por falta de eficacia a los opioides potentes o por intolerancia secundaria a efectos adversos^{22,42,43}. En estos pacientes están indicadas las estrategias intervencionistas que se aconsejan en el cuarto escalón de la escalera analgésica.

1. 9. Terapia de infusión intratecal.

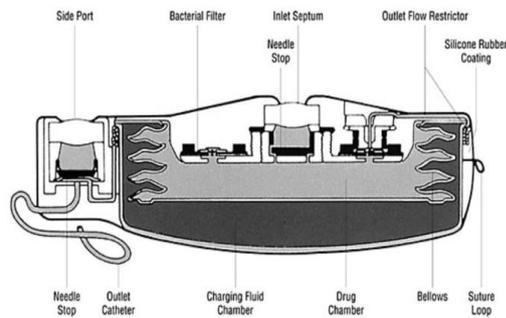
Es una terapia basada en la administración de fármacos en el canal espinal para el tratamiento fundamentalmente del dolor y la espasticidad, aunque también se utiliza para administrar quimioterápicos cuando la enfermedad oncológica afecta al neuroeje. Los principales fármacos que se administran por esta vía son opioides (morfina, hidromorfona, fentanilo, sufentanilo, meperidina), anestésicos locales (bupivacaína), agentes alfa-2-agonistas (clonidina), bloqueantes de los canales de calcio tipo N (ziconotide) y antiespasmódicos (baclofeno)³¹.

Las terapias de infusión espinal pueden utilizar los espacios epidural e intradural (intratecal, subaracnoideo) para inyectar fármacos analgésicos. Para el control del dolor a largo plazo es preferible la utilización del espacio intratecal por tratarse de una ruta más eficiente, potencialmente menos costosa y con menor número de complicaciones posibles que el espacio epidural⁴⁴.



La terapia de infusión intratecal logra una mejor distribución de la medicación y una mayor proximidad a la diana donde se encuentran los receptores sobre los que van a actuar los fármacos^{4,46}. Para poder llevarla a cabo es necesario colocar un catéter en el espacio intratecal, que debe estar conectado a un reservorio donde se almacena el fármaco a administrar^{47,48}. Inicialmente se utilizaba una bomba externa para infundir los fármacos, pero en la década de los 80 se comienza a utilizar una bomba implantada en un bolsillo abdominal. Esta primera bomba que se utilizó se conocía con el nombre de bomba de Shiley, y se trataba de una bomba de flujo fijo que tenía en su interior un agente líquido (freón) que se expandía a velocidad constante y desplazaba el fármaco hacia el espacio intratecal (figura 9). Posteriormente los sistemas se fueron perfeccionando hasta surgir los dispositivos actuales⁴⁷.

Figura 9. Esquema de bomba de Shiley⁴⁷



Estos dispositivos se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Sistemas externos. Constituyen el sistema más simple, con un catéter situado en el espacio espinal y fijado directamente a la piel. Está especialmente indicado para periodos muy cortos de tiempo porque las bacterias de la superficie cutánea pueden colonizar el catéter y avanzar hasta el espacio espinal, donde pueden provocar una infección grave. El anclaje a la piel es muy precario, por lo que las migraciones del catéter son frecuentes, produciendo una interrupción de la llegada de la medicación que clínicamente se traducirá en falta de eficacia e incluso en el desarrollo de un síndrome de abstinencia. Para minimizar estas complicaciones se realiza una tunelización del catéter por el tejido celular



subcutáneo, mejorando la fijación y dificultando la llegada de bacterias al espacio espinal. Debido a este gran riesgo de infección no se recomiendan para infusión intratecal y en la actualidad se utilizan únicamente para infusión epidural.

- Dispositivos parcialmente exteriorizados (DPE). El catéter se conecta a un portal subcutáneo (figura 10) que se aloja sobre la pared costal anterior y a este portal se le conecta, por medio de una aguja especial llamada “aguja de gripper” (figura 11), una bomba externa que permite infundir un fármaco al espacio epidural o intratecal con un flujo variable, o un infusor elastomérico que impulsa el fármaco a una velocidad constante.

Figura 10. Portal subcutáneo del DPE



Figura 11. Aguja atraumática de gripper



Estos sistemas presentan una serie de ventajas sobre los sistemas externos, entre las que destacan un menor índice de infecciones, mayor libertad de movimientos y comodidad para el paciente y menor riesgo de migración del catéter. Los DPE se pueden posicionar tanto a nivel intratecal como epidural.

- Dispositivos totalmente implantados (DTI). El catéter entra en el espacio intratecal desde la región paravertebral, y por el otro extremo se tuneliza hasta la zona paraumbilical, que es donde se aloja la bomba (sobre la fascia de la musculatura abdominal, en un bolsillo subcutáneo). En el mercado existen dos grandes tipos de bombas:



- Bombas de flujo fijo. Su mecanismo de funcionamiento es muy similar a la bomba de Shiley, utilizando gas butano (en vez de freon), que se expande a velocidad constante, por lo que siempre desplaza el mismo volumen de fármaco (figura 12). Para ajustar la dosis diaria de fármacos es necesario modificar su concentración en el depósito.

Figura 12. Bomba de flujo fijo tipo Archimedes de Codman, Johnson & Johnson



- Bomba de flujo variable. Es muy similar a las de flujo fijo, pero la diferencia fundamental es que tienen un microprocesador con el que se puede establecer comunicación mediante telemetría desde el exterior y realizar modificaciones en el flujo, y por tanto también en la dosis, sin tener que pinchar la bomba, vaciarla y volver a cargarla con una concentración de fármacos distinta (figura 13)^{49,50}.

Figura 13. Bomba de flujo variable tipo Synchromed II de Medtronic



Cada dispositivo tiene diferentes características, particularidades en cuanto a la técnica quirúrgica y perfil de complicaciones potenciales (tabla 5), lo que hace que estén orientados a distintos tipos de paciente^{51,52}.

Tabla 5. Características diferenciales de los dispositivos de infusión intratecal

	Sistemas externos	Dispositivos parcialmente exteriorizados	Dispositivos totalmente implantados
<i>Dificultad técnica</i>	+	++	+++
<i>Riesgo infección</i>	+++	++	+
<i>Migración catéter</i>	++++	+++	+
<i>Salida aguja</i>	-	++++	-
<i>Precisión</i>	+	++	++++
<i>Viabilidad</i>	7 – 21 días	30 – 90 días	Años
<i>Coste</i>	+	++	++++

Los DPE son técnicamente más sencillos, requieren menos tiempo quirúrgico para su implante y son más baratos, pero como contrapartida tienen menor precisión técnica en el flujo de infusión y estabilidad de los fármacos (sobre todo cuando se administran mediante un infusor elastomérico), peor fijación del catéter y más riesgo de migración fuera del espacio intratecal, de movilización de la aguja de gripper fuera del portal y de que la aguja sea colonizada por gérmenes llevando a una infección del dispositivo. Por estos motivos no se deben utilizar en pacientes con una gran funcionalidad ni en fármacos con un margen terapéutico muy estrecho (como ziconotide). Es, a priori, el dispositivo ideal para pacientes con limitada expectativa de vida o que tengan muchas limitaciones físicas, y son capaces de proporcionar una mejor calidad de vida a corto plazo.

Los DTI se caracterizan por ser más sofisticados y en general son mucho más precisos. La técnica quirúrgica es más compleja y consume un mayor tiempo operatorio, pero están completamente internalizados, lo que minimiza el riesgo de infección relacionada con el dispositivo. El catéter tiene un sistema de fijación más elaborado, lo que implica un menor riesgo de movilización y migración fuera del espacio intratecal. Como contrapartida el coste también es mayor que los DPE, siendo aproximadamente un 80 %



mayor el precio de fábrica del DTI de flujo fijo, y un 160 % el de los DTI programables. Estos dispositivos son los ideales cuando se utilizan fármacos que requieren una gran exactitud en la dosis intratecal (como el ziconotide), o en pacientes que van a tener una gran funcionalidad y una mayor esperanza de vida^{50,53,54}.

Las guías ESMO aconsejan, con un nivel de recomendación II B, la utilización de infusión intratecal mediante DTI en los pacientes con una esperanza de vida superior a 6 meses que no consigan un control del dolor adecuado a pesar de altas dosis de opioides potentes, y que no responden a la rotación²². Sin embargo, son numerosos los estudios de coste-efectividad que recomiendan la terapia de infusión intratecal con un DTI cuando la esperanza de vida es superior a 3 meses^{31,49}, e incluso a 2 meses⁵⁵, relegando el DPE para una esperanza de vida inferior a 3 meses. A pesar de todas estas recomendaciones, actualmente existe un amplio consenso en que la elección del tipo de dispositivo debe ser una decisión basada en múltiples factores, más allá de la supervivencia estimada⁵⁶.

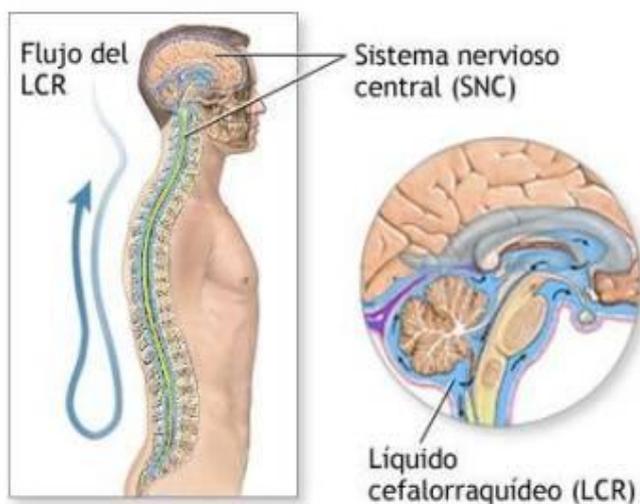
1. 10. Farmacología en la terapia de infusión intratecal

La terapia de infusión intratecal logra la neuromodulación mediante la administración de fármacos, en cantidad suficiente para provocar un efecto clínico, en las proximidades de los receptores a nivel del asta dorsal de la médula espinal.

Durante mucho tiempo ha existido la creencia de que un fármaco administrado en el LCR puede actuar a distancia, pero existe mucha controversia sobre la dinámica del LCR. En el modelo clásico, el LCR se produce a nivel de los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales laterales y tercer ventrículo, desciende por el 4º ventrículo y conducto endodimario y baña a todo el SNC en el espacio subaracnoideo, para finalmente ascender y reabsorberse a nivel de los senos venosos y vellosidades aracnoideas (figura 14). Sin embargo, actualmente este modelo no está completamente aceptado, y se ha demostrado que el LCR, al menos a nivel espinal, circula por la acción de oscilaciones pulsátiles generadas por la contracción cardíaca, que además producen áreas de turbulencia local en los puntos de salida de las raíces nerviosas^{48,57}.



Figura 14. Diagrama de flujo de LCR⁵⁸



La extensión del fármaco va a depender de factores dependientes del propio fármaco y de su interacción con el LCR, como son la liposolubilidad, baricidad, flujo y mezcla regional de LCR y tiempo de permanencia del fármaco en el espacio intratecal⁵⁹.

La difusión del fármaco a través del LCR no es un mecanismo particularmente importante ni desde un punto de vista molecular ni clínico. Durante un tiempo se prestó poca importancia a la posición adecuada de la punta del catéter con el argumento de que los catéteres utilizados son multiperforados, pero existe evidencia de que el fármaco abandona el catéter preferentemente por un punto de salida, que suele ser en el que encuentra menor resistencia^{48,60}. Se estima que la infusión lenta continua de la terapia de infusión intratecal tiene una morfología de rosco alrededor del catéter, y que el fármaco por difusión exclusivamente podría tardar en torno a 24 horas en avanzar 1 cm. Estas particularidades van a motivar que los niveles del fármaco desciendan exponencialmente con la distancia a la punta del catéter y que cuatro niveles vertebrales por encima o por debajo no se van a detectar moléculas del fármaco. Estudios de tinción en cerdos han constatado que el marcador solo es visible en el punto de salida en la punta del catéter⁴⁸. Es importante posicionar adecuadamente la punta del catéter a nivel de los dermatomas implicados en el proceso doloroso, para que el fármaco alcance los receptores en cantidad suficiente.



Existen también una serie de factores que van a depender de las características físicoquímicas y farmacocinéticas de la molécula. Las moléculas muy ionizadas (como ziconotide) se distribuirán ampliamente a través de todo el neuroeje pero tardan en penetrar en el tejido neural, mientras que las muy liposolubles van a ser rápidamente eliminadas del LCR hacia la grasa del espacio epidural y el plasma⁴⁸.

La terapia de infusión intratecal comenzó a utilizarse en los años 80 como tratamiento de pacientes con dolor oncológico refractario a otros tratamientos sistémicos. En el tratamiento del dolor solamente hay dos fármacos que tengan la autorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la morfina y el ziconotide⁴⁸. No obstante, se utilizan de forma habitual otros fármacos, avalados por una amplia experiencia clínica que se refleja en los cientos de artículos publicados.

En los primeros veinte años de terapia de infusión intratecal la investigación intentaba establecer cuáles eran los fármacos más adecuados, pero faltaban datos de seguridad y eficacia para poder llegar a conclusiones definitivas. En año 2000 se realizó el primer panel de expertos sobre polianalgia intratecal, que se denominó PACC (Conferencia de Consenso de Polianalgia), y sugirió un algoritmo para la selección del fármaco intratecal más adecuado, basado tanto en la mejor evidencia como en la opinión de expertos⁶¹. Posteriormente se han realizado otras reuniones en los años 2003, 2007, 2012 y 2016 (publicada en el 2017), que fueron actualizando sus recomendaciones. En ellas se fueron diseñando directrices y estrategias que intentaban optimizar la terapia, para que lograra el mayor éxito posible. En las guías del año 2012 comenzaron a diferenciarse las recomendaciones o líneas de tratamiento en función de si el dolor es nociceptivo o neuropático, ya que previamente se utilizaban las mismas recomendaciones para ambos tipos de dolor. En 2016, además de esta diferencia entre dolor nociceptivo y neuropático, se distingue entre dolor oncológico y no oncológico y dolor difuso y localizado⁶² (tablas 6 y 7).



Tabla 6. Líneas de tratamiento PACC 2016 en paciente dolor nociceptivo o neuropático localizado de origen oncológico u otras condiciones terminales.

Línea	Fármacos					
1A	Ziconotide			Morfina		
1B	Fentanilo			Morfina/ Fentanilo + Bupivacaína		
2	Hidromorfona	Hidromorfona+ Bupivacaína		Hidromorfona/ Fentanilo/ Morfina + Clonidina	Morfina/ Hidromorfona /Fentanilo + Ziconotide	
3	Hidromorfona/ Morfina / Fentanilo + Bupivacaína + Clonidina	Ziconotide + Bupivacaína		Ziconotide + Bupivacaína	Hidromorfona/ Fentanilo/ Morfina + Bupivacaína + Ziconotide	Sufentanilo
4	Sufentanilo + Ziconotide	Sufentanilo + Bupivacaína	Baclofeno	Sufentanilo + Clonidina	Bupivacaína + Clonidina + Ziconotide	Bupivacaína + Clonidina
5	Sufentanilo + Bupivacaína + Clonidina					
6	Opioide + Bupivacaína + Clonidina + Adyuvantes (midazolam, ketamina, octeótrido)					

Tabla 7. Líneas de tratamiento PACC 2016 en paciente dolor nociceptivo o neuropático difuso de origen oncológico u otras condiciones terminales.

Línea	Fármacos					
1A	Ziconotide			Morfina		
1B	Hidromorfona			Morfina/ Hidromorfona + Bupivacaína		
2	Hidromorfona/ Morfina+ Clonidina			Morfina/ Hidromorfona+ Ziconotide		
3	Hidromorfona/ Morfina / Fentanilo + Bupivacaína + Clonidina	Ziconotide + Bupivacaína		Ziconotide + Bupivacaína	Hidromorfona/ Fentanilo/ Morfina + Bupivacaína + Ziconotide	Sufentanilo
4	Sufentanilo + Ziconotide	Baclofeno	Sufentanilo + Bupivacaína	Sufentanilo + Clonidina	Bupivacaína + Clonidina + Ziconotide	Bupivacaína + Clonidina
5	Sufentanilo + Bupivacaína + Clonidina			Sufentanilo + Bupivacaína + Ziconotide		
6	Opioide + Bupivacaína + Clonidina + Adyuvantes (midazolam, ketamina, octeótrido)					



- a) Morfina. A pesar de los avances en farmacología intratecal, la morfina continúa siendo el estándar de oro por su perfil de eficacia y seguridad, siendo el opioide más utilizado en la terapia de infusión intratecal. Los paneles PACC de 2007 y 2016 señalan que la concentración máxima recomendada es de 20 mg/ml y la dosis máxima diaria de 15 mg/día^{62,63}. Además de los efectos adversos habituales, una de las complicaciones más temidas es la aparición de masas inflamatorias en la punta del catéter, que pueden provocar compresiones a nivel intratecal⁵⁹.
- b) Hidromorfona. Opioide sintético más lipofílico y potente que la morfina, con menos efectos supraespinales. También es más estable en combinación con ziconotide que la morfina, y se puede combinar con anestésico local o clonidina^{48,62}. La concentración máxima recomendada es de 15 mg/ml y la dosis máxima diaria, de 10 mg al día⁶².
- c) Fentanilo. Potente opioide sintético muy lipofílico que se absorbe rápidamente a través de la duramadre, lo que puede limitar su eficacia clínica. A diferencia de la morfina, no se ha asociado con la formación de granulomas intratecales⁴⁸. La concentración máxima recomendada es de 10 mg/ml, y la dosis máxima diaria de 1 mg al día⁶².
- d) Sufentanilo. Es un agonista más potente incluso que el fentanilo^{48,62}, que necesita menos receptores opioides funcionales que la morfina para lograr una analgesia comparable. Presenta un rápido aclaramiento del LCR con una rápida reabsorción a la circulación sistémica⁶³. La concentración máxima recomendada es de 5 mg/ml y la dosis máxima diaria de 500 microgramos/día⁶².
- e) Bupivacaína. Anestésico local tipo amida, que actúa bloqueando los canales de sodio a nivel de las terminaciones nerviosas en el asta dorsal de la médula espinal, impidiendo la transmisión del impulso nervioso. Tiene acción sinérgica con otros fármacos cuando se administran a nivel intratecal, logrando mayor eficacia analgésica con un perfil de efectos adversos tolerable^{48,64}. La concentración máxima diaria recomendada es de 30 mg/ml, y la dosis máxima diaria recomendada de 15 - 20 mg/día⁶².
- f) Clonidina. Agonista de los receptores α -2 adrenérgicos, que actúa a nivel pre y postsináptico, reduciendo la liberación de neurotransmisores de las fibras C y



posiblemente también del flujo simpático preganglionar. Estas acciones tienen como consecuencia una hiperpolarización de la membrana postsináptica. Tiene acciones sinérgicas con otros fármacos, es efectivo para el tratamiento del dolor neuropático y nociceptivo y puede proteger contra la formación de granulomas a nivel espinal⁴⁸. Se recomienda utilizarlo a una concentración máxima de 1000 microgramos/ml, y a una dosis máxima de 600 microgramos al día⁶².

- g) Ziconotide. Antagonista reversible de los canales de calcio voltaje dependientes tipo N, que se encuentran en las láminas I y II de Rexed del asta dorsal. Fue aprobado por la FDA en el año 2004 y por la EMEA en 2005. Es muy efectivo para el tratamiento del dolor nociceptivo y neuropático. Entre los efectos adversos destacan discinesia, cefalea, nistagmo, somnolencia, alteraciones de memoria, náuseas, vómitos, estreñimiento, fiebre y psicosis, pero la mayoría son transitorios y desaparecen al interrumpir la administración. No se desarrolla tolerancia y tampoco se ha descrito la aparición de granulomas en relación con su utilización en la terapia de infusión intratecal^{48,59}. Está completamente ionizado a pH fisiológico y es hidrosoluble, por lo que a diferencia de las otras moléculas que utilizamos en la terapia de infusión intratecal, el ziconotide se distribuye ampliamente en el LCR. Estudios con el fármaco radiomarcado han objetivado que puede alcanzar el neocortex, ganglios basales, hipocampo, glómulo olfatorio y sustancia gris⁴⁸. Las recomendaciones actuales son no sobrepasar una concentración de 100 microgramos/ml y una dosis diaria de 19.2 microgramos al día⁶².

1. 11. Indicaciones de la terapia de infusión intratecal

En el panel de expertos del PACC de 2016 se recomienda que la terapia de infusión intratecal debería ser considerada: 1. “en la misma línea que las terapias de neuroestimulación para tratar el dolor crónico no oncológico” (nivel de evidencia III, grado de recomendación C y nivel de consenso moderado). 2. “después de las terapias de neuroestimulación para tratar el dolor crónico no oncológico si el dolor está aislado y es improbable su extensión” (nivel de evidencia III, grado de recomendación I y nivel de consenso fuerte) y 3. “antes de la neuroestimulación en el dolor oncológico que es mecánico e impresiona de extenderse” (nivel de evidencia III, grado de recomendación C y nivel de consenso fuerte).



De acuerdo con estas consideraciones, la terapia de infusión intratecal estaría indicada en⁶²:

- Dolor axial cervical o lumbar en un paciente no candidato a cirugía (múltiples fracturas por compresión, dolor discogénico, estenosis espinal, espondilosis difusa en múltiples niveles)
- Síndrome de cirugía fallida de espalda
- Dolor abdominopélvico (visceral, somático)
- Dolor de extremidades (articular, radicular)
- Síndrome de dolor regional complejo
- Dolor de tronco (neuralgia postherpética, síndromes postoracotomía)
- Dolor oncológico por invasión directa o relacionado con el tratamiento quimioterápico
- Eficacia analgésica con opioides sistémicos complicada por la presencia de efectos adversos intolerables

1. 12. Selección de pacientes para la terapia de infusión intratecal

La selección de pacientes es un proceso fundamental para el éxito de las terapias de neuromodulación, y se deben tener en cuenta múltiples variables como la supervivencia del paciente, edad, síntomas y proceso etiológico que provoca el dolor. Para ello es necesario realizar una evaluación completa de la situación clínica del paciente.

En general los requisitos que se requieren para que se pueda llevar a cabo la terapia de infusión intratecal son⁶⁵:

- Presencia un dolor de intensidad moderada - severa (EVA > 4).
- Fracaso de tratamiento con medidas conservadoras.
- Fase de prueba que revela un adecuado control del dolor, con disminución de la intensidad superior al 50 % durante al menos 10 horas, con efectos secundarios tolerables y mejoría funcional.
- Pobre respuesta clínica con opioides sistémicos y/o presencia de efectos adversos.
- No existen alteraciones en la anatomía espinal que contraindiquen o impidan el implante del dispositivo necesario para la terapia de infusión intratecal.



- El paciente debe presentar un adecuado conocimiento de la terapia, tener unas expectativas realistas de la misma, conocer los posibles efectos secundarios y otorgar consentimiento.
- No tener ninguna condición hematológica o alteración severa de la coagulación que contraindique el implante del dispositivo para la terapia de infusión intratecal.
- No presentar infección activa que contraindique el implante del dispositivo.
- No tener ningún problema cutáneo que sugiera la posibilidad de una reacción post-implante de cuerpo extraño, ni historia previa de alergia a los fármacos o a los componentes típicos de los sistemas que se utilizan para la terapia.
- Ausencia de alteraciones psicológicas ni psiquiátricas que contraindiquen el implante, así como tampoco historia de abuso de sustancias (alcohol o drogas).
- El equipo sanitario de implante y seguimiento debe estar entrenado en la técnica de implante y manejo subsecuente (escalada de dosis, relleno, detección y tratamiento de las posibles complicaciones).

Las fases de prueba previas al implante sirven para intentar determinar la futura respuesta del paciente a la terapia de infusión intratecal, valorando el potencial de mejoría⁶⁵. Aunque prácticamente todos los grupos implantadores lo consideran como un paso previo necesario⁶⁶, no hay ningún método estándar para poder llevarlo a cabo. Puede realizarse por medio de una inyección única intratecal de fármaco, inyecciones múltiples o infusión continua en el espacio intratecal o epidural, pero la decisión de utilizar un método u otro va a depender principalmente de la preferencia del equipo asistencial. El test o prueba se considera positivo cuando el paciente presenta reducción de la intensidad del dolor superior al 50 %, y es un indicativo de éxito con la terapia^{35,49}.

Estas fases de prueba han demostrado una gran importancia en los pacientes con dolor crónico no oncológico. Sin embargo, en los pacientes con dolor oncológico con una expectativa de vida limitada, donde la urgencia por lograr un tratamiento efectivo es lo más importante, es necesario reconsiderar la necesidad de realizar la prueba intratecal⁶⁷. De hecho, el panel de expertos PACC ya indicaban en 2016 que la prueba o test no es necesaria antes de iniciar la terapia de infusión intratecal en los pacientes con cáncer, con un nivel de evidencia III, una fuerza de recomendación I y un nivel de consenso moderado⁶⁶.



1. 13. Complicaciones relacionadas con la terapia de infusión intratecal

La incidencia de complicaciones oscila entre el 3 y el 24 % de los implantes, aunque un alto porcentaje pueden prevenirse e incluso evitarse con un adecuado manejo⁶⁸. La terapia de infusión intratecal actualmente está muy evolucionada, y muchos grupos de trabajo han realizado guías de práctica clínica y recomendaciones para minimizar, reconocer precozmente e instaurar el tratamiento más adecuado de las complicaciones⁶².

Aunque existen múltiples formas de clasificar las complicaciones relacionadas con la terapia intratecal, quizá la más metodológica sea en función del mecanismo de producción, que las divide en quirúrgicas, infecciosas, relacionadas con el dispositivo y asociadas con los efectos del fármaco.

- Complicaciones quirúrgicas^{69, 71, 72}:
 - Lesión neurológica. Durante el implante se puede producir un traumatismo directo sobre la médula espinal y los nervios espinales produciendo una lesión neurológica catastrófica, típicamente con paraparesia o una paraplejía completa. Para prevenirla se recomienda realizar la introducción del catéter guiada por fluoroscopia y en un nivel donde ya no exista médula espinal, típicamente por debajo de L2 – 3 en el paciente adulto. No obstante, en ocasiones es necesario abordar el espacio intratecal en un nivel más alto por la afectación espinal de la enfermedad de base, o por las características anatómicas del paciente.
 - Fístula de LCR.
 - Formación de un higroma.
 - Cefalea postpunción-dural.
 - Hemorragia.
 - Hematoma espinal. Constituye un signo de alarma la aparición en el postoperatorio inmediato de un déficit neurológico asociado a empeoramiento del dolor lumbar. Es imperativo realizar una prueba complementaria de imagen y evacuar el hematoma si fuera necesario.
- Complicaciones infecciosas. Pueden desarrollarse dentro del neuroeje (desde meningitis hasta mielitis transversa), a nivel del trayecto del catéter o en el bolsillo



de la bomba subcutánea. Las infecciones subcutáneas de la herida quirúrgica se caracterizan por enrojecimiento, edema y fluctuación a nivel del bolsillo, pero la fiebre, leucocitosis y elevación de proteína C reactiva (PCR) pueden estar ausentes en los pacientes inmunodeprimidos. Una vez que la infección se extiende a los tejidos profundos en el tratamiento es necesario retirar el dispositivo. La incidencia de infección de la herida quirúrgica disminuye con el uso preoperatorio de antibióticos. La incidencia de meningitis se estima inferior al 0.1 % de los implantes, y cuando se diagnostica no hay consenso sobre si es necesario retirar el dispositivo. El absceso epidural es un cuadro mucho más serio, que puede producir una paraparesia y suele requerir tratamiento quirúrgico. La mielitis transversa afecta al cordón medular y es una complicación rara que se caracteriza por la aparición de síntomas neurológicos a ambos lados de la línea media y requiere altas dosis de esteroides y tratamiento antimicrobiano. La retirada del dispositivo implica suspender la terapia de infusión intratecal y la aparición de un síndrome de abstinencia, por lo que hay que instaurar tratamiento analgésico sistémico para prevenirlo^{69,70-72}.

- Complicaciones relacionadas con el dispositivo. No suelen ocurrir de forma inmediata tras el implante.
 - Acodamientos del catéter, roturas, fugas con salida de LCR y desconexión de la bomba. Ocurren inmediatamente tras el implante en el 3.3 % de los casos, y semanas o meses después en el 9.7 %. El diagnóstico de estos problemas puede ser difícil, y se debe sospechar ante un dolor inadecuado e inexplicado, sin mejoría tras realizar varios ascensos de dosis. La fluoroscopia asociada a la inyección de contraste yodado no iónico en la bomba nos permite comprobar si existe alguna alteración, e incluso complicaciones de difícil diagnóstico como acodaduras, fugas de bajo débito o migración al espacio epidural o subdural. La complicación relacionada con el catéter más frecuente es la migración fuera del espacio intratecal, y habitualmente se desplaza a subcutáneo, pero también puede moverse hasta el espacio subdural o epidural, e incluso hacia una raíz, produciendo un dolor radicular o cialgia. En la mitad de los casos la movilización se relaciona con los catéteres que no estaban anclados a la fascia paraespinal^{69,71,72}.



- Relacionadas con la bomba y con el bolsillo.
 - Seroma.
 - Fibrosis alrededor de la punta del catéter. Puede dificultar la infusión y el aspirado a través del puerto accesorio. La extensión es variable, desde una masa menor a una gran masa inflamatoria que provoque efecto masa a nivel del neuroeje.
 - Fallo del dispositivo. Errores mecánicos pueden afectar al motor o interferir con los engranajes, produciendo una parada de la bomba.
 - Complicaciones relacionadas con la recarga. Destaca la infección (tasa inferior al 1 %) y el depósito accidental del fármaco en el bolsillo subcutáneo, que puede provocar una sobredosis por reabsorción hacia la circulación general. Se recomienda, cuando el relleno sea dificultoso porque el paciente sea obeso o la bomba se encuentre profunda, realizar la punción guiada por fluoroscopia o ecografía^{69, 71, 72}.
- Complicaciones relacionadas con el fármaco. El fármaco que más se utiliza para infusión espinal es el cloruro mórfico, y entre los principales efectos adversos asociados a su administración intratecal se encuentran estreñimiento, retención urinaria, náuseas, vómitos, impotencia, pesadillas, prurito, edemas, diaforesis, debilidad, ganancia de peso e hipopituitarismo. Ante un cuadro de sobredosificación se objetivan varios de estos síntomas, y lo indicado es realizar una adecuada vigilancia y monitorización del paciente, aplicar medidas de sostén, plantear la administración de naloxona y preparar una estrategia de prevención de un síndrome de abstinencia si se suspende la infusión de opioides.

El síndrome de abstinencia brusco también se desarrolla por una disfunción del sistema, que provoca que el fármaco deja de llegar al espacio intratecal. Este cuadro se caracteriza por ansiedad, inquietud, irritabilidad, disforia, náuseas, vómitos, fiebre, convulsiones, temblores, rigidez y descompensación de patologías médicas estabilizadas. El manejo consiste en una adecuada vigilancia y monitorización, aplicación de medidas de soporte y la reintroducción lo antes posible de tratamiento opioideo^{71,72}.



A pesar de las complicaciones descritas, la infusión espinal es una terapia eficaz y segura, que debe ser aplicada por médicos especialistas adecuadamente formados, con un óptimo conocimiento de la terapia y con capacidad para reconocer las posibles complicaciones e iniciar el tratamiento lo más precozmente posible⁷³.

1. 14. Eficacia de la terapia de infusión intratecal en el manejo del dolor oncológico

Muy pocos estudios randomizados y controlados han investigado la eficacia y seguridad de la terapia de infusión intratecal en el tratamiento del dolor oncológico^{49,56,74,75}. Aunque los estudios prospectivos, observacionales y retrospectivos son más comunes, presentan importantes diferencias metodológicas y gran variabilidad en los resultados, debido fundamentalmente a que se incluyen a pacientes con enfermedad oncológica en situaciones muy diferentes.

Pero aunque la terapia de infusión intratecal ha demostrado su eficacia y seguridad, son necesarios estudios de calidad que faciliten al clínico la decisión de implantar un dispositivo intratecal, así como decidir cuál es el tipo de dispositivo más adecuado para cada paciente concreto. Para ello es necesario valorar minuciosamente la relación riesgo-beneficio para cada tipo de dispositivo en función de la situación clínica y personal, y debe exceder una mera apreciación temporal de estimación de la supervivencia⁵⁶.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. 1. Hipótesis

- Hipótesis nula: No existen diferencias en cuanto a eficacia, seguridad y necesidades asistenciales y de mantenimiento en los pacientes que reciben un dispositivo de infusión espinal totalmente implantable para el control del dolor oncológico intenso, y los que reciben un dispositivo de infusión espinal parcialmente externalizado.
- Hipótesis alternativa: Existen diferencias en cuanto a eficacia, seguridad y necesidades asistenciales y de mantenimiento en los pacientes que reciben un dispositivo de infusión espinal totalmente implantable para el control del dolor oncológico intenso, y los que reciben un dispositivo de infusión espinal parcialmente externalizado.

2. 2. Objetivos

- Objetivo principal: Evaluar la eficacia y la seguridad de los sistemas de flujo fijo para infusión intratecal de fármacos para el control del dolor oncológico, analizando de forma comparativa los dispositivos parcialmente externalizados y los totalmente implantables.
- Objetivos secundarios:
 1. Analizar el grado de control del dolor en los grupos, una vez iniciada la terapia.
 2. Evaluar la situación funcional que adquieren los pacientes tras la terapia, para hacer frente a sus actividades diarias, en ambos grupos.
 3. Establecer la tasa de complicaciones relacionadas con la terapia en los dos grupos.
 4. Analizar, de forma comparativa, los recursos sanitarios necesarios para la instauración de cada uno de los tratamientos.
 5. Evaluar las necesidades en términos asistenciales de los pacientes de cada uno de los grupos, durante todo el período de seguimiento.



6. Establecer los motivos y circunstancias que influyen en la finalización de la terapia intratecal.
7. Identificar factores que permitan predecir el éxito terapéutico de los dispositivos de infusión intratecal, la aparición de complicaciones y la funcionalidad y satisfacción del paciente.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. 1. Diseño del Estudio

Estudio observacional retrospectivo de cohortes, en el que se incluyó a todos los pacientes con dolor oncológico moderado–severo atendidos en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario “Virgen Macarena” de Sevilla, durante el periodo comprendido entre el 1 de junio 2009 y el 30 de junio de 2017, a los que se les implantó en algún momento de su enfermedad oncológica un dispositivo de flujo fijo para infusión intratecal de fármacos para control del dolor.

3. 2. Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios para poder ser incluidos en el estudio fueron que el/la paciente tuviera 18 o más años y se le implantara un dispositivo intratecal de flujo fijo para control del dolor de origen oncológico, tipo DPE o DTI.

Fueron excluidos del estudio los menores de 18 años, los pacientes que, aunque otorgaron su consentimiento informado para someterse a la terapia clínica de infusión intratecal, dejaron constancia por escrito de su negativa para que sus datos clínicos pudiesen ser utilizados para la elaboración de estudios clínicos retrospectivos, los pacientes a los que se les implantó un dispositivo de flujo variable para la terapia intratecal, y finalmente, a los que se les implantó un dispositivo de flujo fijo para terapia intratecal para control de dolor crónico de origen no oncológico.

3. 3. Tamaño muestral

El tamaño muestral fue calculado con la herramienta nQuery Advisor para un nivel de significación del 0.05, considerando una diferencia estimada significativa entre ambos grupos de reducción del valor de la Escala Visual Analógica de 1 punto (diferencia



habitual en los trabajos de evaluación de la intensidad del dolor mediante esta herramienta)⁷⁶, y una potencia de al menos el 95 % de oportunidad de detectar la diferencia. El tamaño calculado fue de 58 sujetos en cada cohorte, 116 pacientes en total. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, y que en algunos casos no han podido obtenerse todos los datos de todos los pacientes, se decidió recoger todos los casos disponibles durante el periodo de estudio, que fue en total de 132 pacientes.

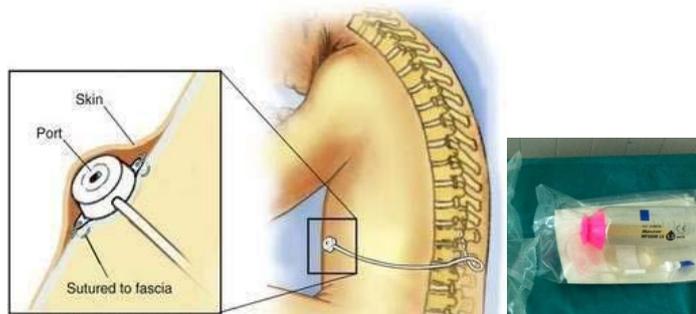
3. 4. Autorización del Comité de Ética e Investigación.

Previo a la realización de este trabajo se solicitó autorización al Comité de Ética de la Investigación (CEI) de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío, que fue concedida con fecha 26 de diciembre de 2017 (Anexo 1).

3. 5. Tipos de dispositivos y elección del tipo de implante.

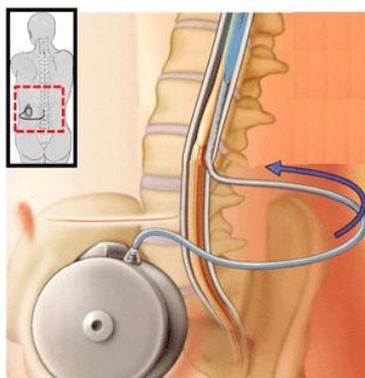
Entre los diferentes tipos de dispositivos de infusión intratecal que existen en el mercado, en el hospital se utilizaban dos para el tratamiento del dolor en los pacientes oncológicos. El más sencillo era el dispositivo de flujo fijo parcialmente externalizado (DPE), compuesto por un catéter intratecal conectado a un portal subcutáneo alojado en la pared torácica anterior, al que se conectaba un infusor elastomérico (por medio de una aguja atraumática de gripper), que proporcionaba la medicación intratecal (figura 15).

Figura 15. Dispositivo parcialmente externalizado, infusor elastomérico⁷⁷



El otro tipo de dispositivo era un dispositivo de flujo fijo totalmente implantable (DTI), formado por un catéter que se conectaba a una bomba de infusión de flujo fijo, colocada en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterior, y que impulsaba la medicación hasta el espacio subaracnoideo (figura 16).

Figura 16. *Dispositivo totalmente implantado (DTI)*⁷⁷



Ambos dispositivos han demostrado su eficacia y perfil de seguridad para el tratamiento del dolor, tanto crónico benigno como oncológico⁵⁶. Por diferentes motivos, como el menor tiempo necesario para su implante (que puede estar incluso por debajo de 20 minutos), menores molestias para el paciente y un coste inferior, las recomendaciones actuales orientan a utilizar un DPE para los pacientes con peor estado funcional y una expectativa de vida inferior a tres meses. Aunque se ha descrito en la literatura la utilización de DPE en pacientes oncológicos durante periodos superiores a 18 meses³⁵, hay que tener en cuenta que a partir de los 3 meses de supervivencia, los DPE se asocian con unos costes a largo plazo superiores, en cuanto a necesidades de fungible y visitas a la unidad responsable para recarga y mantenimiento⁴⁹.

Los DTI requieren un mayor tiempo quirúrgico, precisan colocarse en un quirófano utilizando un equipo de fluoroscopia para posicionarlos adecuadamente y el precio inicial es mayor⁴⁹, pero existen publicaciones que aconsejan implantar un DTI cuando la supervivencia estimada es incluso superior a 2 meses⁵⁵, dado el mayor riesgo de infección del DPE y las limitaciones que conlleva para el paciente implantado, como la restricción de la movilidad y la dificultad para la higiene⁴⁹.



La elección del tipo de dispositivo a implantar fue realizada por el facultativo responsable del paciente, en el momento de indicar la terapia de infusión intratecal. Los criterios para elegir un dispositivo u otro incluyen las características físicas del paciente, la impresión clínica subjetiva del médico sobre el paciente, la planificación de la terapia de infusión intratecal, la situación socio-sanitaria hospitalaria y global, el nivel de soporte familiar, el estado funcional medido por la escala de Karnofsky (EK) y la estimación subjetiva de la supervivencia. En general, a los pacientes de este trabajo con una supervivencia estimada inferior a 3 meses se les implantó un dispositivo parcialmente externalizado, y a los que tuvieron una estimación de supervivencia superior a 3 meses, un dispositivo totalmente implantable. Quedan así constituidas las dos cohortes de este estudio.

3. 6. Técnica de implante del dispositivo para la terapia intratecal

El implante se realizaba tras explicar al paciente la indicación, tipo de dispositivo, técnica quirúrgica, riesgos y complicaciones potenciales, así como las implicaciones de la terapia sobre sus hábitos de vida y la vinculación con la unidad del dolor. En el caso de que el paciente aceptase, firmaba el documento de consentimiento informado de la Junta de Andalucía para el “Implante de dispositivo de infusión intratecal de fármacos”, y se programaba lo antes posible en el quirófano de la unidad del dolor.

La técnica de implante utilizada se basaba en las recomendaciones del grupo PACC y sus guías publicadas⁶².

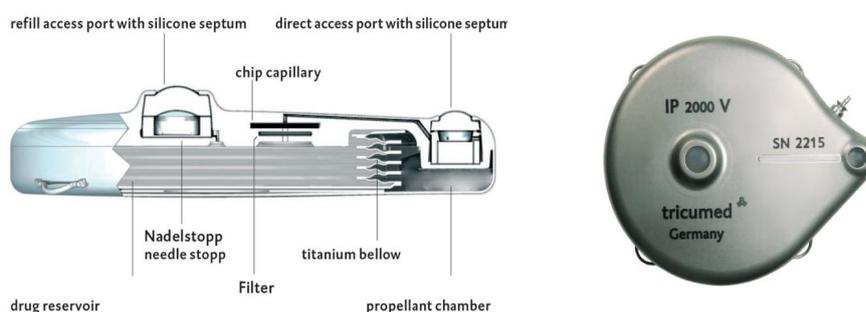
Para el implante de los DPE se utilizó el sistema port-cath de Bard Access, conectado mediante una aguja de gripper a un infusor elastomérico de 250 ml, que proporcionaba un flujo fijo continuo de 1.5 ml a la hora, con una duración estimada de 7 días.

Para los DTI, se utilizó el sistema Achimedes de Codmam, Johnson & Johnson Medical SA (figura 12), que consiste en un catéter para posicionamiento intratecal (volumen aproximado de 0.2 ml) conectado a una bomba de flujo fijo tipo Shiley. La bomba tiene una cámara con gas butano presurizado que se expande a velocidad constante, provocando un desplazamiento del contenido del reservorio hacia el catéter intratecal a una velocidad de 0.5 ml al día. El reservorio tiene un orificio sobreelevado y sellado, situado en el centro de la bomba, que se utiliza para las recargas de fármacos.



En el año 2014 Johnson and Johnson finaliza la comercialización de la bomba de Archimedes, y entonces comenzó a utilizarse la bomba Tricumed IP2000V, comercializada en España por Cardiva (Fig 17). La bomba es igualmente una bomba de flujo fijo tipo Shiley, con un reservorio de 40 ml, donde el fármaco es impulsado hacia el espacio intratecal también a razón de 0.5 ml/día.

Figura 17. Bomba de flujo fijo Tricumed, Cardiva



Todos los procedimientos de implante del dispositivo de terapia de infusión intratecal se realizaron en el quirófano. En antequirófano se realizaba la demarcación de la región de posicionamiento del portal, generalmente en el lado izquierdo. En el caso del DPE, en la pared torácica anterior a nivel de línea medio clavicular. En el caso del DTI, a nivel paraumbilical, intentando dejar una separación de al menos 5 cm del borde inferior de la última costilla, espina iliaca anterosuperior y cresta iliaca, para permitir al paciente realizar movimientos sin que apareciesen molestias por compresión o roce con estas estructuras.

El procedimiento fue realizado preferiblemente bajo anestesia local y sedación, de acuerdo con las recomendaciones de minimización de riesgo de lesión neural en el implante de catéteres neuroaxiales⁷¹. En muy pocas ocasiones fue necesario realizar el procedimiento bajo anestesia general, y siempre el motivo fue la incapacidad del paciente para tolerar la postura durante el acto quirúrgico.



En el quirófano el paciente se posicionaba en decúbito lateral, preferiblemente derecho (figura 18). Las piernas se colocaban ligeramente flexionadas sobre el tronco, y los dos hombros se intentaban alinear para prevenir la torsión del tronco.

Figura 18. Posición de decúbito lateral derecho para implante de sistema de infusión intratecal



Los pacientes fueron monitorizados de forma estándar con saturación de oxígeno por pulsioximetría, electrocardiograma continuo y presión arterial no invasiva. A todos se les administraba profilaxis antibiótica perioperatoria en los 30 minutos previo al inicio de la cirugía, con 2 gr de cefazolina intravenosos, excepto para aquellos alérgicos a los que se les administraba una profilaxis alternativa con teicoplanina 400 mg o vancomicina 1 gr, de acuerdo con el protocolo de profilaxis antibiótica del hospital.

Antes del inicio de la cirugía, se exploraba con fluoroscopia la anatomía de la columna vertebral, y se elegía el nivel del espacio interlaminar más adecuado para la entrada del catéter al espacio intratecal.

Tras lavado de la piel con agua y jabón, y desinfección con solución antiséptica (povidona iodada o clorhexidina), se llevaba a cabo una incisión en la región paravertebral del lado proclive. Una vez localizada la fascia muscular, se realizaba un bolsillo subcutáneo paravertebral para alojar un bucle de catéter. Utilizando un abordaje paramedial, se colocaba la aguja de inserción del catéter a nivel del pedículo del cuerpo vertebral inferior al espacio intervertebral seleccionado como objetivo de entrada del catéter al espacio intratecal (figura 19). La aguja se avanzaba bajo control fluoroscópico directo, con un ángulo ideal de 30° y no superior a 60°, hasta al espacio epidural (detectado con técnica de pérdida de resistencia con suero salino fisiológico). Una vez localizado, se retiraba el estilete de la aguja, y se avanzaba hacia el espacio intratecal, cuya entrada se objetivaba por la salida de líquido cefalorraquídeo. Una vez localizado el espacio intratecal, se introducía el catéter a través de la aguja y se avanzaba por la



línea media en dirección cefálica (Figura 20), excepto en los casos en los que la posición deseada era la retrógrada, en cuyo caso el catéter se introducía en dirección caudal hasta el nivel metamérico deseado.

Figura 19. Abordaje paramedial del espacio intratecal⁷⁸

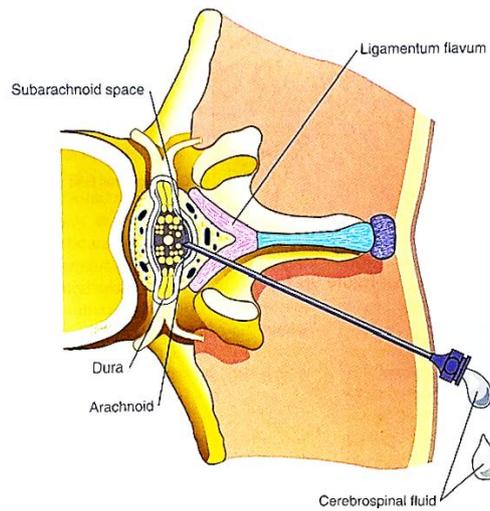
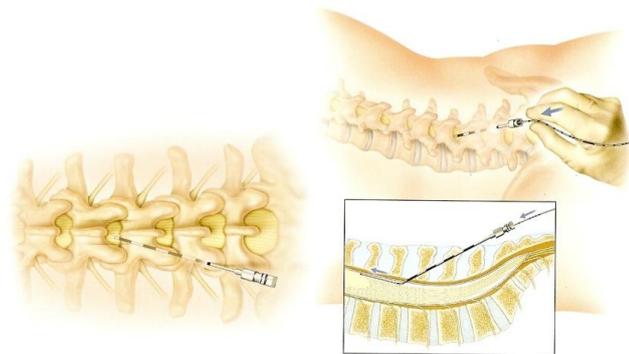


Figura 20. Colocación del catéter intratecal



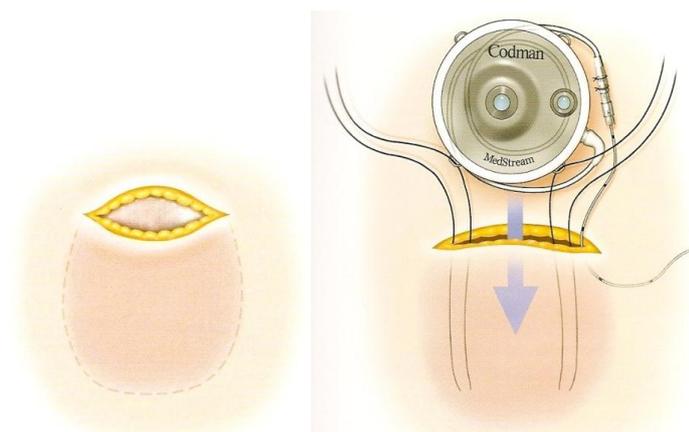
El sistema DPE no tenía ningún componente específico de fijación del catéter a la fascia de la musculatura lumbar, utilizándose solamente un punto de sutura de material no



reabsorbible. En cambio, los sistemas DTI contenían una pieza de fijación que envolvía, protegía y sujetaba el catéter, y que se unía a la fascia con sutura no reabsorbible. Este punto de anclaje era posicionado lo más próximo posible al punto donde el catéter entraba en la fascia, para prevenir su movilización y migración.

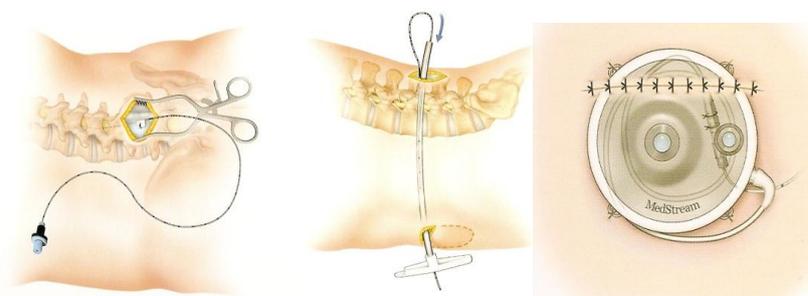
A continuación, se realizaba el bolsillo subcutáneo para alojar el reservorio del DPE o la bomba del DTI. Para el bolsillo del DPE se realizaba una incisión de 4-5 cm a nivel de la pared torácica anterior en la línea medio axilar, fijando el portal y un bucle de catéter con sutura no reabsorbible para minimizar la posibilidad de volteo o enrollamiento del catéter. La elección de la pared torácica anterior para el DPE se debe a que el portal tiene que ser puncionado verticalmente con una aguja atraumática, y la pared torácica sirve de tope, impidiendo que el portal se desplace. En el caso de DTI la bomba se posicionaba a nivel paraumbilical (figura 21), mediante una incisión de 10 cm de tamaño, a una profundidad de 1 a 3 cm de la superficie cutánea para facilitar la localización del puerto central durante las recargas. Se ponía especial cuidado en que el tamaño del bolsillo oscilara entre el 110 y el 120 % del volumen total de la bomba, ya que un bolsillo muy grande podría facilitar los movimientos de la bomba en su interior, la formación de seroma o incluso el volteo de la bomba, mientras que un bolsillo muy pequeño podía generar presión tisular, causando disconfort o en el peor de los casos erosión de los tejidos, necrosis y exposición del dispositivo.

Figura 21. Posicionamiento de la bomba de infusión a nivel de bolsillo abdominal



El catéter y la bomba se unían llevando el catéter desde la región dorsal a la ventral, a través de un túnel subcutáneo y realizando un bucle en el bolsillo paravertebral de al menos 2 - 3 cm con el catéter excedente y otro en el bolsillo de posicionamiento de la bomba/portal, para minimizar la repercusión que los movimientos pudieran tener sobre la parte de catéter que se dejaba a nivel intratecal (figura 22). Cuando fue necesario recortar excedente de catéter por ser este muy grande o sufrir algún cizallamiento en los extremos durante la inserción/tunelización, este excedente recortado era medido y registrado en la historia clínica del paciente. Tras fijar el portal o la bomba a la fascia superficial de la musculatura abdominal, se suturaban las incisiones por planos, y la piel se cerraba con agrafes quirúrgicos^{65,79}.

Figura 22. Tunelización del catéter, conexión a la bomba y alojamiento del bucle



Una vez cerradas las heridas ya se iniciaba la terapia, que en todos los pacientes comenzó con morfina intratecal a dosis variable en función de la dosis de morfina equipotente al opioide basal y rescates que consumía el paciente en el momento del implante, siguiendo la regla 300:1. En algunos casos, a criterio del facultativo responsable, se empezaba la terapia con una combinación de morfina más bupivacaína siguiendo la misma regla para el cálculo de la dosis inicial de morfina intratecal.

Todos los pacientes eran trasladados tras el procedimiento a la unidad de recuperación postanestésica, donde permanecían hasta comprobar que desaparecían los efectos de la sedación administrada, que no surgía ninguna complicación mecánica en el postoperatorio inmediato, y que el dolor postquirúrgico y su dolor basal estaban controlados. Una vez cumplidos estos requisitos eran trasladados a la sala de hospitalización ordinaria, donde se realizaba una radiografía de control de



posicionamiento de la punta del catéter, y los pacientes permanecían ingresados el tiempo que el facultativo responsable estimase oportuno.

Una vez que ya la terapia estaba actuando se realizaban los ajustes necesarios para lograr una disminución de la intensidad del dolor de al menos el 50% con respecto a la que experimentaba antes del implante. Durante el ingreso hospitalario únicamente se administraron opiáceos sistémicos, a modo de rescate, con cloruro mórfico intravenoso dosificado según las necesidades del paciente y a criterio del facultativo responsable.

El alta hospitalaria a domicilio se producía lo más precozmente posible. Se realizaban curas a días alternos en el centro de salud de referencia del paciente, y se programaba una primera visita postoperatoria en la unidad del dolor a los 3 - 4 días del alta hospitalaria, para revisión clínica y realizar los ajustes necesarios en la dosificación intratecal de fármaco.

3. 7. Tratamiento farmacológico intratecal

3. 7. 1. Morfina

Cuando se administra a nivel intratecal, la morfina realiza su efecto analgésico por acción sobre los receptores μ , tanto subtipos μ_1 como μ_2 . Estos receptores opioides se encuentran en gran densidad en múltiples regiones del organismo, especialmente en el cerebro a nivel de tálamo, hipotálamo, amígdala, núcleo caudado, putamen y algunas áreas corticales. A nivel espinal se localizan en gran cantidad en las terminaciones axonales de las neuronas de primer orden de la sustancia gelatinosa (láminas I y II de Rexed).

Únicamente el 40 - 50% de la dosis de morfina oral alcanza el SNC, porque sufre un gran fenómeno de primer paso hepático. El 60 % se metaboliza a morfina-3-glucuronido, que es un metabolito inactivo, y el 10 % a morfina-6-glucuronido, que mantiene afinidad por los receptores μ y también propiedades analgésicas. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 120 minutos y puede variar según características individuales como el sexo, peso y volumen de distribución. Aunque puede atravesar la barrera hematoencefálica, su baja liposolubilidad y capacidad de unión a proteínas hacen que este cruce sea muy dificultoso⁵⁹.



A pesar de su naturaleza hidrofílica, en los modelos animales se ha podido demostrar las limitaciones de la morfina en su distribución por el LCR. La concentración de morfina intratecal disminuye progresivamente por encima o por debajo del lugar de inyección, siendo de un 20 % a 5 cm del lugar de inyección y únicamente del 0.5 % a 10 cm. Aunque algunos autores señalan que la velocidad de infusión solo produce cambios muy discretos en la distribución en el LCR^{57,60}, también se ha encontrado una relación significativa entre la dosis diaria de morfina intratecal y su concentración en el LCR⁵⁹.

En estudios en animales se han objetivado las limitaciones del fármaco para distribuirse alrededor de la médula espinal, principalmente desde la región ventral a la dorsal, por lo que la colocación de un catéter en la región dorsal permitirá una distribución más eficaz de la morfina para que pueda actuar sobre los receptores opioides de la sustancia gelatinosa⁵⁹.

Cuando la morfina se utiliza por vía sistémica (oral, transdérmica o parenteral), la cantidad que atraviesa la barrera hematoencefálica es muy baja, por lo que la administración intratecal constituye una vía efectiva y de gran efecto analgésico. Entre los efectos adversos relacionados con la morfina intratecal destacan estreñimiento, náuseas, vómitos, sedación, prurito, retención urinaria, disforia, dependencia y depresión respiratoria. Pero uno de los aspectos que más preocupación generan al utilizar morfina en la terapia de infusión intratecal es su relación con la aparición de masas inflamatorias en la punta del catéter intratecal. Uno de los fines de utilizar otros fármacos, limitar las concentraciones y realizar combinaciones es intentar minimizar el riesgo de formación de estas masas⁸⁰.

En el panel PACC de 2007 y 2016 existe acuerdo en que la concentración máxima recomendada son 20 mg/ml y la dosis máxima diaria recomendada, 15 mg/día^{62,63}.

3. 7. 2. Bupivacaína

Es un anestésico local tipo amida, que actúa bloqueando los canales de sodio a nivel de las terminaciones nerviosas en el asta dorsal de la médula espinal, impidiendo la transmisión del impulso nervioso. Las fibras A δ y C, se bloquean con más facilidad que las fibras A β y A α , que son las responsables de los



síntomas neurológicos de entumecimiento y debilidad de los miembros inferiores. Los nervios autonómicos también se pueden bloquear con facilidad, incluso con dosis bajas de anestésicos locales^{48,64}.

La bupivacaína es un buen fármaco para manejar el dolor nociceptivo y el neuropático que no responden adecuadamente a los opioides. Aunque existen estudios en roedores que evidencian que una exposición continua a dosis altas de bupivacaína puede ser neurotóxica, bajas dosis parecen ser seguras y en los estudios clínicos no se ha demostrado que no lo sea⁶⁴. La concentración máxima recomendada en el panel PACC de 2007 era 40 mg/ml, y se redujo a 30 mg/ml en 2016. La dosis diaria máxima recomendada pasó de 30 mg/día de 2007 a 15 - 20 mg/día en 2016^{62,63}.

La combinación de un opioide y un anestésico local puede ser más efectiva que utilizar sólo un opioide. El anestésico local interfiere con la transducción de la señal GTP-mediada entre el receptor opioide y el canal de calcio, potenciando la inhibición del canal de calcio y dificultando la conducción del impulso nervioso. Con dosis de bupivacaína inferiores a 6 mg/día no aparecen efectos adversos, pero dosis más altas pueden provocar síntomas sensitivos, debilidad motora y bloqueo simpático con hipotensión y retención urinaria⁸¹.

3. 8. Revisiones y manejo de la terapia de infusión intratecal.

Una vez iniciada la terapia y estabilizadas las necesidades de medicación intratecal del paciente era necesario un seguimiento programado, que variaba según el tipo de dispositivo.

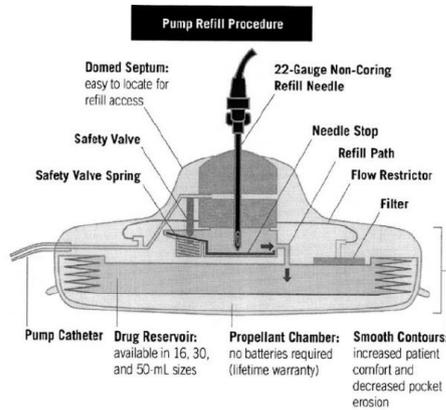
En el caso del DPE todos los pacientes, o sus familiares, eran citados en la Unidad del Dolor antes de que finalizase la medicación del infusor elastomérico para facilitarles su reemplazo. La aguja atraumática de gripper se sustituía una vez a la semana, aunque para dar mayor confortabilidad al paciente este periodo se podía alargar hasta dos semanas si no existía sospecha de un proceso infeccioso que pudiese guardar relación con el portal.

En los DTI las visitas podían espaciarse más, pero las recargas tenían que ser antes de 70 días tras el relleno en el caso de la bomba Archimedes (reservorio de 35 ml y flujo de 0.5 ml al día), y de 80 días en el caso de la bomba Tricumed (reservorio de 40 ml y flujo



de 0.5 ml al día). Para recargar la bomba era necesario puncionar el puerto central con una aguja atraumática de gripper de 22G (figura 23). Todos los pacientes recibían una cita para la recarga antes de que la medicación del reservorio de la bomba se agotase.

Figura 23. Punción de puerto de recarga de la bomba⁸²



La terapia se mantuvo hasta el fallecimiento de los pacientes, aunque en algunos pacientes fue necesaria una finalización anticipada, por diversos motivos que se recogieron y analizaron. También se recogió el entorno donde se produjo el fallecimiento, ya que muchos pacientes oncológicos valoraban la terapia de infusión intratecal como una posibilidad de tener el dolor controlado y poder estar en su hogar en los últimos días de vida.

3. 9. Variables del estudio y recogida de la información

Se establecieron cuatro puntos temporales para la recogida de datos, que incluyen desde antes de la colocación del dispositivo hasta que transcurren uno, tres y seis meses tras el implante. Se establecieron estos periodos de seguimiento de acuerdo con la mayoría de los estudios publicados acerca de la eficacia y la seguridad de las terapias de infusión espinal. Dadas las características de la enfermedad de base, muchos pacientes no pudieron llegar a completar los seis meses de seguimiento por sobrevenirles el fallecimiento antes de esta fecha. Aun así, se utilizó toda la información disponible sobre ellos y se centró el eje del estudio en el primer mes. Esta circunstancia es común



en la mayoría de los trabajos publicados, y en pacientes con una patología oncológica tan avanzada se ha establecido el primer mes como un buen punto de medición de resultados⁷⁶. Algunos pacientes tuvieron un fallecimiento posterior a esta fecha, en ellos se recogió información de la última valoración previa al fallecimiento, pero no se pudieron analizar ni contrastar datos por ser un grupo extremadamente pequeño.

Dadas las particularidades asistenciales hospitalarias, las fechas en las que se realizaban las revisiones médicas en la Unidad del Dolor pueden no coincidir exactamente con los puntos temporales marcados, por lo que se establecieron criterios de flexibilidad. En lo que respecta al primer mes tras el implante, se recogieron los datos de la consulta más próxima, siempre que no superase un margen previo o posterior de una semana. Para las revisiones del tercer y sexto mes tras el implante, este margen se aumentaba hasta 2 semanas.

Las variables recogidas en el estudio fueron:

- Tipo de dispositivo implantado
- Fecha de consulta en la cual se realizó la indicación de la necesidad de implante de dispositivo de infusión intratecal al paciente.
- Facultativo de la unidad del dolor que realizó la indicación
- Fecha de cirugía de implante
- Variables demográficas y antropométricas (tabla 8)

Tabla 8. *Variables demográficas y antropométricas antes del implante*

Sexo
Fecha de nacimiento
Edad
Peso (kilogramos)
Altura (metros)
Índice de masa corporal



- Variables relacionadas con la patología dolorosa oncológica (tabla 9)

Tabla 9. *Enfermedad oncológica dolorosa*

Diagnóstico oncológico del cuadro álgico
Presencia de metástasis y metástasis óseas
Localización anatómica del dolor
Tipo fisiopatológico de dolor
Puntuación EVA previo al implante
Tipo opioide para tratamiento dolor basal previo al implante
Dosis opioide basal equipotente con morfina previo al implante
Número de fármacos opioides utilizados antes del implante
Motivo para indicar la terapia de infusión intratecal
Efectos adversos de la terapia opioide antes de la terapia de infusión intratecal
Número de fármacos opioides que provocaban efectos adversos
Estrategia terapéutica para los efectos adversos
Presencia de dolor episódico antes del implante
Número de episodios diarios de dolor episódico en los 7 días anteriores al implante
Fármaco para tratamiento del dolor episódico antes del implante
Dolor nocturno
Puntuación de la escala de Karnofsky antes del implante
Tiempo estimado de supervivencia

- Variables relacionadas con el inicio de la terapia (tabla 10)

Tabla 10. *Inicio de la terapia de infusión intratecal*

Dosis morfina intratecal diaria inicial
Combinación morfina + bupivacaína al inicio
Motivo de inicio de la terapia de infusión intratecal con combinación morfina + bupivacaína
Número de ajustes iniciales de dosificación intratecal para lograr control del dolor

- Variables relacionadas con el control del dolor medidas tras el implante, registradas en las visitas de revisión correspondientes a los meses 1, 3 y 6 (tabla 11).

Tabla 11. *Control del dolor*

EVA medio en los 7 días anteriores a la visita
--



Situación algica
Dolor nocturno
Presencia y número de episodios de dolor episódico
Tipo de rescate para el dolor episódico

- Variables relacionadas con la situación funcional, el estado del paciente y la satisfacción con la terapia en el primer mes tras el implante:
 - Funcionalidad tras el implante, referida a la capacidad del paciente para hacer frente a las actividades de su vida diaria
 - Escala de impresión de mejoría global del paciente (IGP)
 - Escala de impresión de mejoría global del clínico (IGC)
- Variables relacionadas con los recursos sanitarios necesarios para el implante del dispositivo de terapia de infusión intratecal (tabla 12)

Tabla 12. *Recursos necesarios para el implante del dispositivo*

Duración de la cirugía
Tipo de anestesia utilizada
Nivel metamérico de posicionamiento de la punta del catéter intratecal
Tiempo de estancia en la Unidad de recuperación postanestésica
Necesidades de analgésicos sistémicos en las primeras 24 horas postoperatorias
Número de cirugías necesarias para el adecuado funcionamiento del dispositivo
Días transcurridos desde la cirugía hasta que el paciente percibe mejoría
Estancia hospitalaria
Causas que provocan alargamiento de la estancia hospitalaria

- Variables relacionadas con las necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia (tabla 13)

Tabla 13. *Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia*

Necesidades farmacológicas intratecales	Necesidad de añadir un segundo fármaco a la medicación intratecal
	Fármaco añadido a la medicación intratecal
	Número de ajustes de la medicación intratecal antes de decidir añadir el segundo fármaco
	Motivo para añadir el segundo fármaco a la medicación intratecal
	Dosis morfina intratecal diaria en los meses 1, 3 y 6



	Dosis de bupivacaína intratecal diaria en los meses 1, 3 y 6
Necesidades de asistencia sanitaria	Número de visitas programadas y no programadas a la unidad de dolor
	Número de visitas a urgencias por dolor
	Necesidad y número de ingresos hospitalarios por dolor tras el implante

- Variables relacionadas con el fin de seguimiento, incluyendo la finalización precoz por cualquier causa (tabla 14):

Tabla 14. Finalización de la terapia intratecal

Finalización previa al fallecimiento del paciente, y causa
Días totales de terapia en cada paciente
Número de ajustes globales de la medicación intratecal
Dosis final de morfina (y de bupivacaína si estaba asociada)
Necesidad de sedación paliativa al final de la vida
Tiempo total de sedación paliativa hasta el fallecimiento
Lugar de fallecimiento del paciente (hospital o domicilio)

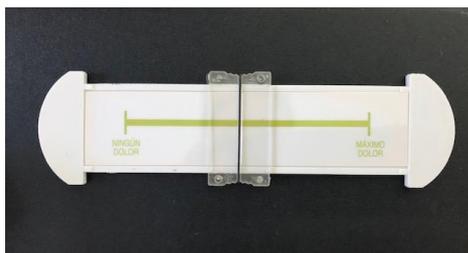
3. 10. Instrumentos de medida utilizados para la evaluación del dolor

3. 10. 1. Escala visual analógica (EVA)

Es la escala estandarizada unidimensional de medición de la intensidad del dolor más extendida y utilizada. Consiste en una línea recta de 10 centímetros limitada por ambos lados, que representan toda la intensidad del dolor que se puede experimentar. Se solicita al paciente que, entre esos extremos, dibuje el punto donde se encuentra su dolor, y tras medirlo se obtiene una cifra en centímetros que indica la intensidad del dolor. Esta escala está bien validada para la población oncológica, y a menudo se considera una escala ideal por su carácter continuo y ser más independiente del lenguaje que las otras escalas verbales unidimensionales. El uso de dispositivos como plantillas que muestran la línea continua con una muesca que se desplaza entre los dos extremos (figura 24) puede ser muy útil y tan válido como el esquema clásico con la línea de 10 centímetros acotada en papel⁸³.



Figura 24. Dispositivo de medición de escala EVA



3. 10. 2. Escala de Karnofsky.

Es la escala más utilizada actualmente para cuantificar la situación funcional de los pacientes oncológicos (tabla 15). Sus valores oscilan entre 0 y 100, y tiene muy buena correlación con el pronóstico vital del paciente. Consiste en asignarle al paciente el ítem que mejor se relacione con su funcionalidad⁸⁴.

Tabla 15. Escala de Karnofsky

SITUACIÓN	PUNTUACIÓN
Normal, sin quejas, pero con signos y síntomas leve de enfermedad	100
Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad	90
Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad	80
Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo	70
Requiere atención ocasional, peor puede cuidar de sí mismo	60
Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día	50
Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día	40
Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo	30
Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo	20
Moribundo	10
Fallecido	0



3. 10. 3. Cuestionario subjetivo de funcionalidad del paciente tras la terapia de infusión intratecal

Sencillo cuestionario subjetivo que refleja la capacidad del paciente para enfrentarse a las actividades de su vida diaria, utilizando los ítems: “mayor funcionalidad”, “igual funcionalidad”, “menor funcionalidad”, “encamado”, “moribundo” o “fallecido”.

3. 10. 4. Escala de impresión de mejoría global del paciente

Mide el grado de satisfacción de un paciente al que se le ha aplicado una terapia, al seleccionar el ítem que mejor representa el cambio experimentado: “muchísimo mejor”, “mucho mejor”, “un poco mejor”, “ningún cambio”, “un poco peor”, “mucho peor” o “muchísimo peor”.

3. 10. 5. Escala de impresión de mejoría global del clínico

Escala que mide el grado de satisfacción que experimenta el médico tras aplicarle una terapia a un paciente. El facultativo puede elegir entre los ítems: “mucho mejor”, “mejor”, “ningún cambio”, “peor” o “mucho peor”.

3. 11. Fuentes de información

Observación directa de los pacientes durante la anamnesis y la exploración física en las sucesivas consultas y revisiones realizadas en la unidad del dolor, y recogidas en la historia clínica del paciente y archivos de la unidad.

Registros y documentos presentes en la historia clínica de los pacientes estudiados, incluyendo valoraciones por la Unidad de Cuidados Paliativos - Hospitalización domiciliaria o por otras unidades clínicas que intervienen en el manejo del paciente durante el periodo de tratamiento.



Utilización de los cuestionarios e instrumentos de medida.

Entrevistas telefónicas con familiares de los pacientes, cuando fue necesario aclarar algún dato clínico.

3. 12. Método estadístico

El análisis estadístico se efectuó mediante la aplicación informática: IBM-SPSS Statistics versión 25⁸⁵.

Se utilizaron distintas técnicas y test estadísticos en función del tipo de variable y del objetivo. La descriptiva de variables cualitativas se realizó con tablas de frecuencias y porcentajes. Para el cruce de dos de estas variables se usaron tablas de contingencia. Las variables de tipo cuantitativo se exploraron con el objetivo principal de verificar su ajuste, o no, a la campana normal de Gauss. Para esta exploración se emplearon: (a) gráficos Q-Q normal, (b) índices de asimetría y curtosis, y (c) el Test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste a la normalidad, donde solo un desvío muy grave ($p < 0.01$) nos haría considerar que la variable no se distribuye normalmente. Se utilizó el gráfico de caja (box plot) para determinar la existencia o no de algún valor atípico debido a su lejanía con respecto a los demás de la muestra (los denominados outlier de tipo farout). Estas variables cuantitativas fueron descritas mediante las herramientas habituales (a) de centralidad: media y mediana; y (b) de variabilidad: rango observado, desviación estándar y amplitud intercuartil y percentiles 75 y 25.

Se utilizó el test Chi-cuadrado de independencia para el cruce entre dos variables categóricas, que es un test para determinar la existencia/ausencia de relación entre este tipo de variables, y que permite inferir la existencia de diferencias significativas en la variable de respuesta entre las categorías del factor utilizando los valores de los residuos estandarizados corregidos. Se empleó la variante del test de Fisher cuando las condiciones de los datos lo precisaban.

Para el contraste entre medias de grupos independientes entre sí se emplearon los test de Student y Anova de 1 factor, cuando las variables fueron normales y sus respectivas alternativas no-paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) cuando no se distribuyeron normalmente.



Se calculó el tamaño del efecto para expresar la magnitud de las diferencias entre unos y otros grupos. Este tamaño del efecto se expresó en R^2 (escala 0-1) para poder ser comparado entre distintos tipos de datos en las variables y entre distintos tipos de test estadísticos. Cuando se compararon medias, R^2 se calculó desde el valor “d” de Cohen. Cuando las variables fueron categóricas, R^2 se calculó desde el coeficiente V de Cramer, similar al de Pearson pero específico para este tipo de datos. Y se consideró un tamaño del efecto pequeño cuando R^2 era menor al 4 %, moderado entre el 4 y 12.5 %, grande entre 12.6 y 26.5 % y muy grande cuando era superior a 26.5 %.

Se emplearon los test no-paramétricos de Friedman para contrastar los valores promedio de variables cuantitativas medidas en la misma muestra de sujetos que no se distribuían según la normalidad estadística, con el objetivo de comprobar la significación de la diferencia entre ellas.

Se utilizó el test Student MR para contrastar la significación de la diferencia entre 2 medias en medidas repetidas de variables que sí se distribuyeron normalmente.

Se establecieron modelos de regresión logística, univariantes y multivariantes, para la predicción de las variables de respuesta fundamentales de esta investigación. La significación de los modelos se comprobó con el test Ómnibus y el ajuste con el test de Hosmer-Lameshow. Los modelos multivariantes se construyeron con el método paso a paso hacia atrás con Wald, y se testaron posteriormente con el método de introducción directa. Todas las OR se acompañaron de su correspondiente intervalo de confianza al 95 %.

En todas estas pruebas estadísticas inferenciales se considera significación cuando $p < 0.05$ (5 % habitual), muy significativo cuando $p < 0.01$ (1 %) y alta significación cuando $p < 0.001$ (0.1 %). En los modelos multivariantes, se tuvo en consideración la norma habitual de incluir a los factores tendentes a la significación ($p < 0.20$).

En los modelos predictivos uni - multivariantes, se considera eficacia predictiva pequeña cuando es menor del 5 %, moderada cuando oscila entre 5 – 12 %, elevada entre 12 – 25 % y muy elevada cuando es superior al 25 %^{86, 87}.

3. 13. Búsqueda bibliográfica



Para llevar a cabo el presente trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos electrónica Medline a través del buscador de interfaz Pubmed con las palabras clave “cáncer pain” OR “malignant pain” AND “intrathecal infusion”, restringiendo la búsqueda artículos en inglés, español o alemán y sin acotar la temporalidad de publicación. Se obtuvo un total de 45 artículos, de los cuales 19 eran revisiones, y uno era un metanálisis. De estas 19 revisiones, en 4 no se contemplaba el dolor oncológico y por lo tanto fueron excluidas. El resto eran estudios clínicos observacionales tanto prospectivos como retrospectivos en los que se estudiaba la terapia de infusión intratecal para el tratamiento del dolor oncológico desde diferentes puntos de vista. La información obtenida de la lectura y análisis minucioso de los mismos, así como los conocimientos bibliográficos previos acerca de la terapia, fueron el punto de partida para el diseño del presente estudio.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



4. RESULTADOS

4. 1. Descripción de la muestra.

En el presente estudio se incluyeron los 132 pacientes de la Unidad del Dolor del Hospital Virgen Macarena de Sevilla a los que se había implantado, entre junio de 2009 y agosto de 2017, un dispositivo para terapia de infusión intratecal de flujo fijo para el tratamiento de dolor oncológico moderado o severo. En 60 casos se trataba de un dispositivo parcialmente externalizado y en 72 de un dispositivo totalmente implantado.

4. 1. 1. Características de la muestra.

Las características físicas y antropométricas de los pacientes se encuentran detalladas en la tabla 16. Aunque se detecta una mayor presencia de hombres frente a mujeres, particularmente en el grupo DTI, las diferencias no alcanzan significación estadística.

Las edad está comprendida entre los 23 y los 87 años, con una media de 60.4 ± 11.2 años, y los valores del IMC oscilan en el rango de 16.5 a 41.8 Kg/m². No existen diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta a edad, peso, estatura ni índice de masa corporal. Aunque se aprecia una mayor presencia de obesos tipos II y III en el grupo DPE, estas diferencias no llegan a la significación estadística.

Tabla 16. Características físicas y antropométricas

	Total n = 132	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 60	DTI n = 72	Valor	p
EDAD				t=0.74 ^{NS}	0.460
Media ± DE	60.4 ± 11.2	61.2 ± 10.6	59.8 ± 11.8		
Rango	23 - 87	36 - 84	23 - 87		
SEXO				Chi ² =2.25 ^{NS}	0.133
Hombre	86 (65.2 %)	35 (58.3 %)	51 (70.8 %)		
Mujer	46 (34.8 %)	25 (41.7 %)	21 (29.2 %)		
PESO (Kg)				t=0.19 ^{NS}	0.852
Media ± DE	73.4 ± 14.9	73.7 ± 16.7	73.2 ± 13.8		
Rango	45 - 120	50 - 120	45 - 116		
ALTURA (m)				t=0.14 ^{NS}	0.891



IMC	Media ± DE	1.67 ± 0.09	1.67 ± 0.07	1.67 ± 0.09	
	Rango	1.47 - 1.88	1.49 - 1.80	1.47 - 1.88	
	Media ± DE	26.4 ± 5.2	26.5 ± 6.2	26.3 ± 4.2	t=0.22 ^{NS} 0.829
	Rango	16.5 - 41.8	16.5 - 41.8	20.1 - 38.7	
	Bajo peso	2 (1.8 %)	2 (4.2 %)	- (0.0 %)	Chi ² =9.15 ^{NS} 0.103
	Normopeso	51 (46.4 %)	22 (45.8 %)	29 (46.8 %)	
	Sobrepeso	29 (26.4 %)	11 (22.9 %)	18 (29.0 %)	
	Obesidad tipo I	21 (19.1 %)	7 (14.6 %)	14 (22.6 %)	
	Obesidad tipo II	5 (4.5 %)	4 (8.3 %)	1 (1.6 %)	
	Obesidad tipo III	2 (1.8 %)	2 (4.2 %)	- (0.0 %)	

NS: No significativo. DE: Desviación estándar. DPE: Dispositivo parcialmente externalizado. DTI: Dispositivo totalmente implantable. Kg: Kilogramos. m: Metros

4. 1. 2. Variables clínicas

La neoplasia más frecuente fue el cáncer de pulmón (28.0 %), seguido de los originados en colon, páncreas, próstata, vejiga y mama (18.9 %, 9.8 %, 9.1 %, 7.6 % y 5.3 %, respectivamente). La presencia de metástasis, y particularmente las localizadas a nivel óseo, es uno de los factores que más influye en el desarrollo de dolor oncológico, y se encontraron en un alto porcentaje de nuestros pacientes (94.6 % y 63.6 %, respectivamente). No se han encontrado diferencias que alcancen la significación estadística al comparar los grupos DPE y DTI (tabla 17).

Tabla 17. Patología oncológica que provoca el dolor

VARIABLE	Muestra total n = 132	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 60	DTI n = 72	Valor	p
PATOLOGÍA ONCOLÓGICA				Chi ² =22.10 ^{NS}	0.279
<i>Pulmón</i>	37 (28.0 %)	16 (26.7 %)	21 (29.2 %)		
<i>Colon</i>	25 (18.9 %)	12 (20.0 %)	13 (18.1 %)		
<i>Páncreas</i>	13 (9.8 %)	7 (11.7 %)	6 (8.3 %)		
<i>Próstata</i>	12 (9.1 %)	5 (8.3 %)	7 (9.7 %)		
<i>Vejiga</i>	10 (7.6 %)	3 (5.0 %)	7 (9.7 %)		
<i>Mama</i>	7 (5.3 %)	2 (3.3 %)	5 (6.9 %)		
<i>Cavum</i>	4 (3.0 %)	- (0.0 %)	4 (5.6 %)		
<i>Renal</i>	4 (3.0 %)	2 (3.3 %)	2 (2.8 %)		
<i>Gástrico</i>	4 (3.0 %)	3 (5.0 %)	1 (1.4 %)		
<i>Cérvix</i>	3 (2.3 %)	- (0.0 %)	3 (4.2 %)		
<i>Esófago</i>	2 (1.5 %)	2 (3.3 %)	- (0.0 %)		
<i>Ovario</i>	2 (1.5 %)	1 (1.7 %)	1 (1.4 %)		



<i>Linfoma / Leucemia</i>	2 (1.5 %)	2 (3.3 %)	- (0.0 %)		
<i>Colangiocarcinoma</i>	1 (0.8 %)	- (0.0 %)	1 (1.4 %)		
<i>Mieloma múltiple</i>	1 (0.8 %)	- (0.0 %)	1 (1.4 %)		
<i>Pene</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	- (0.0 %)		
<i>Vulva</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	- (0.0 %)		
<i>Angiomiosarcoma</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	- (0.0 %)		
<i>Suprarrenal</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	- (0.0 %)		
<i>Duodenal</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	- (0.0 %)		
METÁSTASIS	123 (94.6 %)	57 (96.6 %)	66 (93.0 %)	Chi ² =0.84 ^{NS}	0.358
METÁSTASIS ÓSEAS	84 (63.6 %)	37 (61.7 %)	47 (67.1 %)	Chi ² =0.42 ^{NS}	0.515

NS = No significativo

La tabla 18 muestra las características del dolor en cuanto a localización, características fisiopatológicas, los fármacos utilizados para el tratamiento del dolor basal y los utilizados para el rescate del dolor episódico. La intensidad media del dolor basal previo al inicio de la terapia, medida con la escala EVA, fue de 7.79 ± 1.64 puntos, con un rango de 4 a 10. En la mayoría de los pacientes el dolor era de tipo mixto (63.6 %) y estaba localizado a nivel lumbar y en miembros inferiores (18.2 %). El 50.0 % de los pacientes presentaban dolor nocturno y un porcentaje muy elevado (90.1 %) referían dolor episódico, que se trataba principalmente con morfina o fentanilo por vía oral (42.1 % y 26.4 %, respectivamente).

No encontramos diferencias significativas entre los grupos DPE y DTI en ninguna de las características del dolor anteriormente mencionadas ni en los fármacos utilizados. En lo que respecta a los episodios de dolor episódico existía una tendencia, aunque no significativa, a un mayor número de episodios en el grupo DPE (5.19 ± 2.65 vs 4.37 ± 2.03).

Tabla 18: Características del dolor y fármacos de rescate

VARIABLE	Muestra total n = 132	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 60	DTI n = 72	Valor	p valor
LOCALIZACIÓN DEL DOLOR				Chi ² =13.83 ^{NS}	0.611
<i>Lumbar y miembros inferiores</i>	24 (18.2 %)	13 (21.7 %)	11 (15.3 %)		
<i>Óseo generalizado</i>	18 (13.6 %)	9 (15.0 %)	9 (12.5 %)		
<i>Abdominal</i>	14 (10.6 %)	7 (11.7 %)	7 (9.7 %)		
<i>Pélvico</i>	12 (9.1 %)	4 (6.7 %)	8 (11.1 %)		
<i>Tórax</i>	10 (7.6 %)	7 (11.7 %)	3 (4.2 %)		
<i>Lumbar y abdominal</i>	9 (6.8 %)	4 (6.7 %)	5 (6.9 %)		
<i>Pelvis y Miembros inferiores</i>	8 (6.1 %)	3 (5.0 %)	5 (6.9 %)		
<i>Cervical – Dorsal alto</i>	7 (5.3 %)	2 (3.3 %)	5 (6.9 %)		
<i>Supraescapular – Miembros superiores</i>	7 (5.3 %)	3 (5.0 %)	4 (5.6 %)		



<i>Subcostal – Dorsal bajo</i>	6 (4.5 %)	1 (1.7 %)	5 (6.9 %)		
<i>Miembros inferiores</i>	6 (4.5 %)	3 (5.0 %)	3 (4.2 %)		
<i>Epigástrico</i>	4 (3.0 %)	2 (3.3 %)	2 (2.8 %)		
<i>Cefálico</i>	3 (2.3 %)	-	3 (4.2 %)		
<i>Sacro</i>	1 (0.8 %)	-	1 (1.4 %)		
<i>Facial</i>	1 (0.8 %)	-	1 (1.4 %)		
<i>Lumbar exclusivo</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	-		
<i>Miembros superiores</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	-		
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR				Chi ² =4.17 ^{NS}	0.383
<i>Mixto de predominio neuropático</i>	47 (63.6 %)	19 (32.2 %)	28 (38.9 %)		
<i>Mixto de predominio nociceptivo</i>	37 (28.2 %)	21 (35.6 %)	16 (22.2 %)		
<i>Somático puro</i>	31 (23.7 %)	11 (18.6 %)	20 (27.8 %)		
<i>Visceral puro</i>	13 (9.9 %)	6 (10.2 %)	7 (9.7 %)		
<i>Neuropático puro</i>	3 (2.3 %)	2 (3.4 %)	1 (1.4 %)		
EVA – intensidad del dolor				U=0.59 ^{NS}	0.558
<i>Media ± DE</i>	7.79 ± 1.64	7.82 ± 1.78	7.76 ± 1.53		
<i>Rango</i>	4 - 10	4 - 10	5 - 10		
PRESENCIA DE DOLOR EPISÓDICO	118 (90.1 %)	55 (91.7 %)	63 (88.7 %)	Chi ² =0.31 ^{NS}	0.576
<i>Nº de episodios</i>	Media ± DE	4.76 ± 2.37	5.19 ± 2.65	4.37 ± 2.03	U=1.54 ^{NS} 0.125
<i>Rango</i>	1 - 12	1 - 12	1 - 10		
FÁRMACO DOLOR BASAL				Chi ² =4.45 ^{NS}	0.50
<i>Fentanilo TTS</i>	58 (43.9 %)	25 (41.7 %)	33 (45.8%)		
<i>Oxicodona</i>	46 (34.8 %)	18 (30 %)	28 (38.9 %)		
<i>Morfina VO</i>	18 (13.6 %)	10 (16.7 %)	8 (11.1 %)		
<i>Hidromorfona VO</i>	6 (4.5 %)	4 (6.7 %)	2 (2.8 %)		
<i>Tramadol VO</i>	1 (0.8 %)	1 (1.7 %)	-		
<i>No opioide</i>	3 (2.3 %)	2 (3.3 %)	1 (1.4 %)		
FÁRMACO DE RESCATE				Chi ² =4.54 ^{NS}	0.474
<i>Morfina oral</i>	51 (42.1 %)	19 (35.2 %)	32 (47.8 %)		
<i>Fentanilo oral</i>	32 (26.4 %)	18 (33.3 %)	14 (20.9 %)		
<i>Oxicodona</i>	17 (14.0 %)	7 (13.0 %)	10 (14.9 %)		
<i>Morfina intravenosa</i>	10 (8.3 %)	6 (11.1 %)	4 (6.0 %)		
<i>Fentanilo nasal</i>	7 (5.8 %)	3 (5.6 %)	4 (6.0 %)		
<i>Analgésicos no opioides</i>	4 (3.3 %)	1 (1.9 %)	3 (4.5 %)		

NS: NO significativo. EF: Exacto de Fisher. EVA: Escala visual analógica. TTS: Transdérmico. VO: vía oral. IV: vía intravenosa.

Antes de indicar la terapia de infusión espinal, en el 97.5 % de los pacientes se intentó el tratamiento con opioides sistémicos (tabla 19), con una dosis media equipotente a morfina de 257.83 ± 168.43 mg, y sin que la cantidad administrada tenga influencia significativa en la decisión de implantar un tipo u otro de dispositivo. En el 78.0 % de los pacientes se indicó la terapia de infusión intratecal por falta de eficacia del tratamiento analgésico sistémico previo. Esta tasa es superior dentro del grupo DTI (85.5 % vs 69.0 %) siendo la diferencia observada estadísticamente significativa (p = 0.034). Solo en un 21.3% se implantó porque el tratamiento sistémico además de tener



una eficacia insuficiente provocaba efectos adversos, siendo esta situación más frecuente en el grupo DPE (31.0 vs 13.0 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.034$). En el 46.3 % de los pacientes antes de indicar la terapia de infusión intratecal se realizó rotación con diferentes tipos de opioides, sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.248$).

Tabla 19: Indicación de terapia de infusión intratecal

VARIABLE	Muestra total n = 127	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 58	DTI n = 69	Valor	p valor
MOTIVO PRINCIPAL PARA TIT				Chi ² =6.74*	0.034
Falta de eficacia	99 (78.0 %)	40 (69.0 %)	59 (85.5 %)		
Efectos adversos + falta eficacia	27 (21.3 %)	18 (31.0 %)	9 (13.0 %)		
EFFECTOS ADVERSOS				Chi ² =13.68**	0.008
Estreñimiento	17 (13.4 %)	10 (17.2 %)	7 (10.1 %)		
Trastornos cognitivos	6 (4.7 %)	6 (10.3 %)	-		
Náuseas / Vómitos	2 (1.6 %)	-	2 (2.9 %)		
Trastornos cognitivos + NV	2 (1.6 %)	2 (3.4 %)	-		
No tuvo	100 (78.7 %)	40 (69.0 %)	60 (85.5 %)		
NUMERO OPIOIDES SISTÉMICOS INTENTADOS ANTES DE TIT				Chi ² =5.41 ^{NS}	0.248
No se intentó	3 (2.5 %)	1 (1.9 %)	2 (3.0 %)		
1	62 (51.2 %)	26 (48.1 %)	36 (53.7 %)		
2	45 (37.2 %)	24 (44.4 %)	21 (31.3 %)		
3	10 (8.3 %)	2 (3.7 %)	8 (11.9 %)		
4	1 (0.8 %)	1 (1.9 %)	-		
NÚMERO OPIOIDES SISTÉMICOS QUE PROVOCAN EFECTOS ADVERSOS	n = 22	n = 16	n = 6	Chi ² =0.08 ^{NS}	0.963
1	11 (50.0 %)	8 (50.0 %)	3 (50.0 %)		
2	8 (36.4 %)	6 (37.5 %)	2 (33.3 %)		
3	3 (13.6 %)	2 (12.5 %)	1 (16.7 %)		
DOSIS FÁRMACOS OPIOIDES (mg)				U=0.83 ^{NS}	0.409
Media ± DE	257.8 ± 168.4	234.8 ± 129.6	276.6 ± 193.3		
Rango	35 - 1320	40 - 780	35 - 1320		

*: Significativo. **: Altamente significativo. TIT: Terapia infusión intratecal. NV: Náuseas y vómitos.

Tanto la indicación de terapia de infusión intratecal como el tipo de dispositivo a implantar fue una decisión individual del médico responsable del paciente, en función de criterios clínicos y de la estimación de supervivencia realizada en la consulta. Dicha estimación difiere de forma altamente significativa entre las cohortes ($p < 0.001$), siendo lógicamente menor en el grupo DPE que en el DTI. La puntuación media en la escala de Karnofsky previa al implante del dispositivo de infusión intratecal fue de



53.62 ± 17.71, con un valor también significativamente mayor en el grupo DTI (tabla 20).

Tabla 20: Aspectos relacionados con la indicación de la terapia intratecal

VARIABLE	Muestra total n = 121	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 56	DTI n = 65	Valor	p valor
MÉDICO				Chi ² =12.98 ^{NS}	0.113
A	24 (19.8 %)	11 (19.6 %)	13 (20.0 %)		
B	5 (4.1 %)	1 (1.8 %)	4 (6.2 %)		
C	6 (5.0 %)	3 (5.4 %)	3 (4.6 %)		
D	23 (19.0 %)	12 (21.4 %)	11 (16.9 %)		
E	18 (14.9 %)	12 (21.4 %)	6 (9.2 %)		
F	24 (19.8 %)	5 (8.9 %)	19 (29.2 %)		
G	10 (8.3 %)	6 (10.7 %)	4 (6.2 %)		
H	10 (8.3 %)	5 (8.9 %)	5 (7.7 %)		
I	1 (0.8 %)	1 (1.8 %)	-		
ESTIMACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA	n = 114	n = 52	n = 62	Chi ² =52.18**	0.000
< 1 mes	10 (8.8 %)	10 (19.2 %)	-		
1 – 3 meses	24 (21.1 %)	21 (40.4 %)	3 (4.8 %)		
3 – 6 meses	33 (28.9 %)	16 (30.8 %)	17 (27.4 %)		
> 6 meses	47 (41.2 %)	5 (9.6 %)	42 (67.7 %)		
ESCALA KARNOFSKY	n = 109	n = 45	n = 64	t=6.67**	0.000
Media ± DE	53.62 ± 17.72	42.22 ± 14.75	61.63 ± 15.09		
Rango	20 - 90	20 - 70	30 - 90		

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo.

4. 2. Comparación entre grupos.

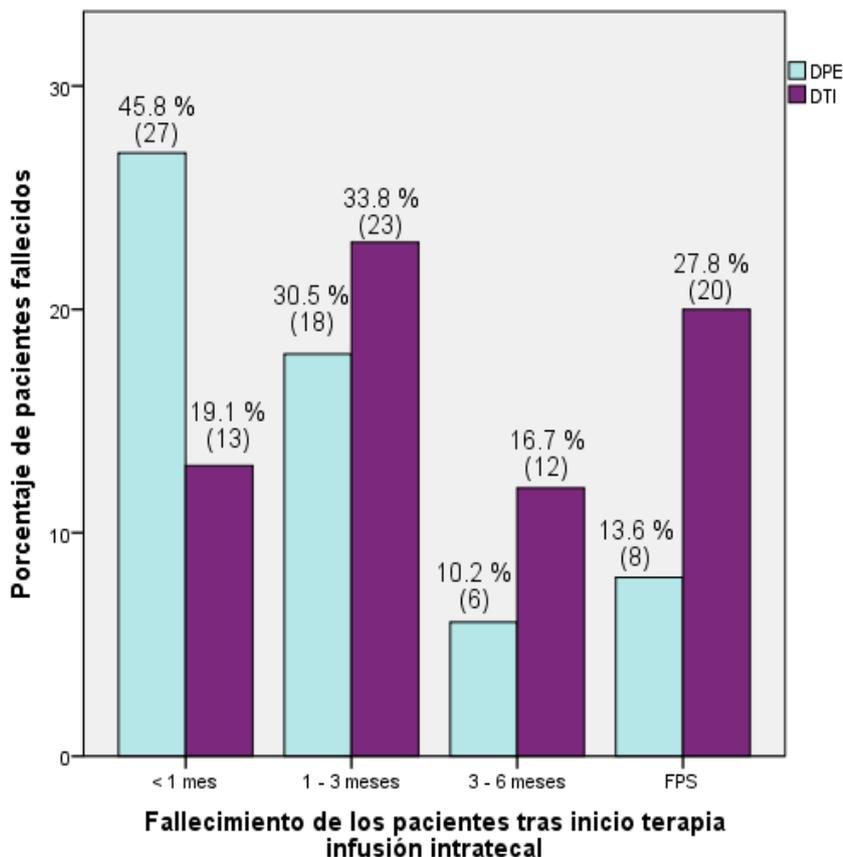
Se realiza el análisis estadístico destinado a responder a nuestro objetivo principal, que es determinar diferencias en las variables que podemos denominar “de resultado”, motivadas por la utilización de uno u otro sistema (DPE o DTI). En los resultados con significación estadística, además del test de contraste que nos la indica, se ha estimado el tamaño del efecto como una forma de cuantificar la magnitud de la diferencia entre grupos. Este tamaño del efecto se ha expresado mediante el estadístico R² (escala 0-1, interpretable como proporción/porcentaje) dada su mayor generalidad a todo tipo de test y a cualquier forma de medida de las variables.

La diferente supervivencia de los pacientes hace que no todos puedan aportar información en las distintas etapas de recogida de datos. En la figura 25 se recoge el



porcentaje de pacientes que fallece en cada momento durante el seguimiento, y en la tabla 21 el porcentaje de pacientes vivos en cada uno de los momentos temporales del estudio. A los 6 meses tras el implante, que es el final del periodo de seguimiento de nuestro estudio, únicamente permanecían con vida el 12.5 % de los pacientes del grupo DPE y el 33.3 % del DTI.

Figura 25. Fallecimiento de los pacientes tras el inicio de la terapia



FPS: Fallecimiento tras periodo de seguimiento

Tabla 21: Porcentaje de supervivencia durante la terapia intratecal

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Pacientes vivos	(n=127)	(n=59)	(n=68)	Chi ² =12.07**	0.007
Mes 1	72.4 % (92)	55.0 % (33)	81.9 % (59)		
Mes 3	40.1 % (51)	25.0 % (15)	50.0 % (36)		
Mes 6	25.9 % (33)	12.5 % (9)	33.3 % (24)		

** : Altamente significativo.



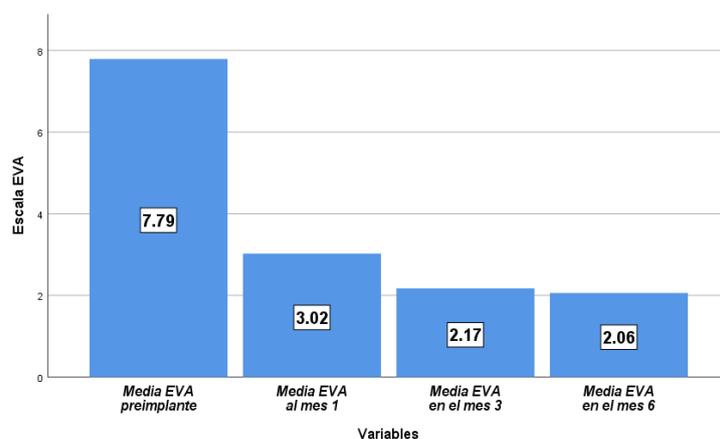
4. 2. 1. Grado de control del dolor

El grado de control del dolor una vez iniciada la terapia se valoró en tres puntos temporales tras el implante (meses 1, 3 y 6), mediante la intensidad del dolor y la presencia de dolor nocturno y dolor episódico. Adicionalmente se registró en todos los pacientes la última intensidad del dolor descrita en la historia clínica, incluyendo tanto los pacientes que fallecían antes de los 6 meses como los que presentaban una supervivencia mayor. Los resultados se compararon con la situación previa al implante del dispositivo.

4. 2. 1. 1. Intensidad del dolor

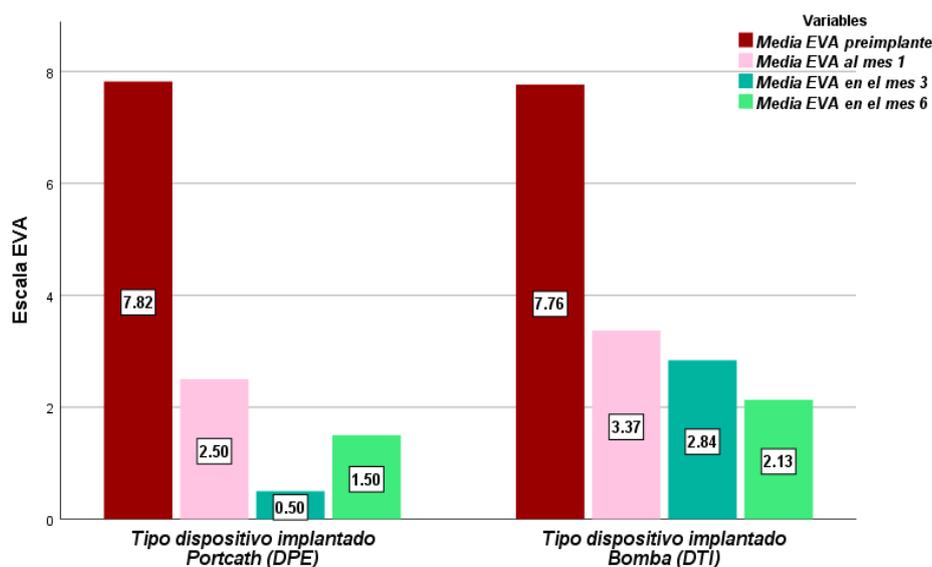
La evolución de la intensidad del dolor mediante la escala EVA muestra un marcado descenso entre las puntuaciones previas y posteriores a la terapia de infusión intratecal (figura 26).

Figura 26: Evolución de puntuación EVA



En el grupo DTI el descenso es progresivo y mantenido con el paso de los meses, mientras que en el grupo DPE la evolución presenta forma de U, con un pequeño repunte en el mes 6 (figura 27).

Figura 27: Evolución de puntuación EVA por grupos



Al comparar los valores de EVA antes del implante (7.79 ± 1.64) con los del mes 1 (3.02 ± 2.44), observamos un descenso global de 4.75 ± 3.03 puntos, lo que supone una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$) tanto en el grupo DPE como en el DTI. Esta reducción del dolor, con respecto al valor inicial, se mantuvo en los meses 3 y 6, y también en el EVA último registrado (tabla 22).

Una vez iniciada la terapia las reducciones del EVA se mantienen, independientemente de que el paciente tuviera implantado un DPE o un DTI. El valor de EVA más bajo durante todo el periodo del estudio fue de 0.50 ± 0.85 puntos y se consiguió 3 meses después de implantar un DPE, y constituye la única diferencia significativa durante el periodo de mantenimiento de los 2 dispositivos analizados.



Tabla 22: Intensidad del dolor y reducción del EVA

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
EVA - Previo	n = 125	n = 55	n = 70	U=0.59 ^{NS}	0.558
Media ± DE	7.79 ± 1.64	7.82 ± 1.78	7.76 ± 1.53		
Rango	4 / 10	4 / 10	5 / 10		
EVA - Mes 1	n = 88	n = 35	n = 53	U=1.79 ^{NS}	0.074
Media ± DE	3.02 ± 2.44	2.50 ± 2.57	3.37 ± 2.32		
Rango	0 / 8	5 / 8	0 / 8		
EVA - Mes 3	n = 35	n = 10	n = 25	U=2.35*	0.019
Media ± DE	2.17 ± 2.66	0.50 ± 0.85	2.84 ± 2.85		
Rango	0 / 9	0 / 2	0 / 9		
EVA - Mes 6	n = 17	n = 2	n = 15	U=0.38 ^{NS}	0.700
Media ± DE	2.06 ± 1.82	1.50 ± 2.12	2.13 ± 1.85		
Rango	0 / 5	0 / 3	0 / 5		
Reducción EVA previo - Mes 1				t=1.20 ^{NS}	0.233
Media ± DE	-4.75 ± 3.03	-5.25 ± 3.19	-4.43 ± 2.91		
Rango	3.0 / -10.0	3.0 / -10.0	1.0 / -10.0		
Reducción EVA previo - Mes 3				t=0.79 ^{NS}	0.436
Media ± DE	-5.3 ± 3.08	-6.0 ± 2.12	-5.04 ± 3.58		
Rango	1.0 / -10.0	-3.0 / -10.0	1.0 / -10.0		
Reducción EVA previo - Mes 6				U=0.49 ^{NS}	0.7
Media ± DE	-5.75 ± 2.41	-6.5 ± 2.12	-5.64 ± 2.45		
Rango	-2.0 / -10.0	0.0 / -3.0	-2.0 / -10.0		
Reducción EVA Mes 1 - 3				t=1.12 ^{NS}	0.27
Media ± DE	-0.75 ± 2.56	-1.62 ± 2.56	-0.46 ± 2.55		
Rango	7.0 / -7.0	0.0 / -7.0	4.0 / -7.0		
Reducción EVA Mes 3 - 6				t=0.93 ^{NS}	0.37
Media ± DE	-0.8 ± 2.12	-0.5 ± 0.70	-1.0 ± 2.20		
Rango	1.0 / -7.0	1.0 / 0.0	1.0 / -7.0		

NS: No significativo. *: Significativo.

Únicamente en 13 casos estaban registrados en las historias clínicas todos los valores de EVA en todos los puntos temporales, y consideramos necesario analizarlos de forma independiente. Comprobamos una evolución (figura 28) similar a la descrita con anterioridad. El test de Friedman muestra una reducción muy significativa del EVA ($p < 0.001$) tras el implante tanto en el grupo DPE como en el DTI. Sin embargo, una vez implantado el dispositivo, la reducción del dolor a lo largo del tiempo (entre los meses 1 y 6) no es significativa porque la eficacia de la terapia se mantiene en el tiempo (tabla 23). La disminución progresiva descrita en el grupo DTI hay que calificarla entonces de una tendencia no significativa.



Figura 28: Evolución escala EVA, en series completas

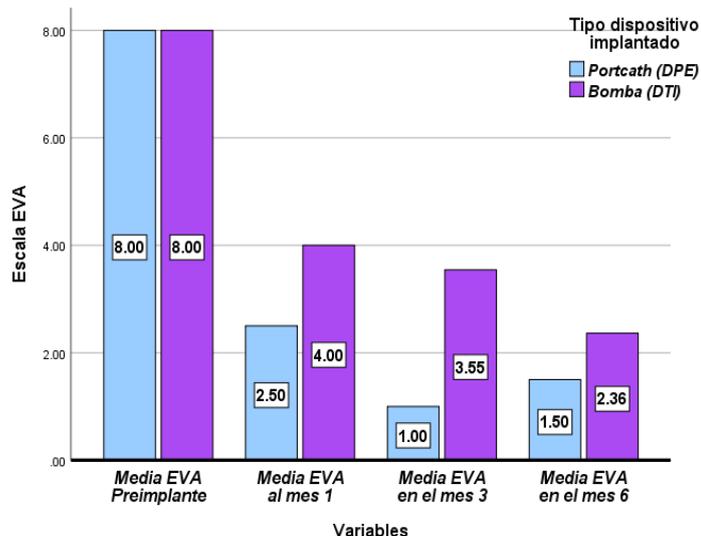


Tabla 23: Variación del EVA en pacientes con datos en todos los puntos temporales

	Valores medios en el estudio longitudinal (n=13)				Test Friedman		Test Friedman	
	Previo	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Valor (K=4)	p-valor	Valor (K=3)	p-valor
Total	8.00 ± 1.53	3.77 ± 2.65	3.15 ± 2.88	2.23 ± 1.83	22.23**	0.000	5.87 ^{NS}	0.053
Grupo DPE	8.00 ± 0.00	2.50 ± 3.54	1.00 ± 1.41	1.50 ± 2.12	5.25**	0.000	2.00 ^{NS}	0.368
Grupo DTI	8.00 ± 1.67	4.00 ± 2.61	3.55 ± 2.94	2.36 ± 1.86	17.90**	0.000	5.23 ^{NS}	0.073

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo.

En aquellos pacientes en los que no pudo evaluarse el EVA en los momentos temporales diseñados, en los que fallecieron durante el periodo del estudio y en los que superaron los 6 meses del seguimiento, valoramos adicionalmente el último EVA recogido en la historia clínica (tabla 24). La media es de 2.62 ± 2.96 puntos, y aunque es ligeramente mayor en el grupo DTI, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. Comparándolo con el valor previo al implante (7.79 ± 1.65) la diferencia es altamente significativa, lo que refuerza la evidencia expuesta anteriormente de la utilidad de la terapia de infusión intratecal en la reducción del dolor con respecto al inicial.



Tabla 24: Valoración del último EVA registrado

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
EVA ÚLTIMO ANOTADO	n = 81	n = 34	n = 47	U=1.54 ^{NS}	0.123
Media ± DE	2.62 ± 2.96	2.19 ± 3.02	2.94 ± 2.91		
Rango	0 / 10	0 / 10	0 / 10		
REDUCCIÓN SOBRE EVA PRE-IMPLANTE	n = 78	n = 32	n = 46	U=0.92 ^{NS}	0.358
Media ± DE	5.08 ± 3.31	5.36 ± 3.65	4.89 ± 3.08		
Rango	-3 / 10	-3 / 10	-2 / 10		

NS: No significativo.

4. 2. 1. 2. Día inicio del efecto clínico de la TIT

Una vez iniciada la terapia de infusión intratecal los pacientes empezaron a referir alivio del dolor a los 2.8 ± 4.6 días, pero con una mediana de 1 y un rango muy amplio (entre 1 y 34 días). Los DPE son más rápidos en hacer efecto, algo que se refleja en que el 68.4 % de los pacientes reflejan mejoría del dolor el primer día, frente a solo el 47.1 % a los que se implantó un DTI (tabla 25).

Tabla 25: Patrón temporal de inicio de efecto clínico

VARIABLE	Muestra total n = 125	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 57	DTI n = 68	Valor	p valor
MEJORÍA EN EL DIA 1 TRAS EL IMPLANTE				Chi ² =5.77 *	0.019
Sí	71 (56.8 %)	39 (68.4 %)	32 (47.1 %)		
No	54 (43.2%)	18 (31.6 %)	36 (52.9 %)		
MEJORÍA EN EL DIA 2 TRAS EL IMPLANTE				Chi ² =0.33 ^{NS}	0.664
Sí	98 (78.4 %)	46 (80.7 %)	52 (76.5 %)		
No	27 (21.6 %)	11 (19.3 %)	16 (23.5 %)		
MEJORÍA EN EL DIA 3 TRAS EL IMPLANTE				Chi ² =0.16 ^{NS}	0.800
Sí	107 (85.6 %)	48 (84.2 %)	59 (86.8 %)		
No	18 (14.4 %)	9 (15.8 %)	9 (13.2 %)		
DÍA EN QUE PERCIBE MEJORÍA				U=1.90 ^{NS}	0.057
Media ± DE	2.80 ± 4.55	2.88 ± 5.51	2.74 ± 3.60		
Rango	1 - 35	1 - 35	1 - 23		
Primer día	71 (56.8 %)	39 (68.4 %)	32 (47.1 %)	Chi ² =7.04 ^{NS}	0.070
Segundo día	27 (21.6 %)	7 (12.3 %)	20 (29.4 %)		
Entre días 3 y 7	18 (14.4 %)	7 (12.3 %)	11 (16.2 %)		
≥ día 8	9 (7.2 %)	4 (7.0 %)	5 (7.4 %)		



NS: No significativo. *: Significativo.

4. 2. 1. 3. Dolor episódico y dolor nocturno

El dolor episódico está presente en el 90.1 % de los pacientes antes del implante, con una media de 4.76 ± 2.37 episodios diarios. Los dispositivos intratecales son sólo relativamente eficaces para su control, y a los 6 meses la incidencia se mantiene en el 53.8 %, con una media de 3.43 ± 2.68 episodios al día (tabla 26). Lo que no cambia con el inicio y mantenimiento de la terapia intratecal es el tratamiento de rescate del dolor irruptivo, y el sulfato de morfina de liberación rápida vía oral es el fármaco más utilizado durante todo el periodo estudiado.

En el manejo del dolor nocturno tanto el DPE como el DTI son efectivos, consiguiendo disminuir su incidencia desde el 50.0 % hasta el 4.3 % a los 6 meses de tratamiento.

Ningún dispositivo se muestra estadísticamente superior al otro para tratar el dolor episódico o el dolor nocturno.

Tabla 26: Evolución del dolor nocturno y del dolor episódico.

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
MES 1	Dolor nocturno n = 110	14 (29.8 %) n = 47	10 (15.9 %) n = 63	Chi ² =3.06 ^{NS}	0.080
	Dolor episódico n = 114	26 (54.2 %) n = 48	40 (60.6 %) n = 66	Chi ² =0.47 ^{NS}	0.492
MES 3	Dolor nocturno n = 44	1 (6.7 %) n = 15	3 (10.3 %) n = 29	Chi ² =0.16 ^{NS}	0.687
	Dolor episódico n = 51	7 (46.7 %) n = 15	22 (61.1 %) n = 36	Chi ² =0.90 ^{NS}	0.343
MES 6	Dolor nocturno n = 23	- (0.0 %) n = 3	1 (5.0 %) n = 20	Chi ² =0.00 ^{NS}	0.990
	Dolor episódico n = 26	1 (25.0 %) n = 4	13 (59.1 %) n = 22	Chi ² =1.58 ^{NS}	0.208

NS: No significativo.

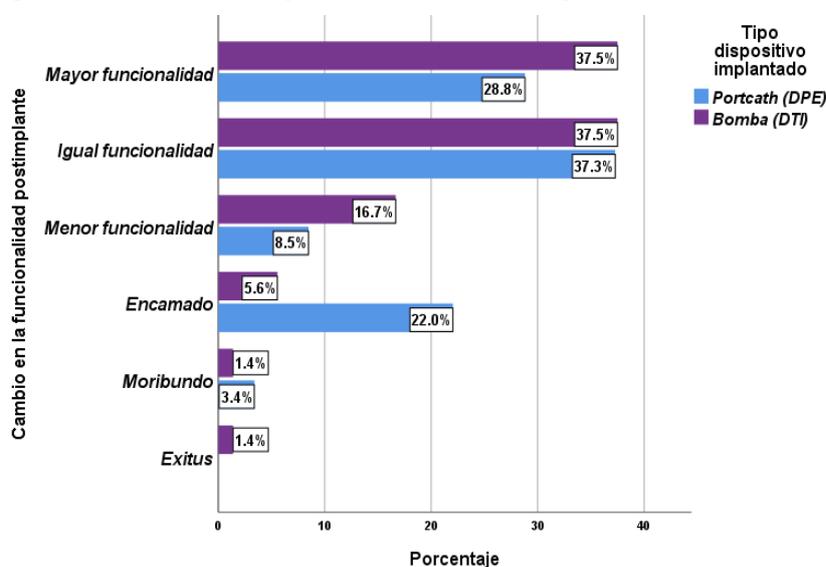


4. 2. 2. Funcionalidad de los pacientes

La funcionalidad se evaluó al mes de iniciarse la terapia, mostrando que únicamente el 33.6 % de los pacientes habían presentado una mejoría, mientras que el resto permanecía funcionalmente igual (37.4 %) o habían empeorado (figura 29).

La mejoría era más evidente en los pacientes a los que se había implantado un DTI, que no sólo referían una mejor funcionalidad sino también un menor porcentaje de pacientes encamados. Esta diferencia en la distribución entre ambos grupos es estadísticamente significativa.

Figura 29: Funcionalidad en el primer mes tras iniciar la terapia



4. 2. 3. Complicaciones relacionadas con la terapia

La mayoría de los pacientes no presentó ninguna complicación médica ni quirúrgica en relación con la terapia. Éstas solo aparecieron en el 33.3 % de los pacientes, y fueron significativamente más frecuentes en los pacientes portadores de un DPE (tabla 27).

La mediana de complicaciones en los pacientes que las presentaron fue de 1 (el 55.8 % únicamente desarrollaron una complicación), sin que existiesen diferencias significativas entre los grupos.



Tabla 27: Porcentaje de complicaciones relacionadas con la terapia intratecal

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
COMPLICACIONES	n = 132	n = 60	n = 72	Chi ² =4.95*	0.026
Sí	33.3 % (44)	43.3 % (26)	25.0 % (18)		
No	66.7 % (88)	56.7 % (34)	75.0 % (54)		
NÚMERO DE COMPLICACIONES				U=0.15 ^{NS}	0.878
Media ± DE	1.53 ± 0.67	1.56 ± 0.71	1.50 ± 0.62		
Rango	1 - 3	1 - 3	1 - 3		
Número	n = 43	n = 25	n = 18	Chi ² =0.00 ^{NS}	0.977
Una	55.8 % (24)	56.0 % (14)	55.6 % (10)		
Dos o tres	44.2 % (19)	44.0 % (11)	44.4 % (8)		

NS: No significativo. *: Significativo.

La complicación más frecuente fue la migración del catéter fuera del espacio intratecal, que se evidenció en 14 pacientes, representando el 32.6 % de todas las complicaciones, y afectó al 10.6 % del total de la muestra. El segundo tipo de complicación más frecuente (16.3 %) fue la disfunción de la aguja de gripper, que apareció en 7 pacientes. Estas dos complicaciones impiden que el fármaco llegue al espacio intratecal, y pueden provocar un cuadro de infradosificación del fármaco (tabla 28).

Entre los grupos se detectaron diferencias significativas en la incidencia y tipo de complicaciones. En el grupo DTI fue más frecuente la migración del catéter y la sobredosificación, mientras que en el grupo DPE se produjeron más disfunciones de la aguja gripper y déficit neurológicos. Las demás complicaciones aparecieron en tasas muy poco frecuentes y similares en las dos cohortes.

No obstante, si consideramos que la disfunción de la aguja de gripper es un incidente y no una complicación, por su fácil diagnóstico y tratamiento, el porcentaje de complicaciones en los grupos DPE y DTI sería similar (51.4 % vs 48.8 %), sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 28: Porcentaje de complicaciones durante la terapia

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
PRIMERA COMPLICACIÓN	n = 43	n = 25	n = 18	Chi ² =19.99**	0.005



<i>Migración catéter</i>	32.6 % (14)	20.0 % (5)	50.0 % (9)		
<i>Disfunción aguja gripper</i>	16.3 % (7)	28.0 % (7)	0.0 % (-)		
<i>Sobredosificación</i>	9.3 % (4)	0.0 % (-)	22.2 % (4)		
<i>Infradosificación</i>	9.3 % (4)	12.0 % (1)	5.6 % (1)		
<i>Déficit neurológico</i>	7.0 % (3)	12.0 % (3)	0.0 % (-)		
<i>Compresión medular</i>	4.7 % (2)	4.0 % (1)	5.6 % (1)		
<i>Acodamiento catéter</i>	4.7 % (2)	4.0 % (1)	5.6 % (1)		
<i>Seroma</i>	4.7 % (2)	4.0 % (1)	5.6 % (1)		
<i>Infección dispositivo</i>	4.7 % (2)	8.0 % (2)	0.0 % (-)		
<i>Fístula LCR</i>	2.3 % (1)	4.0 % (1)	0.0 % (-)		
<i>Contaminación herida</i>	2.3 % (1)	4.0 % (1)	0.0 % (-)		
<i>Exantema Bupivacaína</i>	2.3 % (1)	0.0 % (-)	5.6 % (1)		
SEGUNDA COMPLICACIÓN	n = 19	n = 11	n = 8	Chi ² =1.45 ^{NS}	0.421
<i>Infradosificación</i>	94.7 % (18)	100 % (11)	87.5 % (7)		
<i>Rotura del catéter</i>	5.3 % (1)	0.0 % (-)	12.5 % (1)		
TERCERA COMPLICACIÓN	n = 4	n = 3	n = 1	----	----
<i>Infección dispositivo</i>	25.0 % (1)	33.3 % (1)	0.0 % (-)		
<i>Dehiscencia herida</i>	25.0 % (1)	33.3 % (1)	0.0 % (-)		
<i>Catéter migrado en epidural</i>	25.0 % (1)	33.3 % (1)	0.0 % (-)		
<i>Retención urinaria</i>	25.0 % (1)	0.0 % (-)	100 % (1)		

NS: No significativo. **: Altamente significativo. LCR: Líquido céfaloraquídeo

La infradosificación fue la más frecuente de las segundas complicaciones (94.7 %), sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Aunque la mayoría de los pacientes que sufrieron alguna complicación no precisaron ingreso hospitalario, la media de ingresos fue significativamente mayor en el grupo DTI (0.82 ± 0.73 días) que en el DPE (0.38 ± 0.57). El número de días que permanecieron ingresados fue de 7.06 ± 7.06 días, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 29).

En el 54.14 % de los pacientes con complicaciones hubo que recurrir a una nueva cirugía para solventarlas, siendo el número medio de intervenciones quirúrgicas necesarias algo superior en el grupo DTI (1.47 ± 0.62) que en el DPE (1.16 ± 0.37), pero sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 29: Necesidad de ingreso hospitalario y nueva cirugía en relación con complicaciones.

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
NÚMERO DE INGRESOS	n = 43	n = 26	n = 17	U=2.08*	0.038



<i>Media ± DE</i>	0.56 ± 0.67	0.38 ± 0.57	0.82 ± 0.73		
<i>Rango</i>	0 - 2	0 - 2	0 - 2		
DIAS DE INGRESO	n = 18	n = 12	n = 6	U=0.36 ^{NS}	0.556
<i>Media ± DE</i>	7.06 ± 7.06	6.33 ± 6.82	8.50 ± 7.97		
<i>Rango</i>	1 - 21	1 - 20	2 - 21		
NÚMERO DE CIRUGÍAS	n = 42	n = 12	n = 6	U=1.86 ^{NS}	0.063
<i>Media ± DE</i>	1.29 ± 0.51	1.16 ± 0.37	1.47 ± 0.62		
<i>Rango</i>	1 - 3	1 - 2	1 - 3		

NS: No significativo. *: Significativo.

4. 2. 4. Nivel de satisfacción

El grado de satisfacción con la terapia de infusión intratecal se estableció extrayendo de la historia clínica la opción más acorde con las escalas IGP (escala de impresión de mejoría global del paciente) y IGC (escala de impresión de mejoría global del clínico).

Un 79.3 % de los pacientes referían encontrarse al menos algo mejor, y los resultados en ambas cohortes son muy similares, sin que existan diferencias con significación estadística (tabla 30).

Una situación similar se objetiva cuando es el clínico el que evalúa el nivel de satisfacción, y en el 77.1 % de los casos los facultativos encontraron que el cambio experimentado por el paciente tras el inicio de la terapia de infusión intratecal era a mejor o a mucho mejor, también sin diferencias con significación estadística entre grupos).

Tabla 30: Nivel de satisfacción con la terapia de infusión intratecal

VARIABLE	Muestra total n = 131	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 59	DTI n = 72	Valor	p valor
IGP del paciente				Chi ² =8.47 ^{NS}	0.175
<i>Muchísimo mejor</i>	24.4 % (32)	22.0 % (13)	26.4 % (19)		
<i>Mucho mejor</i>	32.8 % (43)	39.0 % (23)	27.8 % (20)		
<i>Un poco mejor</i>	22.1 % (29)	25.4 % (15)	19.4 % (14)		
<i>Ningún cambio</i>	9.9 % (13)	3.4 % (2)	15.3 % (11)		
<i>Un poco peor</i>	3.1 % (4)	3.4 % (2)	2.8 % (2)		
<i>Mucho peor</i>	6.9 % (9)	5.1 % (3)	8.3 % (6)		
<i>Muchísimo peor</i>	0.8 % (1)	1.7 % (1)	0.0 % (-)		
<i>Media ± DE</i>	2.58 ± 1.45	2.49 ± 1.39	2.65 ± 1.50	U=0.556 ^{NS}	0.575
<i>Rango</i>	1 - 7	1 - 7	1 - 7		
IGC del clínico				Chi ² =5.45 ^{NS}	0.253



<i>Mucho mejor</i>	27.5 % (36)	18.6 % (11)	34.7 % (25)		
<i>Mejor</i>	49.6 % (65)	55.9 % (33)	44.4 % (32)		
<i>Ningún cambio</i>	9.2 % (12)	11.9 % (7)	6.9 % (5)		
<i>Peor</i>	9.9 % (13)	8.5 % (5)	11.1 % (8)		
<i>Mucho peor</i>	3.8 % (5)	5.1 % (3)	2.8 % (2)		
<i>Media ± DE</i>	2.13 ± 1.05	2.25 ± 1.03	2.03 ± 1.06	U=1.63 ^{NS}	0.103
<i>Rango</i>	1 - 5	1 - 5	1 - 5		

NS: No significativo.

4. 2. 5. Recursos sanitarios necesarios para el implante del dispositivo

4. 2. 5. 1. Demora entre la indicación de terapia de infusión intratecal e implante

El tiempo medio de espera entra la indicación en la consulta de la terapia de infusión intratecal y la realización del procedimiento quirúrgico fue de 29.54 ± 68.72 días, con una mediana de 12 (P_{25} 6 - P_{75} 19). Al contrastar los tiempos medios de los grupos (tabla 31) aparece significación estadística, siendo superior en los DTI (44.2 ± 90.4 días) que en los DPE (12.0 ± 9.9). Esta diferencia se debe a que en el grupo DTI existen casos donde el tiempo de espera es muy elevado, hasta el punto de poder ser considerados estadísticamente como casos “outliers” (representados por el símbolo * en la figura 30). Si controlamos y excluimos del análisis estadístico estos casos, considerando atípico un tiempo de espera de 30 días (por las características organizativas de la unidad del dolor), y realizamos el análisis con los 105 casos restantes (tabla 32), no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($U = 0.31, p = 0.757$).

Tabla 31: *Tiempo de espera entre indicación de terapia intratecal y cirugía de implante*

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
TIEMPO DEMORA (días en espera)	n = 125	n = 57	n = 68	U=2.22*	0.027
<i>Media ± DE</i>	29.5 ± 68.7	12.0 ± 9.9	44.2 ± 90.4		
<i>Rango</i>	1 - 537	2 - 65	1 - 537		

*: Significativo.

Figura 30: *Tiempo de espera para cirugía*



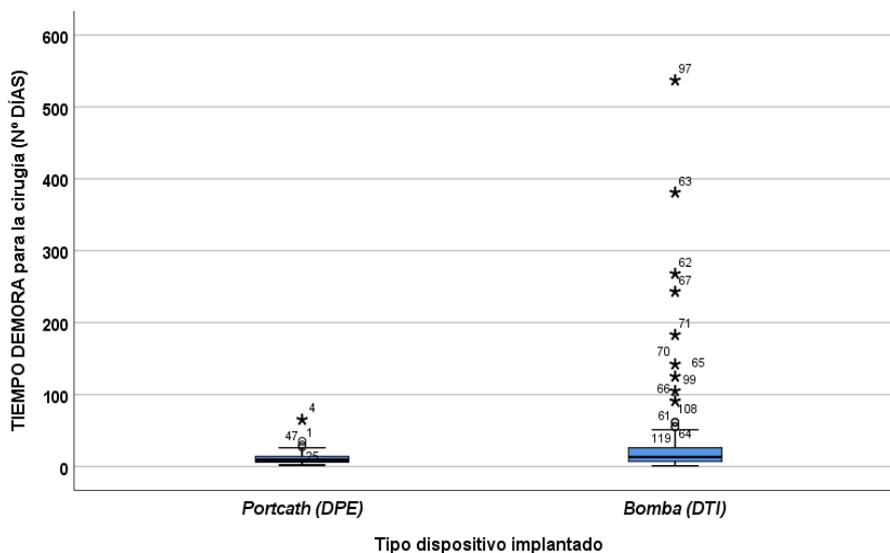


Tabla 32: Tiempo de espera entre indicación de terapia intratecal y cirugía de implante (excluyendo outliers)

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
TIEMPO DEMORA (días en espera)	n = 105	n = 54	n = 51	U=0,31 ^{NS}	0,757
Media ± DE	29,5 ± 68,7	10,31 ± 5,67	10,41 ± 9,0		
Rango	1 - 27	2 - 27	1 - 21		

NS: No significativo.

4. 2. 5. 2. Tiempo quirúrgico

La duración media del procedimiento quirúrgico para el implante del sistema de infusión intratecal fue de 97.3 ± 33.6 minutos (tabla 33), con una duración mayor en el grupo DTI (103.4 ± 34.3 vs 89.9 ± 31.6 minutos), estadísticamente significativa y con un tamaño del efecto moderado ($R^2 = 0.041$).

4. 2. 5. 3. Técnica anestésica para el implante



En el 94.9 % de los pacientes el procedimiento quirúrgico se realizó bajo anestesia local combinada con sedación, y sólo en el 5.1% de los pacientes fue necesario recurrir a la anestesia general (6 pacientes), sin diferencias entre los grupos (tabla 33).

4. 2. 5. 4. Posicionamiento de la punta del catéter intratecal

La punta del catéter se dejó colocada a nivel intratecal en 16 niveles distintos, siendo los más frecuentes D11 (21.0 %), D10 (15.3 %), L1 (12.9 %) y D9 (12.1 %). No existen diferencias significativas en la posición de la punta en función de si se implantaba un DPE o un DTI (tabla 33).

Tabla 33: Duración de la cirugía, técnica anestésica y posición de la punta del catéter

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
DURACIÓN CIRUGÍA (min)	n = 106	n = 48	n = 58	t=2.08*	0.040
Media ± DE	97.3 ± 33.6	89.9 ± 31.6	103.4 ± 34.3		
Rango	20 - 220	40 - 159	45 - 220		
ANESTESIA	n = 117	n = 53	n = 64	Chi ² =0.06 ^{NS}	0.812
Local + Sedación	94.9 % (111)	94.3 % (50)	95.3 % (61)		
General	5.1 % (6)	5.7 % (3)	4.7 % (3)		
PUNTA CATÉTER	n = 124	n = 56	n = 68	Chi ² =22.47 ^{NS}	0.057
D11	21.0 % (26)	19.6 % (11)	22.1 % (15)		
D10	15.3 % (19)	19.6 % (11)	11.8 % (8)		
L1	12.9 % (16)	14.3 % (8)	11.8 % (8)		
D9	12.1 % (15)	19.6 % (11)	5.9 % (4)		
Retrógrado L5	9.7 % (12)	3.6 % (2)	14.7 % (10)		
D8	7.3 % (9)	3.6 % (2)	10.3 % (7)		
D4	4.8 % (6)	7.1 % (4)	2.9 % (2)		
Intracisternal	2.4 % (3)	0.0 % (-)	4.4 % (3)		
D12	2.4 % (3)	1.8 % (1)	2.9 % (2)		
D6	1.6 % (2)	1.8 % (1)	1.5 % (1)		
D3	1.6 % (2)	1.8 % (1)	1.5 % (1)		
C2	1.6 % (2)	0.0 % (-)	2.9 % (2)		
D1	0.8 % (1)	1.8 % (1)	0.0 % (-)		
C6	0.8 % (1)	1.8 % (1)	0.0 % (-)		
L2	0.8 % (1)	1.8 % (1)	0.0 % (-)		
C7	0.8 % (1)	0.0 % (-)	1.5 % (1)		

NS: No significativo. *: Significativo.

4. 2. 5. 5. Tiempo de estancia en unidad de recuperación postanestésica (URPA).



El tiempo medio de estancia en URPA tras el implante fue de 136.9 ± 86.7 minutos, con una mediana de 120 minutos (RIQ 75 – 180). Aunque es superior en el grupo DPE (145.8 vs 129.0), no existe significación estadística (tabla 34).

4. 2. 5. 6. Necesidades analgésicas en las primeras 24 horas

El número medio de analgésicos no opioides administrados en las primeras 24 horas tras la cirugía fue de 3.23 ± 1.7 con una mediana de 3 (RIQ 2 - 4), sin diferencias significativas entre los grupos (tabla 34).

La dosis media de cloruro mórfico intravenoso que precisaron los pacientes en las primeras 24 horas tras la cirugía fue de 15.65 ± 18.90 mg, oscilando entre 0 y 110 mg/día. Aunque en el grupo DTI la dosis media fue mayor (17.70 ± 19.0 mg) que en el DPE (13.21 ± 18.7 mg), no se detectó significación estadística (tabla 34).

Tampoco hubo diferencias en las necesidades de fármacos antieméticos en las primeras 24 horas tras la cirugía. El número medio de dosis diaria fue de 0.37 ± 0.9 , con un amplio rango entre 0 y 6.

Tabla 34: Estancia en URPA. Necesidades analgésicas y antieméticos el primer día postoperatorio.

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
ESTANCIA URPA	n = 94	n = 44	n = 50	U=0.75 ^{NS}	0.455
Media ± DE	136.9 ± 86.7	145.8 ± 97.4	129.0 ± 76.2		
Rango	30 - 480	30 - 480	30 - 330		
Número ANALGÉSICOS NO OPIOIDES	n = 111	n = 53	n = 58	U=1.07 ^{NS}	0.283
Media ± DE	3.23 ± 1.70	3.28 ± 1.34	3.19 ± 1.99		
Rango	0 - 8	0 - 7	0 - 8		
DOSIS MORFINA PRIMERAS 24 h (mg)	n = 116	n = 53	n = 63	U=1.54 ^{NS}	0.124
Media ± DE	15.6 ± 18.9	13.2 ± 18.7	17.7 ± 19.0		
Rango	0 - 110	0 - 110	0 - 80		
Número FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS	n = 114	n = 54	n = 60	U=0.06 ^{NS}	0.952
Media ± DE	0.37 ± 0.90	0.41 ± 0.92	0.33 ± 0.90		
Rango	0 - 6	0 - 4	0 - 6		

NS: No significativo. URPA: Unidad de recuperación postanestésica.

4. 2. 5. 7. Estancia hospitalaria global tras la cirugía de implante



El número de días de ingreso hospitalario tras el implante fue de 9.08 ± 12.74 (tabla 35), siendo la estancia hospitalaria significativamente superior en el grupo DPE (11.38 ± 15.2 días) que en el DTI (7.36 ± 10.3).

En ambos grupos la mayoría de los pacientes precisaron un tiempo de estancia hospitalaria superior a la teóricamente estimada por las características del dispositivo y de la terapia. En el grupo DTI este tiempo estimado de ingreso hospitalario tras el implante sería de 2 días, y el 55.2 % de los pacientes estuvieron ingresados más de estos 2 días con una diferencia con lo teóricamente esperable estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En el grupo DPE, el tiempo esperado sería de 1 día, y un 96.7 % estuvieron ingresados más de 24 horas, siendo esta diferencia con respecto a la estimación también estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En el 39.1 % de las ocasiones este alargamiento de la estancia hospitalaria no estuvo relacionado con la terapia intratecal, sino que fue motivado por la necesidad de recibir tratamientos de la enfermedad oncológica de base del paciente o por complicaciones médicas o quirúrgicas no relacionadas con la terapia. El mal control del dolor fue la segunda causa más frecuente (37.5 %), y la tercera fue la presencia de efectos adversos en relación con la terapia (10.9 %), sin que hubiese diferencias entre los grupos DPE y DTI (tabla 35).

Tabla 35: Estancia hospitalaria global para cirugía de implante del dispositivo intratecal

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Nº DIAS INGRESO TRAS IMPLANTE	n = 117	n = 50	n = 67	U=2.33*	0.020
Media \pm DE	9.08 \pm 12.7	11.38 \pm 15.2	7.36 \pm 10.3		
Rango	1 - 71	1 - 71	1 - 55		
MOTIVO ALARGAR ESTANCIA	n = 64	n = 33	n = 31	Chi ² =8.86 ^{NS}	0.204
Dolor no controlado	37.5 % (24)	30.3 % (10)	45.2 % (14)		
Complicaciones de la TIT	10.9 % (7)	6.1 % (2)	16.1 % (5)		
EEAA de la TIT	6.3 % (4)	9.1 % (3)	33.2 % (1)		
Complicaciones quirúrgicas	1.6 % (1)	0.0 % (–)	3.2 % (1)		
Síndrome abstinencia	1.6 % (1)	0.0 % (–)	3.2 % (1)		
No relacionado con TIT	39.1 % (29)	48.5 % (16)	29.0 % (9)		
Otros	3.2 % (2)	6.1 % (2)	0.0 % (–)		

NS: No significativo. *: Significativo. TIT: Terapia de infusión intratecal. EEAA: Efectos adversos

4. 2. 6. Necesidades asistenciales durante la terapia



4. 2. 6. 1 Necesidades farmacológicas al inicio de la terapia

Tras el implante se inició la terapia de infusión intratecal con morfina en todos los pacientes. La dosis media de inicio fue de 1.13 ± 0.74 mg/día con una mediana de 1 mg/día (RIQ 0.6 – 1.43), ligeramente superior en el grupo DTI pero sin significación estadística (tabla 36).

En los primeros días de la terapia se realizaron los ajustes necesarios en la dosificación de la medicación intratecal para disminuir la intensidad del dolor al menos hasta el 50% de la situación previa al implante. La media de ajustes necesarios fue de 1.76 ± 1.42 , sin diferencias entre los grupos (tabla 36).

En el 15.3 % de los casos el inicio de la terapia intratecal fue con una combinación de morfina y bupivacaína intratecal, siendo mayor el porcentaje de pacientes del grupo DPE (20.0 % vs 11.3 %) pero sin significación estadística (tabla 36). El motivo para iniciar la terapia con esta combinación fue principalmente por la detección de características fisiopatológicas de dolor neuropático, presente en el 6.1 % de los pacientes, seguido del dolor de alta intensidad (3.0 %), pero existieron otros motivos que se recogen en la tabla 36. En el grupo DTI la causa más frecuente fue la detección de dolor neuropático, mientras en el grupo DPE también destacaba el dolor de alta intensidad, y aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto es de magnitud grande ($R^2 = 0.184$), apuntando a que el pequeño tamaño de este subgrupo de pacientes no permite alcanzar la significación estadística. La dosis de bupivacaína de inicio en combinación con la morfina fue de 4.61 ± 1.64 mg/día, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 36).

Cuando se inició la terapia con una combinación de morfina y bupivacaína, la dosis media diaria de morfina intratecal fue de 1.60 ± 1.28 mg/día. En el grupo DTI esta dosis fue mayor que en el grupo DPE (2.26 ± 1.72 mg vs 1.16 ± 0.64), con una diferencia muy próxima a la significación estadística ($p = 0.055$) y con un tamaño del efecto grande ($R^2 = 0.190$), lo que vuelve a sugerir que la ausencia de significación se debe al bajo número de pacientes en este subgrupo.

Tabla 36: Farmacología intratecal al inicio de la terapia

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor



DOSIS INICIAL MORFINA	n = 132	n = 60	n = 72	U=0.99 ^{NS}	0.325
Media ± DE	1.13 ± 0.74	1.04 ± 0.60	1.20 ± 0.84		
Rango	0.10 - 5.00	0.14 - 3.00	0.10 - 5.00		
NÚMERO DE AJUSTES PARA EL CONTROL DEL DOLOR	n = 110	n = 48	n = 62	U=0.15 ^{NS}	0.083
Media ± DE	1.76 ± 1.42	1.79 ± 1.65	1.74 ± 1.23		
Rango	1 - 11	1 - 11	1 - 6		
BUPIVACAÍNA AL INICIO	n = 131	n = 60	n = 71	Chi ² =1.92 ^{NS}	0.166
Sí	15.3 % (20)	20.0 % (12)	11.3 % (8)		
No	84.7 % (111)	80.0 % (48)	88.7 % (63)		
MOTIVO de MORFINA + BUPIVACAÍNA	n = 17	n = 11	n = 6	Chi ² =3.26 ^{NS}	0.425
Dolor neuropático	47.1 % (8)	36.4 % (4)	66.7 % (4)		
Dolor alta intensidad	23.5 % (4)	36.4 % (4)	0.0 % (-)		
Dosis altas opioide sistémico	17.6 % (3)	18.2 % (2)	16.7 % (1)		
Uso previo bupivacaína epidural	11.8 % (2)	9.1 % (1)	16.7 % (1)		
DOSIS INICIAL DE BUPIVACAÍNA	n = 18	n = 11	n = 7	t=0.38 ^{NS}	0.708
Media ± DE	4.61 ± 1.64	4.72 ± 1.49	4.42 ± 1.96		
Rango	1.85 - 8.00	2.00 - 8.00	1.85 - 7.50		
DOSIS DE MORFINA EN COMBINACIÓN CON BUPIVACAÍNA	n = 20	n = 12	n = 8	t=2.05 ^{NS}	0.055
Media ± DE	1.60 ± 1.28	1.16 ± 0.64	2.26 ± 1.72		
Rango	0.40 - 5.00	0.40 - 2.42	1.00 - 5.00		

NS: No significativo.

4. 2. 6. 2 Evolución de las necesidades farmacológicas de la terapia

4. 2. 6. 2. 1. Evolución de las necesidades farmacológicas en el mes 1

Al mes de iniciarse la terapia de infusión intratecal, y tras haber realizado los ajustes necesarios en la dosificación, la dosis media de morfina intratecal era de 1.80 ± 1.60 mg/día, lo que supone un incremento medio con respecto a la dosis inicial de 0.64 ± 1.18 mg, altamente significativo desde el punto de vista estadístico.

Cuando se realiza una comparación entre grupos se observa que los pacientes a los que se implantó un DTI necesitaron incrementos en la dosis de morfina significativamente mayores (0.80 ± 1.29 mg vs 0.44 ± 1.00). Adicionalmente, el porcentaje de pacientes del grupo DTI que necesitó incrementar la dosis de morfina intratecal fue casi el doble que el grupo DPE (74.6 % vs 40.8 %) con una diferencia estadísticamente significativa y un tamaño del efecto elevado ($R^2 = 0.141$; V Cramer = 0.38) (tabla 37).

El porcentaje de pacientes que recibía una combinación de morfina y bupivacaína intratecal en el mes 1 fue del 38.9 % (frente al 11.1 % al inicio de la terapia), debido a diferentes causas que se recogen en la tabla 37. El número de ajustes antes de añadir la



bupivacaína, la dosis media de bupivacaína intratecal y el incremento en la dosis de bupivacaína diaria con respecto a la inicial también se recogen en la tabla 37, sin que se haya objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 37: Farmacología intratecal al mes 1

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
DOSIS MORFINA (1 mes)	n = 112	n = 49	n = 63	U=1.86 ^{NS}	0.062
Media ± DE	1.80 ± 1.61	1.53 ± 1.29	2.02 ± 1.79		
Rango	0.30 / 9.80	0.30 / 6.00	0.40 / 9.80		
AUMENTO DOSIS MORFINA (1 mes)	n = 112	n = 49	n = 63	U=2.93**	0.003
Media ± DE	0.64 ± 1.18	0.44 ± 1.00	0.80 ± 1.29		
Rango	-0.50 / 8.00	-0.10 / 4.50	-0.50 / 8.00		
Aumento	59.8 % (67)	40.8 % (20)	74.6 % (47)	Chi ² =15.81**	0.000
Sin modificación	34.8 % (39)	55.1 % (27)	19.0 % (12)		
Disminución	5.4 % (6)	4.1 % (2)	6.3 % (4)		
COMBINACIÓN MORFINA + BUPIVACAÍNA				Chi ² =0.15 ^{NS}	0.696
Sí	62.5 % (55)	64.9 % (24)	60.8 % (31)		
No	37.5 % (33)	35.1 % (13)	39.2 % (20)		
MOTIVO MORFINA + BUPIVACAÍNA	n = 44	n = 15	n = 29	Chi ² =4.06 ^{NS}	0.219
Dolor nociceptivo no controlado	59.1 % (26)	60.0 % (9)	58.6 % (17)		
Detección dolor neuropático	34.1 % (15)	26.7 % (4)	37.9 % (11)		
Administración previa bupivacaína	4.5 % (2)	13.3 % (2)	0.0 % (-)		
Alcanzar dosis máximas de morfina	2.3 % (1)	0.0 % (-)	3.4 % (1)		
NUMERO DE AJUSTES	n = 44	n = 15	n = 29	U=0.24 ^{NS}	0.813
Media ± DE	1.73 ± 1.02	1.67 ± 1.11	1.76 ± 0.99		
Rango	0 / 5	0 / 4	0 / 5		
DOSIS BUPIVACAÍNA al mes	n = 46	n = 19	n = 27	U=1.43 ^{NS}	0.153
Media ± DE	6.19 ± 2.99	7.06 ± 3.59	5.58 ± 2.37		
Rango	2.00 / 16.40	3.00 / 16.40	2.00 / 10.00		
AUMENTO DOSIS BUPIVACAÍNA (1 mes)	n = 15	n = 9	n = 5	U=1.50 ^{NS}	0.190
Media ± DE	1.16 ± 1.87	1.53 ± 2.06	0.49 ± 1.42		
Rango	-0.50 / 5.70	0.00 / 5.70	-0.50 / 3.00		
Aumento (variación>0)	35.7 % (1)	44.4 % (4)	20.0 % (1)	Chi ² =3.55 ^{NS}	0.178
Mantiene (=0)	50.0 % (7)	55.6 % (5)	40.0 % (2)		
Reduce (variación<0)	14.3 % (2)	0.0 % (-)	40.0 % (2)		

NS: No significativo. **: Altamente significativo.

4. 2. 6. 2. Evolución de las necesidades farmacológicas en el mes 3

En la revisión realizada a los 3 meses de iniciarse la terapia de infusión intratecal la dosis diaria de morfina intratecal es de 2.09 ± 1.84 mg, sin diferencias significativas



entre los grupos DTI y DPE (tabla 38). Se objetiva un incremento en las dosis con respecto a las utilizadas al inicio de la terapia (1.09 ± 0.55 mg/día) y en el mes 1 (0.43 ± 0.73 mg/día), siendo estas diferencias altamente significativas.

Un 78.8 % de los pacientes del grupo DTI precisaron incrementar la dosis de morfina intratecal con respecto al mes 1, mientras que en el grupo DPE fueron únicamente el 30.8 %, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa.

Solamente 9 pacientes precisaron añadir un segundo fármaco (que fue en todos los casos bupivacaína), 8 pertenecientes al grupo DTI y el caso restante al grupo DPE. A pesar de estas diferencias no existe significación estadística, posiblemente por el bajo tamaño muestral.

La dosis de bupivacaína diaria era de 6.62 ± 2.53 mg, con un incremento entre el mes 1 y el mes 3 de 2.04 ± 2.40 mg/día. Aunque este aumento fue mayor en los pacientes del grupo DTI (2.34 ± 2.41) que en el DPE (0.81 ± 2.39) no existe significación estadística por las limitaciones ya expuestas, pero que se corresponde con un tamaño del efecto moderado ($R^2 = 0.070$) (tabla 38).

Tabla 38: Farmacología intratecal en el mes 3

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
DOSIS MORFINA (3 mes)	n = 50	n = 13	n = 37	U=1.54 ^{NS}	0.124
Media ± DE	2.09 ± 1.84	1.42 ± 1.02	2.32 ± 2.01		
Rango	0.46 / 10.66	0.00 / 3.00	0.46 / 10.66		
AUMENTO DOSIS MORFINA (mes 3 – mes 1)	n = 46	n = 13	n = 33	U=1.46 ^{NS}	0.144
Media ± DE	0.43 ± 0.73	0.27 ± 0.61	0.49 ± 0.77		
Rango	-0.70 / 3.12	-0.50 / 1.50	-0.70 / 3.12		
Aumento	65.2 % (30)	30.8 % (4)	78.8 % (26)	Chi ² =9.66**	0.008
Sin modificación	21.7 % (10)	46.2 % (6)	12.1 % (4)		
Disminución	13.0 % (6)	23.1 % (3)	9.1 % (3)		
AUMENTO DOSIS MORFINA (mes 3 – inicial)	n = 50	n = 13	n = 37	U=2.02*	0.044
Media ± DE	1.00 ± 1.58	0.37 ± 0.63	1.22 ± 1.75		
Rango	-0.60 / 8.86	-0.60 / 1.50	-0.60 / 8.86		
Aumento	74.0 % (37)	46.2 % (6)	83.8 % (31)	Chi ² =9.52**	0.009
Sin modificación	14.0 % (7)	38.5 % (5)	5.4 % (2)		
Disminución	12.0 % (6)	15.4 % (2)	10.8 % (4)		
COMBINACIÓN MORFINA + BUPIVACAÍNA	n = 118	n = 46	n = 72	Chi ² =3.18 ^{NS}	0.074
Sí	7.6 % (9)	2.2 % (1)	11.1 % (8)		
No	92.4 % (109)	97.8 % (45)	88.9 % (64)		
DOSIS BUPIVACAÍNA en el mes 3	n = 26	n = 4	n = 22	U=0.93 ^{NS}	0.389
Media ± DE	6.62 ± 2.53	5.42 ± 2.22	6.84 ± 2.57		



<i>Rango</i>	2.00 / 12.00	3.20 / 8.50	2.00 / 12.00		
AUMENTO DOSIS BUPIVACAÍNA (mes 3 – 1)	n = 15	n = 3	n = 12	U=1.16 ^{NS}	0.295
<i>Media ± DE</i>	2.04 ± 2.40	0.81 ± 2.39	2.34 ± 2.41		
<i>Rango</i>	-2.00 / 7.00	-1.08 / 3.50	-2.00 / 7.00		
<i>Aumento</i>	66.7 % (10)	33.3 % (1)	75.0 % (9)	Chi ² =2.66 ^{NS}	0.242
<i>Sin modificación</i>	20.0 % (3)	33.3 % (1)	16.7 % (2)		
<i>Disminución</i>	13.3 % (2)	33.3 % (1)	8.3 % (1)		

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo.

4. 2. 6. 2. 3. Evolución de las necesidades farmacológicas en el mes 6

La dosis media diaria de cloruro mórfico fue de 2.86 ± 3 mg en el mes 6, y se incrementó con respecto a la del mes 3, a la del mes 1 y a la del momento inicial de la terapia en 0.89 ± 1.69 mg, 1.17 ± 2.01 y 1.76 ± 2.85 mg/día, respectivamente (tabla 39). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de estas variables.

Como ocurría en el mes 3 y en el mes 1, al mes 6 también es mayor del porcentaje de pacientes en el grupo DTI que precisa incrementar la dosis de morfina intratecal, sin diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo DPE pero con un tamaño del efecto grande, sugiriendo que esta significación estadística no puede lograrse por el bajo tamaño muestral al mes 6 (tabla 39).

En tres pacientes fue necesario añadir un segundo fármaco al mes 6. En los 3 casos el fármaco fue bupivacaína, y pertenecían al grupo DTI.

Tabla 39: Farmacología intratecal al mes 6

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
DOSIS MORFINA (6 mes)	n = 29	n = 5	n = 24	U=1.47 ^{NS}	0.145
<i>Media ± DE</i>	2.86 ± 3.00	2.37 ± 3.44	2.96 ± 2.97		
<i>Rango</i>	0.50 / 14.50	0.50 / 8.50	0.54 / 14.50		
AUMENTO DOSIS MORFINA (mes 6 – mes 3)	n = 28	n = 5	n = 23	U=1.29 ^{NS}	0.215
<i>Media ± DE</i>	0.89 ± 1.69	1.07 ± 2.48	0.85 ± 1.54		
<i>Aumento</i>	57.1 % (16)	20.0 % (1)	65.2 % (15)	Chi ² =4.21 ^{NS}	0.144
<i>Sin modificación</i>	35.7 % (10)	60.0 % (3)	30.4 % (7)		
<i>Disminución</i>	7.1 % (2)	20.0 % (1)	4.3 % (1)		
AUMENTO DOSIS MORFINA (mes 6 – mes 1)	n = 27	n = 5	n = 22	U=1.62 ^{NS}	0.113
<i>Media ± DE</i>	1.17 ± 2.01	1.29 ± 3.19	1.14 ± 1.75		



<i>Aumento</i>	70.4 % (19)	20.0 % (1)	81.8 % (18)	Chi ² =7.27*	0.034
<i>Sin modificación</i>	14.8 % (4)	40.0 % (2)	9.1 % (2)		
<i>Disminución</i>	14.8 % (4)	40.0 % (2)	9.1 % (2)		
AUMENTO DOSIS MORFINA (mes 6 – inicial)	n = 29	n = 5	n = 24	U=1.16 ^{NS}	0.270
<i>Media ± DE</i>	1.76 ± 2.85	1.37 ± 3.15	1.84 ± 2.85		
<i>Aumento</i>	72.4 % (21)	40.0 % (2)	79.2 % (19)	Chi ² =5.09 ^{NS}	0.059
<i>Sin modificación</i>	10.3 % (3)	40.0 % (2)	4.2 % (1)		
<i>Disminución</i>	17.2 % (5)	20.0 % (1)	16.7 % (4)		

NS: No significativo. *: Significativo.

4. 2. 6. 2. 4. Fin del registro de la terapia

El número de días totales de tratamiento con cloruro mórfico intratecal fue de 145.30 ± 280.58 días (tabla 40), con una mediana de 58 y diferencias altamente significativas entre los grupos DTI (216.5 ± 362 días) y DPE (61.0 ± 67). Para el cálculo del número de días de terapia intratecal se tuvo en cuenta el tiempo global de tratamiento del paciente, y no sólo el periodo de 6 meses de seguimiento de nuestro estudio.

La dosis media final de cloruro mórfico intratecal fue de 2.37 ± 2.40 mg/día, y la comparación con la dosis de inicio de la terapia (1.13 ± 0.74) objetiva una diferencia altamente significativa (t-Student, t = 6.57, p < 0.001). Este incremento en la dosis media de morfina intratecal no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero el porcentaje de pacientes del grupo DTI que precisó incrementar la dosis fue mayor que el del grupo DPE, con una diferencia significativa (tabla 40) y un tamaño del efecto moderado-alto (R² = 0.127, V Cramer = 0.36).

Tabla 40: Dosificación de morfina intratecal al final de la terapia

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
NUMERO DE DIAS DE TRATAMIENTO	n = 131	n = 60	n = 71	t=3.28**	0.001
<i>Media ± DE</i>	145.3 ± 280	61.0 ± 67	216.5 ± 362		
<i>Rango</i>	4 / 2158	4 / 271	7 / 2158		
AUMENTO DOSIS MORFINA FINAL-INICIAL	n = 129	n = 57	n = 72	t=1.11 ^{NS}	0.268
<i>Media ± DE</i>	1.24 ± 2.13	1.00 ± 2.34	1.42 ± 1.96		
<i>Rango</i>	-0.50 / 14.0	-0.10 / 14.0	-0.50 / 12.70		
<i>Aumento</i>	69.8 % (90)	54.4 % (31)	81.9 % (59)	Chi ² =16.38**	0.000
<i>Sin modificación</i>	24.8 % (32)	42.1 % (24)	11.1 % (8)		
<i>Disminución</i>	5.4 % (7)	3.5 % (2)	6.9 % (5)		

NS: No significativo. **: Altamente significativo.



En los pacientes que recibieron una combinación de morfina y bupivacaína intratecal, el número total de días de tratamiento con bupivacaína fue de media de 123.52 ± 215.78 días, y al igual que ocurría con el análisis de la morfina intratecal, en el grupo DTI la media de días de terapia fue significativa más alta (tabla 41).

Se contrastó la dosis final de bupivacaína (7.00 ± 2.76 mg/día) con la inicial (4.56 ± 1.74 mg/día) analizando únicamente los casos en los que se tenían ambos datos, siendo la diferencia significativa (Wilcoxon: $Z_w = 2.40$, $p = 0.016$). Ni la dosis final de bupivacaína ni el incremento de dosis (5.55 ± 3.56 mg/día) presentaron diferencias significativas entre los grupos (tabla 41).

Tabla 41: Dosificación de bupivacaína intratecal al final de la terapia

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	P valor
DIAS DE TRATAMIENTO	n = 131	n = 60	n = 71	t=2.28*	0.025
Media ± DE	123.5 ± 216	48.2 ± 68	165.2 ± 256		
Rango	1 / 1586	4 / 271	1 / 1586		
AUMENTO DOSIS BUPIVACAÍNA FINAL-INICIAL	n = 16	n = 9	n = 7	t=1.11 ^{NS}	0.943
Media ± DE	5.55 ± 3.56	5.59 ± 3.99	5.53 ± 3.35		
Rango	-1.00 / 19.00	1.00 / 19.00	-1.00 / 14.20		

NS: No significativo. *: Significativo.

El número de ajustes en la dosificación de medicación intratecal fue de 3.14 ± 2.64 , con una mediana de 3 (RIQ 1 – 4). En el grupo DTI se realizaron una media de 3.58 ± 2.48 ajustes, un número significativamente mayor que los 2.57 ± 2.75 realizados en el grupo DPE (Mann Whitney: $Z_U = 3.15$, $p = 0.002$).

4. 2. 6. 3. Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la TIT

El número de visitas programadas a la Unidad del Dolor tras la terapia fue de 3.81 ± 5.98 (tabla 42), con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo DTI (5.21 ± 7.20) y el DPE (1.90 ± 2.82) y un tamaño del efecto moderado ($R^2 = 0.075$).



Adicionalmente, un 48 % de los pacientes del grupo DPE no realizaron ninguna visita programada en la unidad del dolor, en contraste con el 14.7 % de los que tenían un DTI implantado. Esta diferencia es altamente significativa y se corresponde con un tamaño del efecto elevado ($R^2 = 0.132$, V Cramer = 0.36).

No hubo necesidad de hacer visitas imprevistas a la Unidad del Dolor tras la terapia en el 82.3 % de los pacientes. Para aquellos que las necesitaron, la media en el grupo DTI (0.51 ± 1.09) fue superior al grupo DPE (0.16 ± 0.56), una diferencia aparentemente pequeña pero que alcanza significación estadística y se corresponde con un tamaño del efecto moderado ($R^2 = 0.040$).

Una vez recibida el alta a domicilio tras el implante, el 72.9 % no tuvo que recurrir al servicio de urgencias del hospital por presentar dolor, y el 74.4 % tampoco necesitó un nuevo ingreso hospitalario por este motivo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 42).

Tabla 42: Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia intratecal

VARIABLE	Muestra total	GRUPO		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
VISITAS PROGRAMADAS A UD	n = 50	n = 13	n = 37	U=3.96**	0.000
Media ± DE	3.81 ± 5.98	1.90 ± 2.82	5.21 ± 7.20		
Rango	0 / 44	0 / 13	0 / 44		
No visitas programadas	28.8 % (34)	48.0 % (24)	14.7 % (10)	Chi ² =15.57**	0.000
Sí visitas programadas	71.2 % (84)	52.0 % (26)	85.3 % (58)		
VISITAS IMPREVISTAS A LA UD	n = 130	n = 58	n = 72	U=2.43*	0.015
Media ± DE	0.35 ± 0.90	0.16 ± 0.56	0.51 ± 1.09		
Rango	0 / 6	0 / 3	0 / 6		
No visitas imprevistas	82.3 % (107)	91.4 % (53)	75.0 % (54)	Chi ² =5.92*	0.015
Sí visitas imprevistas	17.7 % (23)	8.6 % (5)	25.0 % (18)		
VISITAS A URGENCIAS POR DOLOR	n = 129	n = 57	n = 72	U=1.63 ^{NS}	0.103
Media ± DE	0.43 ± 0.92	0.28 ± 0.75	0.54 ± 1.02		
Rango	0 / 6	0 / 5	0 / 6		
No visitas Urgencias	72.9 % (94)	78.9 % (45)	68.1 % (49)	Chi ² =1.91 ^{NS}	0.167
Sí visitas Urgencias	27.1 % (35)	21.1 % (12)	31.9 % (23)		
INGRESOS HOSPITALARIOS POR DOLOR	n = 129	n = 57	n = 72	U=1.46 ^{NS}	0.145
Media ± DE	0.36 ± 0.79	0.28 ± 0.73	0.43 ± 0.84		
Rango	0 / 5	0 / 4	0 / 5		
No ingresos por dolor	74.4 % (96)	80.7 % (46)	69.4 % (50)	Chi ² =2.12 ^{NS}	0.146
Sí ingresos por dolor	30.6 % (22)	19.3 % (11)	30.6 % (22)		

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo. UD: Unidad de dolor.



4. 2. 6. 4. Finalización de la terapia

La causa fundamental de finalización de la terapia fue el fallecimiento del paciente (95.4 %), pero en el 4.5% terminó antes. Todos estos pacientes pertenecían al grupo DPE, y las causas fueron la detección de catéter migrado, infección del dispositivo y rotura del sistema (tabla 43).

En un 13.2 % de los pacientes el fallecimiento se produjo de manera anticipada a lo previsible de acuerdo con la evolución natural de su enfermedad oncológica, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Entre las causas, detalladas en la tabla 43, destacan la obstrucción intestinal, hemoptisis y hemorragia digestiva.

El 72.7 % de los pacientes fallecieron en el hospital, y un 64. 3 % precisaron sedación paliativa, con una duración media de 2.73 ± 1.77 días, sin diferencias entre los grupos.

Tabla 43: Finalización de la terapia

VARIABLE	Muestra total n = 125	GRUPO		Test de contraste	
		DPE n = 57	DTI n = 68	Valor	p valor
FIN TERAPIA PREVIA AL EXITUS	n = 131	n = 60	n = 71	Chi ² =7.39**	0.008
Sí	4.6 % (6)	10.0 % (6)	0.0 % (–)		
No	65.4 % (125)	90.0 % (54)	100 % (71)		
CAUSAS	n = 6	n = 6	--		
Detección catéter migrado	3	3	--		
Infección dispositivo	2	2	--		
Rotura del sistema	1	1	--		
EXITUS IMPREVISTO	n = 129	n = 59	n = 70	Chi ² =0.16 ^{NS}	0.685
Sí	13.2 % (17)	11.9 % (7)	14.3 % (10)		
No	86.8 % (112)	88.1 % (52)	85.7 % (60)		
CAUSAS	n = 17	n = 7	n = 10		
Obstrucción intestinal	4	3	1		
Hemoptisis	2	1	1		
Hemorragia digestiva	2	--	2		
Insuficiencia respiratoria	1	1	--		
Hipertermia maligna oncológica	1	1	--		
Accidente cerebrovascular	1	1	--		
Síndrome vena cava superior	1	--	1		
Hematuria	1	--	1		
Hipertensión intracraneal	1	--	1		
Tromboembolismo pulmonar	1	--	1		
Perforación intestinal	1	--	1		
Politraumatismo	1	--	1		



LUGAR DEL EXITUS	n = 121	n = 57	n = 64	Chi ² =0,40 ^{NS}	0,547
Hospital	72.7 % (88)	75.4 % (43)	70.3 % (45)		
Domicilio	27.3 % (33)	24.6 % (14)	29.7 % (19)		
NECESIDAD DE SEDACIÓN PALIATIVA	n = 115	n = 51	n = 64	Chi ² =2,69 ^{NS}	0,119
Sí	64.3 % (74)	72.5 % (37)	57.8 % (37)		
No	35.7 % (41)	27.5 % (14)	42.2 % (27)		
DIAS DE SEDACIÓN HASTA EXITUS	n = 74	n = 37	n = 37	U=0,74 ^{NS}	0,459
Media ± DE	2.73 ±1.77	2.57 ±1.66	2.89 ±1.88		
Rango	1 / 9	1 / 9	1 / 9		

NS: No significativo. **: Altamente significativo.

4. 3. Análisis de relación por modelos univariantes y multivariante

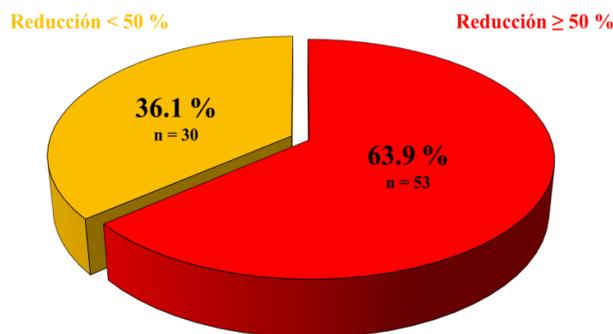
En esta tercera y última parte de los resultados se explican los modelos de asociación entre las variables de nuestro estudio. Para la construcción de estos modelos se ha seguido la metodología de la regresión logística binaria, definiendo una variable de tipo dicotómica y estudiando su relación con un grupo de variables que mostraron significación en un análisis univariante.

4. 3. 1. Modelo de variables relacionadas con el grado de control del dolor en el mes 1 de inicio de la terapia de infusión intratecal

Para poder establecer un modelo de asociación con las variables relacionadas con el grado de control del dolor en el mes 1 tras el inicio de la terapia se construyó una variable denominada “éxito terapéutico al mes 1”. Esta variable podía tomar dos valores, en función de si cada paciente del estudio lograba una reducción de la intensidad del dolor medida por la escala EVA de al menos un 50 % con respecto a la EVA previa al inicio de la terapia (éxito), o si la reducción experimentada del EVA era inferior al 50 % del valor previo al inicio de la terapia (no éxito) (figura 31).

Figura 31: Éxito terapéutico en el mes 1





Una vez definida esta variable se realizaron una serie de análisis univariantes mediante técnica de regresión logística, considerando aquellas variables que se estimaba podían presentar algún tipo de relación con la variable “éxito terapéutico al mes 1”. Los resultados de estos análisis se recogen en la tabla 44. Sólo se encontró significación estadística con las siguientes variables:

- Valoración IGC-clínico. Cuando es mejor o mucho mejor, establece una relación muy significativa con el éxito terapéutico.
- Dolor nocturno preimplante. Su ausencia establece una relación con el éxito terapéutico, muy significativa y con una eficacia predictiva elevada (14 %).
- Dolor nocturno al mes 1. Cuando está ausente establece una relación muy significativa con el éxito terapéutico, con una eficacia asociativa muy alta (27.1 %).
- Número de crisis de dolor episódico al mes 1. Cuanto menor sea el número de episodios mayor es la asociación con el éxito terapéutico. Relación estadísticamente significativa con una eficacia asociativa alta (15.6 %).
- Día tras el implante en que el paciente percibe mejoría clínica. Cuando mejora al segundo o tercer día la asociación es altamente significativa con el éxito terapéutico, con una eficacia predictiva moderada - alta (10.0 y 11.1 %, respectivamente).
- Duración de la cirugía de implante. Cuanto menor sea mayor probabilidad de éxito terapéutico. Eficacia predictiva moderada (8.1 %).

Adicionalmente, algunas variables están cerca de la significación estadística ($p < 0.20$), y estudios de mayor número de pacientes podrían llegar a demostrarla. Es el caso de la



presencia de metástasis óseas, menores dosis de opioide sistémico previo al implante, la asociación de efectos secundarios a la falta de eficacia como indicación de la terapia y un menor tiempo de estancia en URPA tras la cirugía.

Tabla 44: Variables relacionadas con el éxito terapéutico al mes 1 establecidas por regresión logística univariante.

VARIABLE	Reducción EVA ≥ 50 %	Regresión logística univariante					
		Wald	p-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR	
Tipo dispositivo	DPE	71.9 %	1.44 ^{NS}	0.231	0.024	1.79	0.69 / 4.63
	DTI	58.8 %	--	--	--	1	--
Metástasis	Sí	63.6 %	0.30 ^{NS}	0.586	0.005	1.75	0.23 / 13.12
	No	50.0 %	--	--	--	1	--
Metástasis óseas	Sí	41.2 %	1.71 ^{NS}	0.191	0.030	1.92	0.72 / 5.26
	No	26.7 %	--	--	--	1	--
Tipo dolor			2.72 ^{NS}	0.438	0.045	--	--
	Visceral puro	66.7 %	0.57 ^{NS}	0.451	--	1.85	0.38 / 9.08
	Somático puro	63.6 %	0.64 ^{NS}	0.422	--	1.62	0.50 / 5.21
	Mixto neuropático	74.1 %	2.66 ^{NS}	0.103	--	2.64	0.82 / 8.45
	Mixto nociceptivo	52.0 %	--	--	--	1	--
Opioide basal			1.91 ^{NS}	0.752	0.046	--	--
	Oxicodona	70.0 %	1.88 ^{NS}	0.170	--	2.92	0.63 / 13.46
	Hidromorfina	60.0 %	0.31 ^{NS}	0.579	--	1.88	0.20 / 17.27
	Fentanilo TTS	63.2 %	1.03 ^{NS}	0.310	--	2.14	0.49 / 9.33
	Tramadol	100 %	0.00 ^{NS}	1	--	--	-- / --
	Morfina	44.4 %	--	--	--	1	--
Morfina equipotente (media)	246.8 vs 309.5	1.95 ^{NS}	.163	0.035	1	0.99 / 1.01	
Escala Karnofsky inicial (media)	52.8 vs 54.8	0.24 ^{NS}	0.625	0.004	1	0.97 / 1.03	
Indicación	Efectos adversos + falta de eficacia	83.3 %	1.87 ^{NS}	0.171	0.039	3.05	0.62 / 15.06
	Falta eficacia	62.1 %	--	--	--	1	--
Dosis morfina inicial (media)	1.12 vs 1.36	1.48 ^{NS}	0.224	0.025	0.72	0.42 / 1.23	
Número episodios dolor episódico diarios (media)	4.78 vs 4.12	1.56 ^{NS}	0.212	0.031	1.17	0.92 / 1.49	
Dolor nocturno previo	No	81.1 %	8.05**	0.005	0.140	4.29	1.57 / 11.71
	Sí	50.0 %	--	--	--	1	--
Bupivacaina al inicio	Sí	72.7 %	0.47 ^{NS}	0.494	0.008	1.64	0.40 / 6.71
	No	62.0 %	--	--	--	1	--
Dosis bupivacaina inicial (media)	4.55 vs 2.00	2.81 ^{NS}	0.508	0.044	5.20	0.04 / 687.8	
Número episodios dolor episódico mes 1 (media)	2.62 vs 4.57	5.34*	0.021	0.156	0.84	0.72 / 0.97	
Dolor nocturno mes 1	No	76.7 %	15.19**	0.000	0.271	3.29	1.81 / 5.98
	Sí	31.6 %	--	--	--	1	--
IGC clínico			13.72**	0.003	0.295	--	--
	Mucho mejor	92.3 %	9.92**	0.002	--	21.00	3.16 / 139.66
	Mejor	60.5 %	1.94 ^{NS}	0.164	--	2.68	0.67 / 10.77
	Ningún cambio	25.0 %	0.27 ^{NS}	0.601	--	0.58	0.08 / 4.39
	Peor / Mucho peor	36.4 %	--	--	--	1	--
Días ingreso hospitalario (media)	8.67 vs 9.88	0.96 ^{NS}	0.328	0.019	1.02	0.97 / 1.05	
Día en el que nota mejoría (media)	2.45 vs 3.79	0.07 ^{NS}	0.791	0.001	1.01	0.94 / 1.09	
Minutos duración cirugía (media)	93.8 vs 102.8	4.14 *	0.042	0.081	1.01	1.00 / 1.02	
Tiempo en Sala Despertar (media)	121.6 vs 138.5	2.11 ^{NS}	0.146	0.054	1.00	0.99 / 1.01	



Dosis morfina en primeras 24h (media)	13.52 vs 20.77	0.06 ^{NS}	0.804	0.001	1.00	0.98 / 1.02
Número de analgésicos no opioides en 24 h (media)	3.10 vs 3.26	3.36 ^{NS}	0.067	0.071	1.14	0.99 / 1.32
Mejoría en el día 1						
Sí	69.8 %	0.47 ^{NS}	0.494	0.008	1.27	0.64 / 2.49
No	55.9 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 2						
Sí	65.6 %	5.72 *	0.017	0.100	1.90	1.12 / 3.23
No	56.3 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 3						
Sí	65.7 %	6.36 *	0.012	0.111	1.91	1.16 / 3.17
No	50.0 %	--	--	--	1	--
Días de espera para cirugía (media)	20.3 vs 34.5	0.05 ^{NS}	0.830	0.001	1.00	0.99 / 1.01

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo.

Con todas las variables arriba comentadas, estadísticamente significativas o cercanas a la significación estadística ($p < 0.20$), se construyó un modelo multivariante altamente significativo con $p < 0.001$ (Test Ómnibus: valor = 19.33; $p = 0.00023$) y en el que no hay diferencias significativas entre el estado real del caso (reducción de al menos el 50% del EVA inicial) y el estado predecido por el modelo con $p > 0.05$ (Test Hosmer-Lemeshow: valor = 4.11; $p = 0.767$).

El modelo tiene una muy alta eficacia asociativa, del 46.5 % (tabla 45), y está formado por tres factores, que por orden son: un menor número de crisis de dolor episódico en el mes 1 (con una eficacia del 16.3 %), la ausencia de dolor nocturno en el momento previo al implante (que añade un 15.4 % a la eficacia) y la presencia de mejoría clínica en el día 2 tras la cirugía del implante (que suma el 4.8% restante).

Tabla 45: Variables asociadas al éxito terapéutico al mes 1 del implante en modelo logístico multivariante.

FACTORES	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
Menor número de crisis de dolor episódico en el mes 1 (media)	-0.74	8.78**	0.003	0.163	0.163	0.48	0.29 / 0.78
Ausencia de dolor nocturno antes del implante	2.10	5.97*	0.015	0.154	0.317	8.20	1.52 / 44.35
Presencia de mejoría en el día 2 tras el implante	2.39	5.56*	0.018	0.148	0.465	10.87	1.50 / 76.92

*: Significativo. **: Altamente significativo.

4. 3. 2. Modelo de variables relacionadas con la funcionalidad del paciente en el mes 1 de inicio de la terapia de infusión intratecal



Para estudiar la asociación de las variables de este estudio con la mejoría funcional del paciente en el mes 1 de inicio de la terapia se estableció la variable dicotómica mejoría - estabilidad funcional. Esta variable podía tomar dos valores: Mejoría o estabilidad funcional, que englobaba a los pacientes que al mes 1 presentaban una situación funcional mayor o igual a la que tenían antes del implante (93 casos -71%-), y ausencia de mejoría o estabilidad funcional, que incluía a los pacientes que tenían menor funcionalidad, estaban encamados, moribundos o habían fallecido (38 casos -29 %-).

Definida esta variable se realizaron análisis univariantes mediante técnica de regresión logística, considerando las variables que se estimaba podían presentar algún tipo de relación con la variable “mejoría - estabilidad funcional”. Los resultados de estos análisis se recogen en la tabla 46. Solo se encontró significación estadística con las siguientes variables:

- Número de días de ingreso hospitalario tras la cirugía de implante. Un menor número de días de ingreso hospitalario es un factor significativamente influyente ($p = 0.002$) con una eficacia predictora grande (14.7 %).
- Mejoría del dolor en el día 2 y en el día 3 después del implante. Presentan una alta significación estadística ($p = 0.006$ y $p = 0.003$) con una eficacia predictiva del 8.5 % y del 10 % respectivamente.
- Escala IGC-clínico. Los pacientes con mejor IGC-clínico también presentan mejoría-estabilidad funcional.
- Crisis de dolor episódico en el mes 1. Cuantos menos episodios, mayor será la probabilidad de presentar mejoría-estabilidad funcional (OR 0.75), con eficacia asociativa moderada (9.2 %).
- Ajustes iniciales en la dosificación de la terapia intratecal. Cuanto menor sea el número de ajustes, mayor es la probabilidad de presentar mejoría-estabilidad funcional al mes 1 (OR 0.67) con una eficacia predictiva moderada $R^2 = 8.4$ %).

Junto a las anteriores, existen algunas variables que quedan cerca de la significación estadística ($p < 0.20$) y que estudios con mayor tamaño muestral podrían confirmar su potencial capacidad predictiva con la situación de mejoría-estabilidad funcional al mes



1. Se trata del índice de masa corporal, la puntuación de la escala Karnofsky, la estimación de supervivencia y el dolor nocturno durante el primer mes.

Tabla 46. Variables relacionadas con la mejoría – estabilidad funcional al mes 1 establecidas por regresión logística univariante.

Variable a estudio	Mejor o igual funcionalidad	Regresión logística univariante					
		Wald	p-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR	
Tipo dispositivo DTI	75.0 %	1.24 ^{NS}	0.266	0.013	1.54	0.72 / 3.28	
	DPE	66.1 %	--	--	--	1	--
Edad (media)	60.4 vs 60.2	0.02 ^{NS}	0.899	0.000	1.00	0.96 / 1.04	
IMC (media)	26.9 vs 24.7	3.27 ^{NS}	0.079	0.047	1.10	0.99 / 1.21	
Dolor EVA preimplante (media)	7.65 vs 8.11	1.88 ^{NS}	0.170	0.023	0.83	0.64 / 1.08	
Metástasis	Sí	72.1 %	0.70 ^{NS}	0.401	0.007	1.94	0.41 / 9.13
	No	57.1 %	--	--	--	1	--
Metástasis óseas	Sí	73.5 %	0.97 ^{NS}	0.325	0.011	1.48	0.68 / 3.22
	No	65.2 %	--	--	--	1	--
Escala Karnofsky inicial (media)	55.7 vs 48.0	3.74 ^{NS}	0.053	0.052	1.03	1.00 / 1.05	
Estimación Supervivencia		7.38 ^{NS}	0.061	0.092	--	--	
<1 mes	50.0 %	--	--	--	1	--	
1-3 meses	56.5 %	0.12 ^{NS}	0.730	--	1.30	0.29 / 5.76	
3-6 meses	78.8 %	2.96 ^{NS}	0.085	--	3.71	0.83 / 16.55	
>6 meses	80.9 %	3.86*	0.049	--	4.22	1.00 / 17.76	
Dosis morfina inicial (mg)	1.17 vs 1.04	0.81 ^{NS}	0.368	0.010	1.31	0.73 / 2.35	
Bupivacaina al inicio	No	70.9 %	0.01 ^{NS}	0.934	0.000	1.04	0.37 / 2.96
	Sí	70.0 %	--	--	--	1	--
Dosis Bupivacaina inicial (media)	4.69 vs 4.40	0.12 ^{NS}	0.733	0.009	1.12	0.58 / 2.16	
Indicación Falta eficacia	73.7 %	1.47 ^{NS}	0.225	0.016	1.76	0.71 / 4.35	
	Falta eficacia + efectos adversos	61.5 %	--	--	--	1	--
Número de ajustes inicio TIT (media)	1.53 vs 2.29	5.43*	0.020	0.084	0.67	0.48 / 0.94	
Dolor EVA mes 1 (media)	2.89 vs 3.63	1.18 ^{NS}	0.277	0.022	0.88	0.71 / 1.10	
Presencia dolor episódico mes 1	No	80.9 %	0.21 ^{NS}	0.647	0.003	1.24	0.49 / 3.14
	Sí	77.3 %	--	--	--	1	--
Episodios dolor episódico mes 1 (media)	3.28 vs 4.50	4.11*	0.043	0.092	0.75	0.56 / 0.99	
Dolor nocturno mes 1	No	83.5 %	3.17 ^{NS}	0.075	0.043	2.54	0.91 / 7.06
	Sí	66.7 %	--	--	--	1	--
Bupivacaina en mes 1	No	75.0 %	0.17 ^{NS}	0.681	0.003	1.12	0.46 / 3.31
	Sí	70.9 %	--	--	--	1	--
Dosis morfina mes 1 (media)	1.79 vs 1.86	0.04 ^{NS}	0.842	0.001	0.97	0.75 / 1.27	
Dosis bupivacaina mes 1 (media)	6.20 vs 6.16	0.00 ^{NS}	0.968	0.000	1.01	0.80 / 1.26	
IGC clínico		10.43*	0.015	0.116	--	--	
	Mucho mejor	83.3 %	9.80**	0.002	--	7.86	2.16 / 28.57
	Mejor	72.3 %	6.42*	0.011	--	4.10	1.68 / 12.23
	Ningún cambio	75.0 %	3.54 ^{NS}	0.060	--	4.71	0.94 / 23.68
	Peor / Mucho peor	38.9 %	--	--	--	1	--
Días ingreso hospitalario (media)	6.27 vs 15.66	9.34**	0.002	0.147	0.94	0.91 / 0.98	
Minutos cirugía (media)	97.2 vs 95.4	0.06 ^{NS}	0.807	0.001	1.00	0.99 / 1.01	



Mejoría en el día 1	Sí	71.8 %	0.16 ^{NS}	0.688	0.002	0.85	0.69 / 1.85
	No	68.5 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 2	Sí	76.5 %	7.69**	0.006	0.085	0.28	0.12 / 0.69
	No	48.1 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 3	Sí	75.7 %	8.86**	0.003	0.100	0.20	0.07 / 0.58
	No	38.9 %	--	--	--	1	--
Días de espera cirugía (media)		34.4 vs 18.2	1.19 ^{NS}	0.276	0.022	1.01	0.99 / 1.02

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo.

Con todas las variables arriba comentadas, estadísticamente significativas o cercanas a la significación estadística ($p < 0.20$) se construyó un modelo multivariante altamente significativo con $p < 0.001$ (Test Ómnibus: valor = 39.12; $p = 0.00000$) que no presenta diferencias significativas entre el estado real del caso (funcionalidad mejor/igual) y el estado predicho a partir del modelo con $p > 0.05$ (Test Hosmer-Lemeshow: valor = 3.10; $p = 0.875$).

Este modelo multivariante tiene una muy alta eficacia asociativa total (37.9 %) a pesar de estar constituido solamente por dos factores, el IGC-clínico valorado como mejor o mucho mejor (OR = 5.22) que explica un 28 % de la capacidad de asociación total, y el menor número de días de ingreso hospitalario tras la cirugía de implante (OR 0.95) y que explica el 9.9 % restante de la eficacia del modelo (tabla 47).

Tabla 47. Variables asociadas a la mejoría-estabilidad funcional al mes 1 del implante, en modelo logístico multivariante.

Factores incluidos	B	Wald	p-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
IGC clínico (mejor / mucho mejor)	1.65	29.74**	0.000	0.280	0.280	5.22	2.88 / 9.46
Número de días de ingreso tras implante	-0.06	8.50**	0.004	0.099	0.379	0.95	0.91 / 0.98

** = Altamente significativo

4. 3. 3. Modelo de variables relacionadas con la presencia de complicaciones de la terapia de infusión intratecal

Se realizó una serie de análisis univariantes mediante técnica de regresión logística, considerando a las variables que se estimaba podían presentar algún tipo de relación con



la presencia de complicaciones. Los resultados de estos análisis se recogen en la tabla 48. Sólo se encontró significación estadística con las siguientes variables:

- Número de ajustes iniciales tras el implante en la dosificación de la terapia intratecal para lograr controlar el dolor. Es un factor predictor muy significativo ($p = 0.004$), con una eficacia predictiva grande (13.1 %).
- Utilización de un dispositivo de tipo DTI. Es un predictor eficaz, estadísticamente significativo ($p = 0.028$) con una eficacia moderada (5.1 %).
- Presencia de mejoría en el control del dolor al tercer día tras el implante, que es estadísticamente significativo ($p = 0.047$) pero con una eficacia del 4.3 %.

Las variables que se han objetivado próximas a la significación estadística ($p < 0.20$) y que podrían mejorar su significación estadística en la capacidad asociativa si el tamaño muestral fuese mayor son el cambio en la funcionalidad, el número de días de ingreso hospitalario tras la cirugía, el número de visitas imprevistas al servicio de urgencias, la dosis final de morfina intratecal, la dosis de morfina intratecal en el mes 6 y la técnica anestésica empleada en el implante del dispositivo.

Tabla 48. Variables relacionadas con la presencia de complicaciones, establecidas por regresión logística univariante.

VARIABLES	No complicaciones	Regresión logística univariante					
		Wald	p-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR	
Tipo dispositivo DTI	75.0 %	4.86 *	0.028	0.051	2.29	1.10 / 4.80	
DPE	56.7 %	--	--	--	1	--	
Edad (media)	60.8 vs 59.8	0.20 ^{NS}	0.652	0.002	1.01	0.98 / 1.04	
IMC (media)	26.5 vs 26.1	0.14 ^{NS}	0.705	0.002	1.02	0.94 / 1.10	
Dolor EVA preimplante (media)	7.82 vs 7.72	0.11 ^{NS}	0.740	0.001	1.04	0.83 / 1.30	
Metástasis No	100 %	0.00 ^{NS}	0.999	0.059	---	--	
Sí	65.9 %	--	--	--	1	--	
Metástasis óseas No	67.4 %	0.05 ^{NS}	0.825	0.001	1.09	0.51 / 2.34	
Sí	65.5 %	--	--	--	1	--	
Escala de Kanoosky inicial (media)	55.0 vs 50.83	1.33 ^{NS}	0.248	0.017	1.01	0.98 / 1.04	
Estimación supervivencia		3.98 ^{NS}	0.263	0.049	--	--	
< 1 mes	50.0 %	--	--	--	1	--	
1-3 meses	58.3 %	0.20 ^{NS}	0.656	--	1.40	0.32 / 6.16	
3-6 meses	66.7 %	0.90 ^{NS}	0.344	--	2.00	0.48 / 8.40	
> 6 meses	76.6 %	2.71 ^{NS}	0.100	--	3.27	0.80 / 13.43	
Indicación Falta eficacia	67.7 %	0.66 ^{NS}	0.415	0.007	1.44	0.60 / 3.46	
Falta eficacia + efectos adversos	59.3 %	--	--	--	1	--	
Efectos adversos No	68.0 %	0.72 ^{NS}	0.396	0.008	1.46	0.61 / 3.51	
Sí	59.3 %	--	--	--	1	--	



Dosis IT morfina inicial (media)	1.15 vs 1.09	0.21 ^{NS}	0.644	0.002	1.13	0.68 / 1.88
Número de ajustes iniciales (media)	1.46 vs 2.39	8.28**	0.004	0.131	0.58	0.40 / 0.84
Número de ajustes globales (media)	2.90 vs 3.59	1.62 ^{NS}	0.203	0.021	0.91	0.78 / 1.05
Cambio funcionalidad	Mayor / Igual	69.9 %	1.72 ^{NS}	0.189	0.018	1.69 / 3.69
	Menor	57.9 %	--	--	1	--
Días ingreso hospitalario (media)	7.70 vs 11.63	2.37 ^{NS}	0.123	0.029	0.98	0.95 / 1.01
Minutos cirugía (media)	98.7 vs 94.7	0.33 ^{NS}	0.565	0.004	1.00	0.98 / 1.02
Día en el que nota mejoría (media)	2.00 vs 4.33	5.04*	0.025	0.082	0.87	0.78 / 0.98
Mejoría en el día 1	Sí	69.0 %	0.85 ^{NS}	0.358	0.009	1.42 / 2.98
	No	61.21 %	--	--	1	--
Mejoría en el día 2	Sí	68.4 %	1.52 ^{NS}	0.218	0.016	1.73 / 4.13
	No	55.6 %	--	--	1	--
Mejoría en el día 3	Sí	69.2 %	3.95 *	0.047	0.043	2.80 / 7.74
	No	44.4 %	--	--	1	--
Días de terapia (media)	167.1 vs 115.6	0.89 ^{NS}	0.346	0.012	1.01	0.97 / 1.03
Visitas a Unidad del Dolor (media)	4.00 vs 3.43	0.24 ^{NS}	0.622	0.003	1.02	0.95 / 1.09
Visitas imprevistas Unidad del Dolor (media)	0.30 vs 0.45	0.80 ^{NS}	0.370	0.008	0.84	0.57 / 1.24
Visitas imprevistas a urgencias (media)	0.34 vs 0.59	1.98 ^{NS}	0.160	0.022	0.75	0.50 / 1.12
Dosis final morfina IT (media)	2.16 vs 2.76	1.71 ^{NS}	0.191	0.019	0.90	0.78 / 1.05
Dosis final bupivacaína IT (media)	6.90 vs 6.88	0.00 ^{NS}	0.989	0.000	1.00	0.87 / 1.15
Dosis morfina mes 1 IT (media)	1.82 vs 1.78	0.01 ^{NS}	0.905	0.000	1.02	0.79 / 1.30
Dosis morfina mes 3 IT (media)	2.01 vs 2.22	0.15 ^{NS}	0.696	0.004	0.94	0.69 / 1.28
Dosis morfina mes 6 IT (media)	1.98 vs 4.52	3.19 ^{NS}	0.074	0.225	0.69	0.46 / 1.04
Dosis bupivacaína mes 1 IT (media)	6.08 vs 6.40	0.12 ^{NS}	0.729	0.004	0.96	0.79 / 1.18
Dosis bupivacaína mes 3 IT (media)	6.77 vs 6.41	0.13 ^{NS}	0.719	0.007	1.06	0.77 / 1.46
Tipo anestesia	Local + Sedación	66.7 %	2.43 ^{NS}	0.119	0.030	4.00 / 22.85
	General	33.3 %	--	--	1	--
Analgésicos no opioides día 1 (media)	3.27 vs 3.17	0.09 ^{NS}	0.762	0.001	1.04	0.82 / 1.30
Dosis rescate morfina (media)	16.82 vs 13.57	0.79 ^{NS}	0.375	0.010	1.01	0.98 / 1.03
Tiempo en URPA (media)	129.5 vs 151.2	1.31 ^{NS}	0.252	0.019	0.99	0.98 / 1.01
Días de espera cirugía (media)	35.3 vs 17.6	1.49 ^{NS}	0.223	0.028	1.01	0.98 / 1.02

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo. IT: Intratecal. URPA: Unidad de recuperación postanestésica.

A partir del conjunto completo de estas variables con significación ($p < 0.05$) o tendencia hacia ella ($p < 0.20$) se intentó construir un modelo multivariante, pero no fue posible lograr un modelo multivariante significativamente eficaz. Solamente los factores, antes comentados en su forma univariante puede ser utilizados para tratar de conocer la ausencia/presencia de complicaciones. Y de ellos, el más eficaz es el menor número de ajustes al inicio de la terapia para lograr la reducción del EVA (OR 0.58, IC 95 %: 0.4 – 0.84).



4. 3. 4. Modelo de variables relacionadas con la satisfacción del paciente con la terapia de infusión intratecal

A partir de la variable IGC-paciente se generó una variable dicotómica que clasifica a la muestra en satisfechos cuando su IGC-paciente es mejor (muchísimo mejor, mucho mejor y un poco mejor), y en no satisfechos cuando su IGC-paciente es igual o peor (ningún cambio, un poco peor, mucho peor y muchísimo peor). Esta variable establece que un 79.4% de pacientes (104) estaban satisfechos con la terapia de infusión intratecal, y el 20.6% restante no.

Se realizó el estudio univariante de aquellas variables que clínicamente se podían considerar como potenciales variables asociadas a la satisfacción del paciente. Los resultados se recogen en la tabla 49, y mostraron significación estadística:

- EVA al mes 1. La satisfacción del paciente se asocia con un menor valor de EVA al mes 1 ($p = 0.000$) con una eficacia muy grande (25.9%).
- Número de crisis de dolor episódico al mes 1. Cuanto menor sea este número mayor probabilidad de que el paciente esté satisfecho ($p = 0.005$) con una eficacia elevada (19.1 %). Y junto a esta variable, la ausencia de dolor episódico ya es significativa por sí misma ($p = 0.018$) aunque menos eficaz (9.2 %).
- Número de cirugías durante la terapia de infusión intratecal. Un menor número de cirugías se asocia significativamente con la satisfacción ($p = 0.018$) con una eficacia moderada (6.9 %).
- La funcionalidad, si se mantiene o mejora, se asocia con estar satisfecho ($p = 0.016$), con una eficacia moderada (6.6 %).
- La ausencia de dolor nocturno en el mes 1 se asocia con estar satisfecho ($p = 0.037$) y con eficacia moderada (6.1 %).
- La menor dosis de morfina intratecal inicial es significativa pero ya con un efecto menor ($p = 0.048$), aunque aún en la eficacia es moderada (4.8 %).

Otras variables que pondrían asociarse a la satisfacción debido a que se aproximan al umbral de la significación estadística ($p < 0.20$) son un menor número de ajustes iniciales necesarios para controlar el dolor al inicio de la terapia intratecal, la ausencia



de complicaciones, la duración de la cirugía y la percepción de mejoría en los tres primeros días postoperatorios del implante.

Tabla 49. Variables relacionadas con la satisfacción, establecidas por regresión logística univariante.

VARIABLE	Paciente satisfecho	Regresión logística univariante					
		Wald	p-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR	
Tipo dispositivo	DPE	86.4 %	3.16 ^{NS}	0.075	0.040	2.28	0.92 / 5.68
	DTI	73.6 %	--	--	--	1	--
Metástasis	No	85.7 %	0.19 ^{NS}	0.660	0.003	1.62	0.19 / 14.10
	Sí	78.7 %	--	--	--	1	--
Metástasis óseas	Sí	79.5 %	0.03 ^{NS}	0.867	0.000	1.08	0.45 / 2.60
	No	78.3 %	--	--	--	1	--
Puntuación Karnofsky inicial (media)	53.9 vs 53.0	0.05 ^{NS}	0.829	0.001	1.00	0.98 / 1.03	
Tipo dolor		1.48 ^{NS}	0.830	0.017	--	--	
	Neuropático puro	66.7 %	--	--	--	1	--
	Visceral puro	76.9 %	0.14 ^{NS}	0.713	--	1.67	0.11 / 25.43
	Somático puro	73.3 %	0.06 ^{NS}	0.805	--	1.38	0.11 / 17.32
	Mixto neuropático	80.9 %	0.34 ^{NS}	0.559	--	2.11	0.17 / 25.92
	Mixto nociceptivo	83.8 %	0.53 ^{NS}	0.467	--	2.58	0.20 / 33.24
EVA preimplante (media)	7.70 vs 8.04	0.85 ^{NS}	0.356	0.011	0.88	0.66 / 1.16	
Estimación supervivencia		1.40 ^{NS}	0.704	0.020	--	--	
	< 1 mes	70.0 %	--	--	--	1	--
	1 - 3 meses	87.0 %	1.28 ^{NS}	0.257	--	2.86	0.46 / 17.58
	3 - 6 meses	81.8 %	0.63 ^{NS}	0.426	--	1.93	0.38 / 9.71
	> 6 meses	78.7 %	0.35 ^{NS}	0.553	--	1.59	0.35 / 7.27
Indicación	Falta eficacia	84.6 %	0.43 ^{NS}	0.511	0.006	1.48	0.46 / 4.77
	Falta eficacia + efectos adversos	78.8 %	--	--	--	1	--
Efectos adversos	No	78.0 %	0.54 ^{NS}	0.460	0.007	0.64	0.20 / 2.07
	Sí	84.6 %	--	--	--	1	--
Dosis morfina IT inicial (media)	1.06 vs 1.41	3.92*	0.048	0.048	0.58	0.34 / 0.99	
Bupivacaina IT inicial	Sí	85.0 %	0.47 ^{NS}	0.492	0.006	1.58	0.43 / 5.85
	No	78.2 %	--	--	--	1	--
Dosis bupivacaina IT inicial (media)	4.50 vs 5.50	0.68 ^{NS}	0.409	0.038	0.66	0.25 / 1.75	
Número de ajustes inicio TIT (media)	1.67 vs 2.13	1.74 ^{NS}	0.187	0.024	0.82	0.62 / 1.10	
EVA mes 1 (media)	2.51 vs 5.03	12.52**	0.000	0.259	0.62	0.48 / 0.81	
Presencia de dolor episódico mes 1	No	91.5 %	5.56*	0.018	0.092	4.03	1.26 / 12.85
	Sí	72.7 %					
Episodios de dolor episódico mes 1 (media)	3.12 vs 4.83	8.01**	0.005	0.191	0.64	0.47 / 0.87	
Dolor nocturno mes 1	No	85.9 %	4.35*	0.037	0.061	3.04	1.07 / 8.65
	Sí	66.7 %	--	--	--	1	--
Cambio funcionalidad	Mayor / Igual	84.9 %	5.76*	0.016	0.066	2.93	1.22 / 7.06
	Menor	65.8 %	--	--	--	1	--
Días ingreso hospitalario tras cirugía (media)	9.00 vs 9.33	0.01 ^{NS}	0.905	0.000	1.00	1.96 / 1.04	
Visitas programadas Unidad Dolor (media)	3.66 vs 4.15	0.14 ^{NS}	0.710	0.002	0.99	0.92 / 1.06	
Visitas imprevistas a Urgencias (media)	0.42 vs 0.48	0.11 ^{NS}	0.741	0.001	0.93	0.60 / 1.44	
Visitas imprevistas Unidad Dolor (media)	0.32 vs 0.48	0.63 ^{NS}	0.427	0.007	0.84	0.55 / 1.28	



Complicaciones	No	83.9 %	3.15 ^{NS}	0.076	0.037	2.19	0.92 / 5.19
	Sí	70.5 %	--	--	--	1	--
Número de complicaciones (media)		1.53 vs 1.54	0.00 ^{NS}	0.981	0.000	0.99	0.37 / 2.65
Minutos cirugía (media)		99.3 vs 88.4	2.03 ^{NS}	0.154	0.031	1.01	0.98 / 1.04
Número de cirugías (media)		1.07 vs 1.27	5.56*	0.018	0.069	0.26	0.09 / 0.80
Tiempo en URPA (media)		134.3 vs 139.0	0.05 ^{NS}	0.821	0.001	1.00	0.99 / 1.01
Analgésicos no opioides día 1 (media)		3.27 vs 3.12	0.15 ^{NS}	0.697	0.002	1.05	0.81 / 1.38
Dosis rescate morfina (media)		15.22 vs 17.20	0.22 ^{NS}	0.642	0.003	0.99	0.96 / 1.02
Día en el que nota mejoría (media)		2.62 vs 3.44	0.66 ^{NS}	0.416	0.008	0.97	0.89 / 1.05
Mejoría en el día 1	Sí	83.1 %	2.11 ^{NS}	0.147	0.026	1.89	0.80 / 4.47
	No	72.2 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 2	Sí	80.6 %	1.29 ^{NS}	0.256	0.015	0.57	0.22 / 1.50
	No	70.4 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 3	Sí	80.4 %	1.66 ^{NS}	0.197	0.019	0.49	0.16 / 1.45
	No	66.7 %	--	--	--	1	--
Días de espera cirugía (media)		27.5 vs 38.7	0.51 ^{NS}	0.477	0.006	0.99	0.98 / 1.01

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo. IT: Intratecal. URPA: Unidad de recuperación postanestésica.

Con las variables comentadas que alcanzan la significación estadística ($p < 0.05$) o están próximas a alcanzarla ($p < 0.20$) se intentó encontrar un modelo predictivo multivariante. Pero el resultado fue que la fuerza que tiene la variable EVA en el mes 1 es tan elevada, que no permite la entrada de otros factores, haciendo que no haya sido posible construir un modelo multivariante. No obstante, sí que podemos mantener que cada una de las variables significativas antes citadas son, de forma independiente unas de otras, capaces de asociarse con la satisfacción, pero no como conjunto. Y entre ellas la menor puntuación de EVA al mes 1 es el factor principal.

4. 3. 5. Modelo de variables relacionadas con las necesidades de recursos sanitarios para el implante del dispositivo

Para tratar de realizar un acercamiento a la necesidad de recursos sanitarios para implantar el dispositivo con el que aplicar la terapia de infusión intratecal, se ha planteado que son mayores cuanto mayor es el tiempo de hospitalización necesario. Para ello se han establecido un ingreso prolongado, si fue mayor de 7 días, o no prolongado cuando fue menor o igual a 7 días. El ingreso fue no prolongado en el 66.7 % de los pacientes (78 casos) y prolongado en el 33.3 %.

Los resultados del análisis univariante se recogen en la tabla 50, y las variables que muestran una asociación estadísticamente significativa con un ingreso prolongado son:



- Número de ajustes iniciales de la terapia intratecal para control del dolor. La necesidad de un mayor número de ajustes es un factor predictor significativo de ingreso prolongado ($p = 0.001$) y con alta eficacia (19.0%).
- Día tras la cirugía de implante que nota alivio del dolor. Cuanto más se retrase con respecto al momento de la cirugía mayor es la probabilidad de que el ingreso sea prolongado. La falta de percepción de mejoría del dolor en cualquiera de los 3 primeros días supone una alta significación estadística ($p < 0.01$) y una eficacia moderada-alta (cerca al 10 %).
- Una peor valoración en el IGC-clínico ($p = 0.031$) con eficacia elevada (13.7 %).
- Una mayor dosis de rescate de morfina en las primeras 24 horas tras la cirugía es un factor predictor de ingreso hospitalario prolongado tras la cirugía que es significativa ($p = 0.028$) y moderadamente eficaz (6.6 %).
- El mayor tiempo de estancia en la URPA, también es un factor predictor de ingreso hospitalario prolongado ($p = 0.035$), aunque ya con mucha menos eficacia (3.5%).

Otras variables que están próximas a la significación estadística ($p < 0.20$) son el tipo de dispositivo (DPE), la ausencia de metástasis y la menor duración de la cirugía.

Tabla 50: Variables relacionadas con la necesidad de ingreso hospitalario prolongado, establecidas por regresión logística univariante.

VARIABLE	Ingreso mayor 7 días	Regresión logística univariante					
		Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR	
Tipo dispositivo	DPE	40.0 %	1.73 ^{NS}	0.188	0.020	1.68	0.78 / 3.66
	DTI	28.4 %	--	--	--	1	--
Metástasis	No	57.1%	1.72 ^{NS}	0.190	0.021	2.82	0.60 / 13.28
	Sí	32.1 %	--	--	--	1	--
Metástasis Óseas	Sí	66.7 %	0.03 ^{NS}	0.865	0.000	1.07	0.48 / 2.38
	No	65.1 %	--	--	--	1	--
Escala Karnofsky inicial (media)	51.38 vs 55.92	1.25 ^{NS}	0.263	0.019	0.99	0.96 / 1.01	
Tipo dolor		2.01 ^{NS}	0.733	0.024	--	--	
	Neuropático puro	33.3 %	0.03 ^{NS}	0.867	--	0.81	0.07 / 9.82
	Visceral puro	45.5 %	0.18 ^{NS}	0.671	--	1.35	0.34 / 5.32
	Somático puro	29.6 %	0.49 ^{NS}	0.483	--	0.68	0.23 / 2.00
	Mixto neuropático	26.8 %	1.10 ^{NS}	0.294	--	0.59	0.22 / 1.57
	Mixto nociceptivo	38.2 %	--	--	--	1	--
EVA preimplante (media)	8.05 vs 7.62	1.70 ^{NS}	0.192	0.022	1.18	0.92 / 1.51	



Estimación supervivencia		1.85 ^{NS}	0.604	0.025	--	--
< 1 mes	50.0 %	1.24 ^{NS}	0.266	--	2.38	0.52 / 11.01
1 - 3 meses	42.1 %	0.93 ^{NS}	0.334	--	1.73	0.57 / 5.30
3 - 6 meses	32.1 %	0.05 ^{NS}	0.816	--	1.13	0.41 / 3.14
> 6 meses	29.5 %	--	--	--	1	--
Dosis morfina equipotente (media)	266.3 vs 268.7	0.01 ^{NS}	0.942	0.000	1.00	1.00 / 1.00
Indicación Falta eficacia	34.8 %	0.02 ^{NS}	0.896	0.000	1.07	0.41 / 2.80
Falta eficacia + efectos adversos	33.3 %	--	--	--	1	--
Efectos adversos Sí	34.8 %	0.03 ^{NS}	0.869	0.000	1.08	0.41 / 2.84
No	33.0 %	--	--	--	1	--
Dosis morfina IT inicial (media)	1.10 vs 1.20	0.41 ^{NS}	0.521	0.005	0.84	0.48 / 1.45
Bupivacaína IT inicial Sí	43.8 %	0.84 ^{NS}	0.359	0.010	1.65	0.56 / 4.84
No	32.0 %	--	--	--	1	--
Dosis bupivacaína IT inicial (media)	4.86 vs 4.63	0.07 ^{NS}	0.785	0.007	1.09	0.57 / 2.09
Número de ajustes inicio TIT (media)	2.50 vs 1.40	11.08**	0.001	0.190	2.02	1.34 / 3.06
Cambio funcionalidad Mayor/Igual	24.4 %	--	--	--	1	--
Menor	54.3 %	9.37**	0.002	0.109	3.68	1.60 / 8.48
IGC clínico		8.88*	0.031	0.137	--	--
Mucho mejor	10.0 %	--	--	--	1	--
Mejor	39.0 %	6.93**	0.088	--	5.75	1.56 / 21.15
Ningún cambio	40.0 %	4.08*	0.043	--	6.00	1.05 / 34.14
Peor (algo/mucho)	50.0 %	8.15**	0.004	--	9.00	1.99 / 40.69
Minutos cirugía (media)	87.5 vs 97.6	2.25 ^{NS}	0.134	0.033	0.98	0.97 / 1.01
Número de cirugías (media)	1.11 vs 1.14	0.18 ^{NS}	0.676	0.002	0.78	0.25 / 2.47
Tiempo en URPA (media)	167.1 vs 123.5	4.44*	0.035	0.074	1.01	1.00 / 1.02
Analgésicos no opioides día 1 (media)	3.22 vs 3.10	0.13 ^{NS}	0.717	0.002	1.05	0.82 / 1.33
Dosis rescate morfina primer día (media)	21.86 vs 12.67	4.86*	0.028	0.066	1.03	1.01 / 1.05
Día en el que nota mejoría (media)	5.03 vs 1.81	7.36**	0.007	0.156	1.24	1.06 / 1.46
Mejoría en el día 1 No	44.9 %	5.30*	0.021	0.064	2.55	1.15 / 5.64
Sí	24.2 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 2 No	56.0 %	7.16**	0.007	0.085	3.50	1.40 / 8.76
Sí	26.7 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 3 No	64.7 %	8.02**	0.005	0.099	4.82	1.62 / 14.32
Sí	27.6 %	--	--	--	1	--
Días de espera cirugía (media)	23.2 vs 28.6	0.25 ^{NS}	0.617	0.003	1.00	0.99 / 1.01

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo. IT: Intratecal. URPA: Unidad de recuperación postanestésica.

Con todas las variables reseñadas, significativas ($p < 0.05$) o próximas a la significación ($p < 0.20$), se construyó un modelo multivariante, que fue altamente significativo con $p < 0.001$ (Test Ómnibus: valor = 24.96; $p = 0.00002$) y en el que no hay diferencias significativas entre el estado real del caso (ingreso mayor a 7 días) y el estado predicho por el modelo con $p > 0.05$ (Test Hosmer-Lemeshow: valor = 10.63; $p = 0.224$).

Este modelo alcanzó una muy alta eficacia predictiva del 38.3% y está integrado por tres factores (tabla 51): un mayor número de ajustes al inicio de la terapia de infusión intratecal para el control del dolor (explica el 18.2% de la capacidad predictiva total), un



mayor tiempo de estancia en la URPA tras la cirugía (añade un 13.4% a la capacidad predictiva) y la necesidad de una mayor dosis de morfina sistémica de rescate en el primer día del postoperatorio de la cirugía del implante (que aporta el restante 6.7% para sumar la eficacia predictiva total).

Tabla 51. Variables predictivas de ingreso hospitalario prolongado tras la cirugía de implante, en modelo logístico multivariante.

Factores incluidos	B	Wald	p-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
Mayor número de ajustes al inicio de la terapia intratecal	0.85	8.52**	0.004	0.182	0.182	2.34	1.32 / 4.14
Mayor tiempo en URPA	0.10	6.61**	0.009	0.134	0.316	1.01	1.00 / 1.02
Mayor dosis morfina de rescate el primer día postoperatorio	0.04	4.73*	0.030	0.067	0.383	1.04	1.00 / 1.08

*: Significativo. **: Altamente significativo. IT: Intratecal. URPA: Unidad de recuperación postanestésica.

4. 3. 6. Modelo de variables relacionadas con las necesidades de morfina el primer mes de la terapia de infusión intratecal

Para poder crear este modelo se estableció una variable que agrupaba a los pacientes en aquellos que necesitaron aumentar la dosis de morfina intratecal el primer mes, que fueron un 59.8 % (67 casos), y el 40.2 % (45) a los que se les mantuvo o se les redujo la dosis.

Los resultados de los análisis univariantes de las variables potencialmente asociadas con la necesidad de aumentar la dosis de morfina el primer mes tras el inicio de la terapia de infusión intratecal se resume en la tabla 52. Por orden de mayor a menor peso son:

- Valor de la escala EVA al mes 1. Cuanto mayor sea este valor más alta será la probabilidad de que se incremente la dosis de morfina intratecal al mes 1. Esta asociación es altamente significativa (p = 0.007) y con una muy alta eficacia asociativa (39.3 %).
- Dolor episódico en el primer mes. Tanto su presencia como un mayor número de crisis diarias tienen una asociación altamente significativa (p = 0.000) y con elevada eficacia (24.1 % - 27.2 %).



- Una mayor dosis de rescate de morfina sistémica en las primeras 24 horas del postoperatorio del implante del dispositivo, que es muy significativo ($p = 0.003$) y con alta eficacia (15.5 %).
- Ausencia de mejoría del control del dolor en el primer día tras la cirugía de implante del dispositivo. Es un factor estadísticamente predictivo con una elevada eficacia (15.4 %). Y en relación con éste, también aparece la falta de mejoría en el día 2 ($p = 0.004$; y $R^2 = 13.4$ %) y en el día 3 aunque con menos eficacia ($p = 0.026$; con $R^2 = 8.4$ %).
- Dispositivo DTI. Altamente significativo ($p = 0.000$) y con una eficacia grande (15.1 %) para predecir la necesidad de aumentar la dosis de morfina intratecal el primer mes.
- Una mayor cantidad en el número de ajustes iniciales necesarios para lograr controlar el dolor al inicio de la terapia establece una predicción estadísticamente significativa ($p = 0.011$) y una eficacia grande del 13.4 %.
- El IGC-clínico de claro empeoramiento. Relación estadísticamente significativa ($p = 0.046$), con una eficacia elevada (11.1 %).
- Presencia de dolor nocturno en el primer mes. Asociación estadísticamente significativa ($p = 0.009$) con una eficacia asociativa moderada – alta (11%).
- Falta de eficacia como indicación de la terapia de infusión intratecal ($p = 0.011$), con una eficacia moderada (8.5%).
- Mayor dosis de morfina (equipotente del opioide sistémico) antes de la terapia intratecal. Es un factor predictor significativo ($p = 0.028$) con una eficacia moderada (7.6 %).

Otras variables que han quedado cercanas a la significación estadística ($p < 0.20$) tras el análisis univariante han sido mayor puntuación de la escala EVA preimplante, estimación de supervivencia mayor a 6 meses, mayor número de visitas imprevistas a la Unidad del dolor y mayor número de días en espera entre la indicación de la terapia intratecal y el implante.

Tabla 52. Variables relacionadas con el incremento de la dosis de morfina intratecal al mes 1 de la terapia intratecal, establecidas por regresión logística univariante.



VARIABLES	Incremento de morfina mes 1	Regresión logística univariante				
		Wald	p-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
Tipo dispositivo						
DTI	74.6 %	12.48**	0.000	0.151	4.26	1.91 / 9.52
DPE	40.8 %	--	--	--	1	--
Metástasis						
No	83.3 %	1.20 ^{NS}	0.273	0.018	3.39	0.38 / 30.04
Sí	69.6 %	--	--	--	1	--
Metástasis óseas						
No	61.5 %	0.15 ^{NS}	0.699	0.002	1.17	0.53 / 2.60
Sí	57.7 %	--	--	--	1	--
Escala Karnofsky inicial (media)	56.25 vs 52.12	1.19 ^{NS}	0.276	0.018	1.01	0.98 / 1.04
Tipo dolor		0.58 ^{NS}	0.965	0.007	--	--
Neuropático puro	50.0 %	--	--	--	1	--
Visceral puro	70.0 %	0.20 ^{NS}	0.590	--	2.33	0.11 / 50.99
Somático puro	60.7 %	0.09 ^{NS}	0.767	--	1.54	0.09 / 27.36
Mixto neuropático	60.5 %	0.09 ^{NS}	0.769	--	1.53	0.09 / 26.43
Mixto nociceptivo	57.5 %	0.04 ^{NS}	0.834	--	1.36	0.08 / 23.62
Dolor EVA preimplante (media)	7.95 vs 7.53	1.72 ^{NS}	0.190	0.022	1.18	0.92 / 1.50
Estimación supervivencia		4.87 ^{NS}	0.182	0.070	--	--
< 1 mes	57.1 %	0.72 ^{NS}	0.395	--	0.49	0.09 / 2.54
1 - 3 meses	50.0 %	3.10 ^{NS}	0.078	--	0.37	0.12 / 1.12
3 - 6 meses	50.0 %	3.77 ^{NS}	0.052	--	0.37	0.13 / 1.01
> 6 meses	73.2 %	--	--	--	1	--
Dosis morfina equipotente (media)	300.9 vs 222.3	4.80*	0.028	0.076	1.01	1.00 / 1.02
Indicación						
Falta eficacia	65.1 %	6.54*	0.011	0.085	3.73	1.36 / 10.25
Falta eficacia + efectos adversos	33.3 %	--	--	--	1	--
Efectos adversos						
No	65.5 %	6.72*	0.010	0.087	3.80	1.38 / 10.43
Sí	33.3 %	--	--	--	1	--
Bupivacaína IT inicial						
Sí	64.7 %	0.16 ^{NS}	0.691	0.002	1.24	0.42 / 3.65
No	59.6 %	--	--	--	1	--
Dosis bupivacaína IT inicial (media)	4.91 vs 4.67	0.09 ^{NS}	0.760	0.008	1.11	0.57 / 2.18
Número de ajustes iniciales (media)	2.15 vs 1.31	6.52*	0.011	0.134	1.93	1.16 / 3.19
EVA mes 1 (media)	3.96 vs 1.24	17.04**	0.000	0.393	1.91	1.40 / 2.59
Presencia dolor episódico mes 1						
Sí	80.3 %	20.84**	0.000	0.272	7.89	3.25 / 19.17
No	34.1 %	--	--	--	1	--
Episodios de dolor episódico mes 1 (media)	3.96 vs 2.15	7.36**	0.007	0.241	1.97	1.21 / 3.22
Dolor nocturno mes 1						
Sí	86.4 %	6.59*	0.009	0.110	5.45	1.49 / 19.89
No	53.8 %	--	--	--	1	--
Cambio funcionalidad						
Mayor / Igual	61.2 %	0.27 ^{NS}	0.604	0.003	1.26	0.52 / 3.03
Menor	55.6 %	--	--	--	1	--
IGC clínico		7.99*	0.046	0.111	--	--
Mucho mejor	41.4 %	--	--	--	1	--
Mejor	63.2 %	3.62 ^{NS}	0.057	--	2.43	0.97 / 6.06
Ningún cambio	54.5 %	0.55 ^{NS}	0.457	--	1.70	0.42 / 6.88
Peor (algo/mucho)	86.7 %	6.85**	0.009	--	9.21	1.75 / 48.53
Día de ingreso hospitalario (media)	9.75 vs 9.20	0.04 ^{NS}	0.840	0.001	1.00	0.97 / 1.03
Visitas programadas Unidad Dolor (media)	4.43 vs 3.24	0.82 ^{NS}	0.365	0.012	1.03	0.96 / 1.11
Visitas imprevistas a Urgencias (media)	0.57 vs 0.33	1.50 ^{NS}	0.222	0.021	1.35	0.83 / 2.18
Visitas imprevistas Unidad Dolor (media)	0.53 vs 0.24	2.18 ^{NS}	0.140	0.032	1.45	0.88 / 2.38
Complicaciones						
No	63.5 %	1.23 ^{NS}	0.267	0.015	1.57	0.71 / 3.46



	Sí	52.6 %	--	--	--	1	--
Número de complicaciones (media)		1.63 vs 1.39	1.28 ^{NS}	0.258	0.048	1.84	0.64 / 5.32
Duración cirugía (media)		96.2 vs 91.3	0.52 ^{NS}	0.473	0.008	1.01	0.98 / 1.03
Número de cirugías (media)		1.16 vs 1.07	1.48 ^{NS}	0.224	0.022	2.23	0.62 / 8.13
Estancia URPA (media)		134.6 vs 137.1	0.02 ^{NS}	0.891	0.000	1.00	0.99 / 1.01
Analgésicos no opioides día 1 (media)		3.22 vs 3.03	0.32 ^{NS}	0.573	0.005	1.08	0.84 / 1.38
Dosis rescate morfina sistémica primeras 24 horas (media)		20.58 vs 8.29	8.71**	0.003	0.155	1.05	1.02 / 1.08
Día en que nota mejoría (media)		3.81 vs 1.58	4.09*	0.043	0.114	1.32	1.01 / 1.72
Mejoría en el día 1	No	78.7 %	11.72**	0.001	0.154	4.52	1.91 / 10.73
	Sí	45.0 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 2	No	87.5 %	8.18**	0.004	0.134	6.51	1.80 / 23.52
	Sí	51.8 %	--	--	--	1	--
Mejoría en el día 3	No	87.5 %	4.96*	0.026	0.084	5.74	1.23 / 26.72
	Sí	54.9 %	--	--	--	1	--
Días de espera cirugía (media)		43.3 vs 14.7	2.74 ^{NS}	0.098	0.079	1.02	0.99 / 1.03

NS: No significativo. *: Significativo. **: Altamente significativo. IT: Intratecal. URPA: Unidad de recuperación postanestésica.

Con las variables descritas, significativas ($p < 0.05$) o próximas a la significación ($p < 0.20$) se construyó un modelo explicativo/predictor de tipo múltiple, que fue altamente significativo con $p < 0.001$ (Test Ómnibus: valor = 27.38; $p = 0.00000$) y en el que no hubo diferencias significativas entre el estado real del caso (necesidad de aumento de dosis de morfina) y el estado que se predice desde el modelo, $p > 0.05$ (Test Hosmer-Lemeshow: valor = 11.02; $p = 0.138$).

Este modelo está formado solo por dos factores, y consiguió una muy alta eficacia predictiva / asociativa, del 45.9 % (tabla 53). Estos factores fueron una mayor puntuación en la escala EVA en el mes 1 (con una capacidad predictiva del 37.7 %), y la necesidad de una mayor cantidad de morfina de rescate administrada por vía sistémica en las primeras 24 horas tras la cirugía (que aportó el 8.2 % restante para llegar a la eficacia predictiva total). Ambos factores tuvieron tanto peso que impidieron la entrada de más factores en el modelo.

Tabla 53. Variables predictivas de incremento de la dosis de morfina intratecal en el mes 1 de terapia de infusión intratecal, en modelo logístico multivariante.

Factores incluidos	B	Wald	p-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
EVA en el mes 1	0.59	12.01**	0.001	0.377	0.377	1.81	0.19 / 2.53
Dosis morfina sistémica en las primeras 24 horas tras implante	0.58	4.36*	0.037	0.082	0.459	1.06	1.01 / 1.11

*: Significativo. **: Altamente significativo.



5. DISCUSIÓN

La discusión de los resultados de este estudio se ha realizado siguiendo un orden de desarrollo acorde al de la descripción de los resultados.

5. 1. Descripción de la muestra

El dolor intenso alcanza una alta prevalencia en los pacientes con procesos oncológicos, que además se incrementa conforme el paciente se encuentra en un estadio más avanzado de la enfermedad. El desarrollo de la metodología terapéutica que brindó la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1986³³, unido a las recomendaciones que a partir de ella se implementaron, permitieron conseguir un adecuado control del dolor oncológico en el 70 – 90% de los pacientes oncológicos³⁴. Para el 10 – 30% de los pacientes en los que no se lograba un control del dolor satisfactorio se fueron desarrollando técnicas intervencionistas que disminuyeran su intensidad. Entre estas técnicas, la infusión intratecal de fármacos es una de las más consolidadas⁴⁷, pero aun así es frecuente encontrar que sólo pueden acceder a ella una quinta parte de los pacientes que no logran controlar su proceso álgico con los tratamientos farmacológicos convencionales incluidos en los tres peldaños clásicos de la escalera analgésica de la OMS⁸⁸.

La edad de nuestros pacientes oscila entre los 23 y los 87 años, y es similar a los hallazgos del estudio European Pain in Cancer (EPIC), que señala un rango entre 18 y más de 80 años. El estudio EPIC fue publicado en el año 2009, y es un trabajo descriptivo diseñado para analizar la prevalencia, tratamiento y actitudes de 2864 pacientes oncológicos pertenecientes a 12 países (11 europeos e Israel) y que tenían un dolor intenso (EVN 5 – 10)¹⁸.

En nuestro trabajo objetivamos un predominio del sexo masculino, suponiendo las mujeres únicamente el 34.8 % de la población. Nuestros resultados difieren de los expuestos en el estudio EPIC, en el cual la proporción de mujeres fue superior a la de hombres (64.9 %). En esta diferencia puede tener influencia el hecho de que el proceso oncológico más frecuente en el EPIC es el cáncer de mama (28 %), mientras que en



nuestro estudio el tipo histológico más frecuente es el cáncer de pulmón (28 %). El hecho de que nuestro trabajo esté limitado a un único centro y que recoge únicamente información referida a pacientes sometidos a terapia de infusión intratecal también puede explicar la diferencia con la información proporcionada por las encuestas del estudio EPIC¹⁸. No obstante, las características demográficas de los pacientes con dolor oncológico son variables y no siguen un patrón definido. Recientemente Stearn et al, en un trabajo publicado en el año 2020, en el que analiza de manera prospectiva una muestra de 1403 pacientes sometidos a terapia de infusión intratecal por dolor oncológico de 37 centros hospitalarios, señala que el proceso oncológico más frecuente también es el cáncer de pulmón (15 %), pero la población implantada femenina es mayor que la masculina (56.6 % frente a 43.4 %) ⁸⁹.

En el estudio EPIC más de la mitad de los pacientes con enfermedad metastásica referían que la intensidad de su dolor era moderada o intensa. Este dato es totalmente concordante con la situación de los pacientes de nuestro estudio, ya que el 100 % tienen dolor moderado o severo, y el 93.2 % presenta metástasis⁹⁰. Esta alta incidencia de metástasis también ha sido publicada en series de pacientes con dolor oncológico tratados con terapia de infusión intratecal, como la de Sayed et al, que en una muestra de 160 pacientes documenta una incidencia de enfermedad metastásica del 93 %⁹¹. Dentro de la afectación a distancia del proceso oncológico, las metástasis óseas son de las más dolorosas debido a la gran cantidad de marcadores inflamatorios que liberan, por la constante actividad remodeladora de los osteoblastos y osteoclastos ^{92,93}. No debe por tanto llamar la atención que en nuestro estudio el 63.6 % de los pacientes presente metástasis en esta localización.

Atendiendo a la clasificación fisiopatológica del dolor, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaban un dolor de características mixtas (63.6 %), detectándose rasgos neuropáticos en el 37.9 %. Son porcentajes similares a los descritos en la literatura, ya que la mayoría de los pacientes con una enfermedad oncológica avanzada presenta un dolor de características mixtas²², llegando a presentar características de dolor neuropático hasta el 40 %¹¹. En una revisión sistemática sobre 13683 pacientes, centrada en la prevalencia de dolor neuropático en la población oncológica, se detectaron mecanismos neuropáticos entre el 19 y el 39.1 %⁹⁴.



Aunque muchos factores intervienen en la localización de la percepción del dolor, los que realmente influyen de forma determinante son la posición del tumor primario, el tipo histológico y el estadio de la enfermedad. La presencia de metástasis, con los correspondientes fenómenos de invasión tumoral, inflamación e isquemia, inducen cambios anatómo-fisiológicos que favorecen la aparición de un dolor tan complejo como el dolor oncológico⁹. La extensión del proceso tumoral y particularmente la existencia de metástasis explica por qué en nuestro trabajo, a pesar de que los tipos histológicos más comunes fueron el cáncer de pulmón y de colon, el dolor se localizó principalmente a nivel lumbar con sensación de irradiación o referido a los miembros inferiores (18.2 %) y a nivel óseo generalizado (13.6 %).

En lo referente al manejo del dolor oncológico en los pacientes adultos, las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan realizar una evaluación inicial y un seguimiento de la intensidad del dolor, como parte integral de los cuidados oncológicos. También señalan que las escalas estandarizadas más frecuentemente utilizadas son la escala visual analógica, la escala verbal categórica y la escala verbal numérica (EVN)²². En nuestra serie, el valor medio en la escala visual analógica previo al inicio de la terapia de infusión intratecal, fue de 7.78 ± 1.64 puntos, con un rango 4 - 9. Esta puntuación es similar a la reseñada, antes del inicio de la terapia intratecal, en otros estudios centrados en la eficacia (tabla 54).



Tabla 54. Comparación de los principales estudios publicados sobre eficacia de la infusión intratecal

	Dispositivo	Test previo al implante	Intensidad dolor previa implante	Escala	Intensidad dolor tras implante	Intensidad dolor al ALTA tras cirugía	Intensidad dolor MES 1	Intensidad dolor MES 3	Intensidad dolor MES 6	Intensidad dolor previo fallecimiento
Smith ⁷⁶ 2002 Prospectivo (n = 101)	DTI	Si	7.57	EVA	-	-	3.9	-	-	-
Becker ¹⁰⁰ 2002 Retrospectivo (n = 43)	DTI	Si (n = 19)	9 / 9*		-	-	2 / 3.5*	-	-	3 / 8*
Rauck ¹⁰¹ 2003 Prospectivo (n = 119)	DTI	Si	6.2	EVN	-	-	4.2	Similar	Similar	Similar
Smith ¹⁰² 2005 Prospectivo (n = 33)	DTI	No	7.49		-	-	3.19	3.89	-	-
Mercadante ⁹⁵ 2007 Prospectivo (n = 55)	DPE	No	7.98		-	3	3.87	3.92	3	3.92
Reig ¹⁰³ 2009 Retrospectivo (n = 131)	DTI	Si	8		-	-	-	-	-	2.6
Lin ¹⁰⁵ 2012 Retrospectivo (n = 6)	DTI	Si	10/9		3.5	-	-	-	-	-
Kim ⁹⁶ 2013 Retrospectivo (n = 22)	DPE	No	7.8	EVN	2.8	-	2.8	-	-	-
Mitchel ¹⁰⁸ 2015 Prospectivo (n = 23)	4 DPE 19 DTI	Si	9.2		4.27	-	-	-	-	-
Brogan ¹⁰⁴ 2015 Retrospectivo (n = 58)	DTI	-	8.32	EVN	-	-	4.98 (día 14)	-	-	-



Zheng ⁹⁷ 2017 Prospectivo (n = 56)	DPE	Si	8.5	EVN	-	3	3	3	-	4
Kiehela ⁹⁸ 2017 Retrospectivo (n = 44)	DPE	No	-		-	-	-	-	-	-
Sayed ⁹¹ 2018 Retrospectivo (n = 160)	DTI	-	7.1		-	-	4.25	4.47	4.11	4.86
Stearns ⁸⁹ 2020 Prospectivo (n = 1403)	DTI	No	6.8		-	-	-	-	5.5	-
Chen ¹⁰⁶ 2020 Retrospectivo (n = 120) Prospectivo (n = 70)	DTI	No	6.5		-	2.7	-	-	-	-
Sindt ¹⁰⁷ 2020 Retrospectivo (n = 173)	DTI	-	-		-	-	-	-	-	-
Qin ⁹⁹ 2020 Retrospectivo (n = 43)	DPE	No	7	EVN	-	3	-	-	-	-
Díaz 2021 Retrospectivo (n = 132)	DTI – DPE	No	7.76 – 7.82	EVA			3.37 – 2.50	2.84 – 0.5	2.13 – 1.5	2.94 – 2.19

DTI: Dispositivo totalmente implantable. DPE: Dispositivo parcialmente externalizado. EVN: Escala verbal numérica. EVA: Escala visual analógica *: Separación Nociceptivo/Neuropático



En el dolor oncológico juega un papel muy importante también la presencia de dolor nocturno, que en nuestra serie llegaba a ser del 50 % antes del implante, ya que tiene muchas repercusiones en toda la esfera biopsicosocial del paciente. El dolor nocturno repercute en el descanso y la reparación, lo que supone una gran influencia en el componente diurno del dolor¹⁰⁹.

La terapia de infusión intratecal está indicada para los pacientes refractarios al tratamiento farmacológico convencional con opioides sistémicos (por falta de eficacia a pesar de alcanzarse las dosis máximas), o bien por la presencia de efectos adversos que no son tolerables para el paciente o que impiden alcanzar la dosis máxima recomendada²². En nuestro trabajo la falta de eficacia se objetivó en el 78.0 % de los pacientes implantados, uniéndose la presencia de efectos adversos en el 21.3 %. Estos datos coinciden con las indicaciones que figuran en la literatura¹⁰⁵, aunque en algún artículo el 100% de los pacientes eran incluidos por falta de eficacia y no abarcaban a los que habían tenido efectos adversos con el tratamiento convencional¹¹⁰. Aunque en nuestro trabajo no se requería haber alcanzado una dosis determinada de opioide sistémico, muchos estudios publicados sí exigen que los pacientes hayan recibido al menos una dosis establecida de morfina equipotente de 200 mg vía oral al día⁹⁷, y en algunos dosis incluso tan elevadas como 320 mg al día⁹⁹. La dosis media de opioide sistémico en nuestro trabajo, calculada a dosis de morfina equipotente vía oral, fue de 257.83 ± 168.43 mg al día. Adicionalmente, en un 37.2 % de nuestros pacientes se había intentado el control del dolor con al menos dos tipos distintos de fármacos opioides, aunque sin éxito, por lo que se precisó recurrir a la terapia de infusión intratecal. La técnica de rotación de opioides ha demostrado eficacia en el control del dolor, debido a que la utilización de un opioide diferente y con tolerancia cruzada incompleta con el primero administrado, permite una interacción farmacodinámica con el receptor opioide que puede conllevar un mejor control del dolor con menores efectos adversos^{22,111}.

En nuestros pacientes, los efectos adversos que más frecuentemente influyeron en la indicación de la terapia de infusión intratecal fueron el estreñimiento (que afecta al 13.4 %), la presencia de trastornos cognitivos (4.7 %) y las náuseas y vómitos (1.6 %). Esta incidencia es muy inferior a la reflejada por otros autores, que objetivan porcentajes del 37, 20 y 33%, respectivamente¹⁸. Estas diferencias posiblemente estén motivadas por un inicio más precoz de la terapia intratecal en nuestra serie de pacientes, no habiendo sido



impuesta la necesidad de alcanzar una dosis media de morfina equipotente vía oral en el tratamiento opioide sistémico antes del implante, como en otros estudios publicados⁹⁷.

Las crisis de dolor episódico se pueden definir como la presencia de dolor transitorio que aparece sobre el dolor basal del paciente. En los últimos años se han extendido mucho los términos dolor incidental y dolor irruptivo oncológico, que se pueden definir como exacerbaciones transitorias del dolor, espontáneas o desencadenadas, cuando el dolor basal está estabilizado y adecuadamente tratado. No son exactamente sinónimos, y en el paciente con dolor oncológico un gran porcentaje de los dolores episódicos pueden ser crisis de dolor irruptivo oncológico³⁰. En nuestra serie, la proporción de pacientes que padecen dolor episódico antes del implante es del 90.1 %, un porcentaje que coincide con los de otras series de pacientes bajo terapia intratecal, como la de Zheng, que reseña una prevalencia del dolor irruptivo oncológico del 92.5 %⁹⁷. No obstante, existe una gran diferencia en la prevalencia que se objetiva en las series publicadas, que oscila entre el 19 y el 95 %^{90,97,112,113}. Esta gran variabilidad puede explicarse por las dificultades y discrepancias que existen para definir, consensuar e identificar estos episodios, pues en muchas ocasiones son simplemente pacientes con el dolor basal mal controlado. Las definiciones mal establecidas también podrían explicar que el número de episodios de dolor episódico en nuestra serie sea alto (4.76 ± 2.37) si lo comparamos con los 3.6 episodios de media publicados en la literatura¹¹⁴. También hay que tener en cuenta que en nuestro estudio la terapia intratecal se inicia por la intensidad moderada – severa del dolor oncológico, con fracaso del tratamiento farmacológico sistémico, por lo que es normal que la tasa de dolor episódico que presentan nuestros pacientes se encuentre entre las más altas.

Antes de comenzar la terapia de infusión intratecal en nuestros pacientes, el tratamiento más utilizado para el dolor episódico es la morfina, quedando el fentanilo oral transmucoso limitado al 26.4 % de los pacientes. Esta baja utilización del fentanilo oral transmucoso difiere de lo reseñado por otros autores, que lo utilizan para tratar estos episodios hasta en el 93.9 % de sus pacientes¹¹⁴. Las restricciones y dificultades para la dispensación del fentanilo oral transmucoso, así como su mayor coste, son causas que también podrían haber limitado su utilización en nuestros pacientes.

El tipo de dispositivo a implantar es una decisión clínica que se ve influida por múltiples factores, como el estado general del paciente, la localización y extensión del



tumor, la proximidad del paciente al centro terapéutico, la experiencia del equipo asistencial y consideraciones relacionadas con la expectativa de vida y coste efectividad de la terapia⁴⁹. La estimación de la expectativa de vida es una decisión compleja que debiera tener un abordaje en muchas ocasiones multidisciplinar, y que tiene un peso muy importante en la decisión. Los factores pronósticos tradicionales que se utilizan en oncología, como el estadio o las características histológicas de la neoplasia, sirven para predecir pronóstico en estadios muy precoces, pero no proporcionan un adecuado pronóstico en pacientes con cáncer avanzado, en los que la expectativa de vida es inferior a 3 meses⁸⁴. Existe un acuerdo general en que si la expectativa de vida es inferior a 3 meses lo más recomendado es un DPE, en cambio cuando la expectativa de vida es superior a 3 meses, el coste-beneficio es a favor de indicar un DTI⁵¹. Por otra parte, también existe consenso en que no debe tomarse la decisión únicamente por la expectativa de vida¹⁰⁶.

Una medida sobre la funcionalidad de los pacientes, muy interesante porque nos permite inferir la expectativa de vida, es la escala de Karnofsky, que en nuestro estudio fue de 53.62 ± 17.71 de media. Esta escala muestra una alta precisión (cercana al 84 %) en la valoración del pronóstico de los pacientes con una estimación de vida inferior a 6 meses⁸⁴. La fiabilidad en la estimación de la supervivencia es mayor para valores de 50 o inferiores, y algunos trabajos muestran que estos valores se correlacionan con una supervivencia de entre 56 – 95 días⁸⁴. Pero la situación contraria, en la que puntuaciones altas orientarían a una supervivencia más larga, no se puede establecer, ya que en los pacientes oncológicos pueden sobrevenir muchas situaciones que motiven un brusco deterioro funcional que acelere el fallecimiento en pocas semanas⁸⁴. De las variables descriptoras de la población de nuestro estudio, la escala de Karnofsky, es una de las más determinantes para que los pacientes pertenezcan a uno u otro grupo, ya que informa sobre la funcionalidad y la estimación de la supervivencia y tiene un gran peso en la decisión del tipo de dispositivo a implantar. Encontrar en nuestro análisis estadístico valores medios para el grupo DTI de 61.63 ± 15.09 y para el grupo DPE de 42.22 ± 14.75 , con una diferencia estadísticamente significativa, es totalmente lógico y esperable dado el planteamiento de este estudio.

Del análisis minucioso de los resultados y la comparativa entre los grupos podemos extraer la idea global de que ambos grupos son perfectamente comparables en cuanto a características físicas, antropométricas, oncológicas y del proceso doloroso que padecen



los pacientes. Como es esperable, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la escala de Karnofsky y la estimación de la supervivencia, pues motivan la pertenencia a un grupo u otro. Otro aspecto en el que se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos es la indicación de iniciar la terapia de infusión intratecal, pues en el grupo DPE es mayor el porcentaje de pacientes en los que se indica por falta de eficacia con el tratamiento convencional asociado a la presencia de efectos adversos, algo que se puede entender porque son pacientes con una enfermedad más avanzada, peor pronóstico y en los que los fármacos opioides sistémicos pueden provocar efectos adversos con mayor facilidad¹¹⁵.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



5. 2. Comparación entre los grupos

5. 2. 1. Grado de control del dolor

En nuestro estudio se objetivó una importante reducción en la intensidad del dolor (medida por la escala EVA) tras el inicio de la terapia de infusión intratecal, con gran significación tanto clínica como estadística. El momento elegido para valorar la eficacia fue a las 4 semanas del inicio, como se realiza en la mayoría de los estudios publicados, no sólo porque es un momento en el que ya el tratamiento ha ido consolidándose, sino también porque es necesaria una rápida mejoría de los síntomas al ser pacientes en una situación próxima al final de su vida⁷⁶. También influye el hecho de que a las 4 semanas no ha transcurrido un tiempo suficiente como para que un número importante de pacientes hayan fallecido o se hayan deteriorado hasta un nivel que le reste valor a la eficacia de la terapia de infusión intratecal. En el grupo DTI el valor medio de EVA disminuyó de 7.76 a 3.37, y en grupo DPE de 7.82 a 2.5, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Si nos basamos estrictamente en el análisis estadístico, llegamos a la conclusión de que ambas terapias son igual de eficaces para lograr un mejor control del dolor con respecto a la situación previa, y ninguna es superior a la otra. No obstante, también comprobamos que el DPE logra una reducción en la escala EVA más evidente que el DTI (el valor medio de la diferencia es de 0.87), lo que sugiere una tendencia no significativa. Esta tendencia es importante si tenemos en cuenta que, en los pacientes con una esperanza de vida más reducida, el implante de un DPE puede suponer una gran diferencia clínica al reducir la intensidad del dolor con mayor celeridad. La puntuación en la escala EVA que objetivamos en ambos grupos transcurrido el primer mes tras el implante es similar a la publicada en la mayoría de los artículos científicos^{76,91,95,96,97,99,102-104}.

Al comparar el efecto de los dispositivos sobre la escala EVA en el tercer mes comprobamos que el dolor sigue disminuyendo progresivamente, pero también que el DPE es más eficaz que el DTI, con una diferencia estadísticamente significativa. Esta observación apoya los estudios de coste-efectividad que establecen los tres meses de supervivencia estimada como el punto de corte para decidir implantar uno u otro dispositivo.



En el sexto mes apreciamos diferencias en el comportamiento del dolor en función del dispositivo utilizado. Con los DTI continúa la reducción progresiva en la escala EVA, pero en el grupo DPE se objetiva un pequeño ascenso en la escala que hace que la gráfica adquiera forma de U. Aunque son muy pocos los pacientes con un dispositivo DPE que permanecen vivos en el mes 6, este repunte en el dolor puede guardar relación con situaciones en las que la enfermedad haya avanzado y se haya producido un rápido deterioro del paciente o por la aparición de complicaciones que reduzcan la eficacia de la terapia de infusión intratecal. Nuestros hallazgos refuerzan el amplio consenso existente en la literatura que apoya el implante de un DTI cuando la estimación de la supervivencia se estime superior a 3 meses^{51,106}.

La gran mejoría que detectamos en la intensidad del dolor no se observa en todos los pacientes, y existe un porcentaje relativamente alto que refiere que su situación algica global no ha mejorado, e incluso ha empeorado, con la terapia intratecal. En nuestra serie el 20.0 % reseña encontrarse clínicamente igual, peor o mucho peor tras un mes de terapia intratecal. Pero la situación no mejora con el transcurso del tiempo y los porcentajes aumentan hasta el 21.8 y 25.8 % en el tercer y sexto mes, respectivamente. Esta situación se puede deber a múltiples factores, entre los que se encuentran la progresión de la enfermedad oncológica (la compresión medular es una de las causas más frecuentes), una disfunción del dispositivo (por posición incorrecta de la punta del catéter, por migración del catéter o por lesión del dispositivo), un ajuste demasiado lento en la escalada de dosis intratecal o la necesidad de cambiar la línea de tratamiento. Nuestros datos son concordantes con la literatura previa, ya en 1991 Sjöberg¹¹⁶ refería que el 59.6 % de los pacientes que habían recibido un sistema externo intratecal manifestaban estar muy bien (52.9 % en nuestro trabajo). Reig y Abejón publicaban en 2009 que un 20 % de los pacientes oncológicos no respondían al tratamiento tras el implante de un DTI¹⁰³.

En pacientes con perspectivas de supervivencia limitadas es importante controlar el dolor, pero también hacerlo con la mayor rapidez y seguridad posible. La mayoría de nuestros pacientes (56.8 %) ya referían disminución del dolor basal en las primeras 24 horas tras la cirugía. La diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa a favor del grupo DPE (68.4 %) frente al DTI (47.1 %), que puede explicarse por las diferentes características técnicas de los dispositivos. En todos los casos el inicio de la terapia de infusión intratecal se realizó con cloruro mórfico. En el DPE es un infusor



elastomérico de flujo fijo a razón de 1.5 ml por hora, conectado por medio de una aguja de gripper a un portal que a su vez se prolonga al catéter intratecal. Puesto que el volumen necesario para purgar el portal y el catéter es de aproximadamente 2.5 ml, el fármaco del elastómero tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar el LCR. Una vez que la morfina alcanza el LCR tiene que llegar hasta los receptores opioides que se encuentran a nivel de la lámina II de Rexed en la sustancia gris. El tiempo estimado que necesita la morfina es de aproximadamente 4 horas, ya que es un opioide muy hidrosoluble que debe atravesar un medio tan liposoluble como la sustancia blanca, constituida por axones mielinizados⁵⁹. Por lo tanto, en las primeras 24 horas tras el inicio de la terapia con DPE ya podemos observar una respuesta clínica, que se manifiesta por una mejoría del dolor.

El DTI está constituido por una bomba de flujo fijo que eyecta un volumen constante de 0.5 ml al día hacia el catéter, que está introducido en el espacio subaracnoideo. Puesto que el volumen estimado del catéter es de 0.2 ml, hasta que no han transcurrido 10 horas del inicio de la infusión, no comenzará a llegar el fármaco al LCR. Como la morfina del LCR necesita 4 horas adicionales para comenzar a actuar a nivel de los receptores opioides, hasta que no han transcurrido al menos 14 horas no comienza a actuar el fármaco. A esto hay que añadir que el volumen que se administra es 75 veces menor (0.02 ml a la hora para el DTI, 1.5 ml para el DPE) por lo que es entendible que en las primeras 24 horas los pacientes con implante del DTI no hayan experimentado mejoría. Los artículos publicados hasta la fecha no suelen reflejar el día en el que los pacientes comienzan a tener alivio del dolor tras el implante, aunque hay excepciones. Kim et al recogen que los 22 pacientes de su estudio tuvieron alivio del dolor en el primer día postoperatorio tras la inserción de DPE⁹⁶. Qin et al reflejan que, tras el implante de DPE, se produce una reducción de la intensidad del EVA desde 7 hasta 3 en el momento del alta hospitalaria, pero no especifica cuántos días transcurren desde el inicio de la terapia hasta el alta⁹⁹. Lin et al recogen en su trabajo de 6 pacientes implantados con un DTI una mejoría inmediata desde el implante, pero sin especificar el momento de la valoración¹⁰⁵.

Dentro de nuestro grupo DPE hay 14 pacientes con una supervivencia superior a 3 meses, e incluso 2 llegan a superar 6 meses. Este hallazgo pone de manifiesto que no siempre es fácil hacer una estimación correcta de la supervivencia, a pesar de que se intentaba tomar una decisión multidisciplinar en colaboración con el equipo oncológico



o de cuidados paliativos que atendían a los pacientes. También viene a contradecir la creencia de que los médicos tendemos a sobrevalorar la supervivencia de los pacientes, que un estudio norteamericano llegó a cuantificar en un incremento de 5.3 veces⁸⁴.

En nuestra serie objetivamos una reducción progresiva en la incidencia del dolor nocturno, que alcanza sus niveles más bajos en el sexto mes tras el inicio de la terapia intratecal. También es reseñable que la eficacia entre los dos tipos de dispositivos implantados para el dolor nocturno es similar, sin que existan diferencias significativas. La revisión de los artículos publicados pone de manifiesto que apenas se ha estudiado la respuesta del dolor nocturno a la terapia de infusión intratecal, y la única referencia con alguna relación es un artículo publicado por Sjöberg et al¹¹⁶, en el que sobre un total de 52 pacientes a los que se implanta un sistema externo intratecal, se reseña que los pacientes podían llegar a dormir hasta 4 o 6 horas ininterrumpidas, cuando antes del implante no lograban pasar de 2 horas.

La presencia de dolor episódico, que presenta en nuestra serie una incidencia del 90.1 % antes del implante, presentó una marcada reducción, manteniendo una tasa estable ligeramente superior al 50 % de los pacientes en el primero, tercer y sexto mes. La revisión de la literatura señala que tras el implante los pacientes todavía pueden experimentar crisis de dolor episódico, aunque con algunos matices, ya que generalmente se reseñan los episodios de dolor irruptivo oncológico y se recomienda la pauta de opioides de acción rápida para tratar los mismos¹¹⁷. En los pocos trabajos publicados en los que se recoge la presencia de dolor irruptivo oncológico tras el implante, este aparece en un porcentaje menor de casos, reseñándose en pacientes implantados con DPE porcentajes del 6.8% (Zheng, 2017)⁹⁷. En el trabajo de (Sjöberg, 1991)¹¹⁶ era del 15.3%, las diferencias entre este trabajo y el nuestro puede guardar relación a que su trabajo fue publicado en 1991, coincidiendo con la época de inicio de la descripción de los episodios de dolor irruptivo oncológico, existiendo una menor tendencia y/o entrenamiento en la búsqueda de estos, y también a que en nuestro trabajo no solo se recoge el dolor irruptivo oncológico, sino el dolor episódico en global. Con respecto al trabajo publicado por Zheng, la incidencia es menor que en nuestra serie, pero también sigue un patrón temporal distinto, ya que la incidencia aumenta con el tiempo de seguimiento (25.0 % en el primer mes, 38.6 % en el tercero y 47.7 % en el momento del fallecimiento del paciente)⁹⁷. Es necesario recordar que en nuestra serie ocurría lo contrario, y los pacientes con un DPE presentaban una disminución



progresiva de la incidencia de dolor episódico (54.2 %, 46.7 % y 25 % en el primero, tercero y sexto mes, respectivamente).

El tratamiento del dolor episódico en los dos grupos de nuestra serie se realizó fundamentalmente con sulfato de morfina de liberación rápida oral que, aunque es un fármaco de inicio de acción rápido, tiene unas características farmacocinéticas menos ideales que otros como el fentanilo oral transmucoso de liberación rápida. El amplio uso en nuestros pacientes de sulfato de morfina vía oral para el dolor episódico después del implante posiblemente se deba a que era más sencillo realizar posteriormente el cálculo para la dosis de morfina intratecal, utilizando la regla 300:1¹¹⁸.

5. 2. 2. Cambios en la funcionalidad

El dolor oncológico tiene una gran repercusión en la esfera biopsicosocial de los pacientes, mermando su calidad de vida. El estudio EPIC hace referencia a estos efectos, objetivando que sólo el 48% de los pacientes con dolor refería tener buena calidad de vida, que al 69% les ocasionaba dificultades para desarrollar sus actividades de la vida diaria, que al 52% de los que desarrollaban un trabajo activo les interfería laboralmente, y que casi un 30% tenía tanto dolor que eran incapaces de cuidarse por sí mismos¹⁸. Como ya se ha descrito, la terapia de infusión intratecal puede mejorar significativamente el control del dolor, independientemente del dispositivo que se implante, y uno de los objetivos de nuestro estudio es poner de manifiesto el grado de funcionalidad de los pacientes un mes después de iniciarse la terapia.

Nuestros resultados pueden resultar desalentadores cuando objetivamos que, desde el punto de vista funcional, la mayor parte de los pacientes referían sentirse igual (37.4 %), y solo un tercio había mejorado tras el inicio de la terapia. Sin embargo, hay que entender que se trata de pacientes oncológicos en los que la funcionalidad está afectada por múltiples factores ajenos a la intensidad del dolor, como el proceso oncológico de base y su progresión, la posibilidad de efectos secundarios relacionados con el tratamiento antineoplásico concomitante o el impacto psicológico que el dolor mal controlado tiene sobre el paciente¹¹.

Entre nuestros pacientes, los pertenecientes al grupo DPE tienen una menor funcionalidad global que los del grupo DTI, que se manifiesta ya en el primer mes con



un mayor porcentaje de encamados (22.0 % vs 5.6 %) y moribundos (3.4 % vs 1.4 %). Adicionalmente, el porcentaje de pacientes en los que la terapia intratecal mejora la funcionalidad es significativamente menor en el grupo DPE (28.8 %) que en el DTI (37.3%). Estas diferencias entre los grupos se explican por varios motivos, pero el más relevante es que los pacientes que se seleccionaron para implantarse un DPE tenían una esperanza de vida inferior, un índice en la escala de Karnofsky más bajo y posiblemente una enfermedad más avanzada. En los pacientes con un grado de funcionalidad alto es más apropiado el implante de un DTI. Sin embargo cuando el grado de funcionalidad ya es bajo, el DPE es más apropiado por ser técnicamente más sencillo de posicionar, menos agresivo quirúrgicamente y con un tiempo de cirugía más corto. Aunque tendría a priori menos repercusión en su funcionalidad ya mermada de base, obliga al paciente a estar conectado permanentemente a un portal subcutáneo y a un elastómero, y existe el riesgo de que los movimientos diarios provoquen que la aguja de gripper que conecta el elastómero con el portal subcutáneo se desplace, interrumpiendo la terapia. Existe también la posibilidad de migración del catéter fuera del espacio intratecal, ya que tiene una fijación a la fascia paravertebral más deficitaria que el DTI, con el resultado también de interrupción de la terapia intratecal. Si a estas consideraciones añadimos el miedo que puede sentir un paciente portador de un DPE a que con sus movimientos pueda interrumpirse la terapia, los hallazgos de nuestro estudio, que asocian menor funcionalidad a los DTE, son totalmente lógicos y comprensibles.

El grado de funcionalidad tras el implante está poco recogido en la literatura. Lin et al publicaron en 2012 un estudio sobre 6 pacientes a los que implantaban un DTI, y en dos tercios la funcionalidad a los 14 días se había incrementado, permaneciendo igual en el tercio restante¹⁰⁵. La disparidad con los hallazgos de nuestro estudio puede estar en relación con que a esta serie tan seleccionada de 6 pacientes se les realizó un test diario con morfina intratecal durante 7 días y se seleccionó para implante únicamente a aquellos que presentaron una reducción del dolor superior al 50 % del nivel basal. Básicamente, seleccionaron mucho a los pacientes que iban a responder a la terapia, y posiblemente en esta selección se eligió también a los pacientes con mayor grado de funcionalidad previa al implante, por lo que no es un situación muy comparable a la de nuestro trabajo. Este criterio de realizar una selección por medio de un periodo de prueba antes del implante está actualmente en entredicho desde un punto de vista ético, ya que existen numerosas recomendaciones y consensos de grupos internacionales de



neuromodulación en las que no se recomienda la realización de dosis test a los pacientes con dolor oncológico de forma rutinaria por su limitada esperanza de vida⁶⁶. Además, establecer el éxito de la terapia en una reducción del 50 % de la intensidad del dolor basal puede ser muy ambicioso, y no lograrse en 7 días. Algunos grupos de trabajo consideran éxito terapéutico cuando se logra una reducción de al menos un 20 % con respecto al EVA previo, ya que en los pacientes con dolor oncológico puede no lograrse la reducción del 50 %⁷⁶.

5. 2. 3. Complicaciones relacionadas con la terapia

Durante la terapia de infusión intratecal pueden surgir complicaciones que tienen un amplio abanico de severidad. Aunque la prevención es la mejor medida para tratar de minimizar su incidencia y repercusión, cuando aparecen se deben reconocer, diagnosticar y manejar adecuadamente. En nuestra serie aparecieron en el 33.3 % de los pacientes. La tasa en los trabajos publicados es muy variable dada la gran heterogeneidad de los diferentes estudios de pacientes implantados, oscilando entre el 2% y el 75%^{69,71,72,119}. Esta amplia tasa de variabilidad se debe principalmente a que algunos grupos recogen no sólo las complicaciones, sino también la presencia de efectos adversos y complicaciones menores, sin estar bien definida la línea que separa unos de otros. En nuestro trabajo no se incluyó la presencia de efectos adversos atribuidos a la terapia.

Aunque la presencia de complicaciones en nuestros pacientes fue significativamente más frecuente en el grupo DPE (43.3 %) que en el DTI (25.0 %), analizar este hallazgo de forma aislada no nos permite afirmar que un dispositivo sea más seguro que el otro. Hay que tener en cuenta que el diseño de nuestra base de datos otorga el mismo peso a todas las complicaciones, independientemente de su trascendencia clínica o gravedad. La complicación más frecuente en el grupo DPE fue la disfunción de la aguja de gripper, un problema de escasa trascendencia para el paciente y fácilmente solventable. Si obviamos por poco relevante la disfunción de la aguja, la tasa de complicaciones con repercusión clínica es muy similar en ambos grupos, al disminuir en el grupo DPE hasta el 30.0 %, lo que hace que en el contraste de hipótesis se pierda la significación estadística.



La complicación más común en nuestra serie fue la migración del catéter fuera del espacio intratecal, que se objetivó en el 10.6 % de los pacientes, con una mayor incidencia en el grupo DTI (12.5 %) que en el DPE (8.3 %). Esta diferencia puede resultar llamativa dadas las características técnicas de ambos dispositivos, ya que el DTI va fijado a la fascia de la musculatura paravertebral por medio de una pieza de anclaje, pero el DPE no lleva ningún tipo de fijación. Esta pieza de anclaje, junto con el bucle que se aloja en el bolsillo paravertebral, puede minimizar la repercusión de los movimientos del tronco del paciente en el catéter intratecal. Pero al tratarse de pacientes con una mayor funcionalidad y que van a tener una supervivencia mayor, su capacidad para hacer que el catéter permanezca en el espacio intratecal puede estar dificultada. La incidencia de esta complicación es similar a la publicada por otras series. Holmfred en 2006 recogía una tasa de migración del catéter de hasta un 14 % en los pacientes que tenían un DTI, siendo la complicación más frecuente¹²⁰. Más similar a nuestro trabajo está la tasa de migración de catéter del grupo español de Reig, que en 2009 publicaba que se produce en un 12.97 % de los pacientes a los que se les implanta un DTI¹⁰³. En un estudio prospectivo desarrollado por Stearn et al, publicado en 2020, se objetivó la tasa de migración del catéter en un 3.8 %⁸⁹. En los pacientes que reciben un DPE también está descrita en la literatura la migración del catéter, pero con una incidencia más baja, posiblemente por el menor tiempo de permanencia del paciente con el dispositivo, y aunque existen publicaciones en las que la tasa es del 0 %^{96,99}, Kiehelä et al objetivan en 2017 una incidencia mucho más elevada (27%), siendo para ellos la complicación más frecuente⁹⁸.

La disfunción por movilización de la aguja de gripper en el portal subcutáneo, junto a la migración del catéter o su acodamiento dificultan o impiden la llegada del fármaco al espacio intratecal, teniendo como consecuencia una infradosificación del fármaco, que puede provocar un recrudecimiento del dolor y un síndrome de abstinencia. La infradosificación fue más frecuente en los pacientes que recibieron el DPE, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que en este aspecto particular podemos considerar que ambos dispositivos son igual de seguros.

Una de las complicaciones más temidas es la posibilidad de infección, al ser dispositivos que se encuentran en contacto directo con el sistema nervioso central. Una infección en el lecho quirúrgico o a nivel de la aguja de gripper pueden desencadenar una meningitis o encefalitis en pacientes que en muchas ocasiones están



inmunocomprometidos por la enfermedad oncológica de base o por los tratamientos que reciben^{121,122}. En nuestro estudio la tasa de infección fue del 5 % en el grupo DPE y del 0 % en el grupo DTI, y en esta diferencia puede influir que los DPE requieren una aguja atravesando la piel de forma continua las 24 horas del día. Aunque los cambios de la aguja se realizan de manera programada cada 2 semanas, con el máximo nivel posible de esterilidad y asepsia, siempre existe la posibilidad de que gérmenes de la superficie corporal utilicen la aguja como vehículo, colonicen el portal y generen una infección. En cambio, en el dispositivo DTI sólo es necesario pinchar a través de la piel para localizar el puerto de llenado de la bomba, por lo que el menor tiempo de permanencia de la aguja, que no supera generalmente uno o dos minutos, disminuye el riesgo de infección del dispositivo. Si además se añade que los pacientes del grupo DPE son los que tienen un estado funcional más precario y un pronóstico de supervivencia más bajo, es entendible esta mayor tasa de infección. En la literatura los datos son muy similares a los de nuestra serie, y Stearns informa de una tasa de infección del 3.2 %⁸⁹, muy similar a la publicado previamente por Holmfred en 2006, que recogía una incidencia del 2-3 %¹²⁰. En el caso de los DPE la tasa de infección coincide con el 5 % reflejado por Kiehelä⁹⁸. En todos los casos de nuestra serie la extracción del dispositivo solucionó el problema, aunque se puede valorar el tratamiento antibiótico y la conservación del dispositivo para mantener la analgesia del paciente.

Merece ser comentada la compresión medular que apareció en un paciente en cada grupo, y que no estuvo motivada por el dispositivo sino por la progresión de la enfermedad oncológica de base y la presencia de metástasis a nivel del neuroeje. Cuando se detecta esta complicación de forma precoz tras el implante, la causa más común suele ser la presencia de un hematoma a nivel espinal en relación con la técnica quirúrgica¹²³, y cuando aparece más tardíamente puede estar en relación con el desarrollo de masas inflamatorias en la punta del catéter, que son excepcionales y suelen precisar un largo tiempo de terapia (habitualmente más de 6 meses) para poder formarse y generar una compresión medular¹²¹.

En tres casos del grupo DPE (5 %) se detectó clínica neurológica sensitiva en probable relación con el uso concomitante de bupivacaína, que mejoró cuando se disminuyó la dosis de la misma. Estos síntomas se desarrollaron a pesar de que no se estaban utilizando dosis superiores a 20 mg/día, como recomienda el grupo PACC⁶², aunque algunos autores recomiendan no sobrepasar los 6 mg/día para minimizar la posibilidad



de que se presenten estos síntomas clínicos⁸¹. Aunque en muchas series publicadas de pacientes con DPE no se recoge la existencia de síntomas sensitivos, Zheng et al informan de su presencia en un 5.7 % de los pacientes, y al igual que en nuestro trabajo, desaparecieron al disminuir la dosis⁹⁷.

Una descripción comparativa de las complicaciones reflejadas tanto en nuestro trabajo como en los estudios prospectivos y retrospectivos publicados se recoge en la tabla 55.

Ante la presencia de complicaciones, un mayor porcentaje de los portadores de un DTI necesitaron ingreso hospitalario (64.7 %) con respecto a los DPE (34.6 %), con una diferencia significativa y un tamaño del efecto moderado-alto. Esta diferencia puede explicarse porque la complicación más frecuente fue la migración del catéter, una complicación que no puede resolverse de forma ambulatoria al requerir tanto un tratamiento sustitutivo con opioides sistémicos a altas dosis como la necesidad de una cirugía para reposicionar el catéter. Aunque el número medio de cirugías para solventar las complicaciones fue mayor en el grupo DTI, no es un valor fiable, ya que la complicación más frecuente en el grupo DPE (movilización de la aguja de gripper) no precisa corrección quirúrgica y supone entonces un factor de distorsión relevante.



Tabla 55. Comparación de los principales estudios publicados sobre complicaciones relacionadas con la infusión intratecal

DISPOSITIVO	AUTOR	Infección	Migración catéter	Síntomas neurológicos	Compresión medular	Seroma	Cefalea postpunción dural	Dehiscencia herida
DPE	Mercadante ⁹⁵ 2007 Prospectivo (n = 55)	2	-	No especifica número	-	-	4	-
DPE	Kim ⁹⁶ 2013 Retrospectivo (n = 22)	-	-	-	-	-	1	-
DPE	Zheng ⁹⁷ 2017 Prospectivo (n = 56)	-	-	3	-	-	-	-
DPE	Kiehelä ⁹⁸ 2017 Retrospectivo (n = 44)	3	10	14	-	-	3	-
DPE	Qin ⁹⁹ 2020 Retrospectivo (n 43)	-	-	-	-	-	2	-
DTI	Smith ⁷⁶ 2002 Prospectivo (n = 101)	1	5	-	-	-	1	2
DTI	Becker ¹⁰⁰ 2002 Retrospectivo (n = 43)	-	3	-	2 NA TIT	-	-	-
DTI	Rauck ¹⁰¹ 2003 Prospectivo (n = 119)	-	1	-	-	-	No especifica (varios)	-
DTI	Smith ¹⁰² 2005 Prospectivo (n = 33)	0	0	-	-	-	-	-



DTI	Reig ¹⁰³ 2009 Retrospectivo (n = 131)	1	17	-	-	-	3	-
DTI	Brogan ¹⁰⁴ 2015 Retrospectivo (n = 58)	1	-	No especifica (varios)	-	-	3	-
DTI	Lin ¹⁰⁵ 2012 Retrospectivo (n = 6)	-	-	-	-	2	-	-
DTI	Sayed ⁹¹ 2018 Retrospectivo (n = 160)	5	-	-	-	-	-	-
DTI	Stearns ⁸⁹ 2020 Prospectivo (n = 1403)	17	3.8 %	1	-	-	1	1
DTI	Chen ¹⁰⁶ 2020 Retrospectivo (n = 120) Prospectivo (n = 70)	-	-	7	-	-	3	-
DTI	Sindt ¹⁰⁷ 2020 Retrospectivo (n = 173)	-	-	-	-	-	-	-
DPE DTI	Mitchel ¹⁰⁸ 2015 Prospectivo (n = 23)	0	-	-	-	-	6	-
DTI – DPE	Díaz 2021 Retrospectivo (n = 132)	0 – 3	9 – 6	0 – 3	1 – 1 NA TIT	1 -1	0	0 - 1

DTI: Dispositivo totalmente implantable. DPE: Dispositivo parcialmente externalizado. NA TIT: No atribuible a terapia de infusión intratecal.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

000008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



5. 2. 4. Nivel de satisfacción con la terapia

No existe correlación entre la intensidad del dolor y la satisfacción del paciente, porque tener una intensidad del dolor más baja no es el único factor que motiva una mayor satisfacción. Sin embargo, en el tratamiento del dolor oncológico se ha objetivado que si el paciente percibe su dolor controlado mejora su grado de satisfacción con el tratamiento y el proceso terapéutico global. En nuestro estudio se ha utilizado la escala de impresión general del cambio del paciente y del clínico, y casi un 80 % de los pacientes refiere sentirse al menos algo mejor al mes de inicio de la terapia. Aunque es un ítem poco explorado en los artículos revisados, nuestros hallazgos coinciden con los de Neufeld, que recoge que hasta el 85.5 % refieren sentirse satisfechos o muy satisfechos¹¹.

El porcentaje de los pacientes que refieren sentirse muchísimo mejor es ligeramente superior en el grupo DTI (26.4 %) que en el DPE (22.0 %), pero posiblemente esta pequeña diferencia en el grado de satisfacción no se deba únicamente a un mejor control del dolor, sino que refleje aspectos como la mayor limitación existente en el grupo DPE por la enfermedad de base o por la afectación funcional que supone estar permanentemente conectados a un elastómero.

Los datos referentes a impresión de cambio y grado de satisfacción concuerdan con la escasísima literatura que recoge el grado de satisfacción con la terapia de los pacientes, más allá del grado de control del dolor y de la calidad de vida experimentada. En el trabajo publicado en 2011 por Lin et al, el 100% de los 6 pacientes a los que se les había implantado un DTI referían un cambio significativo, pero como ya se expuso anteriormente eran pacientes muy seleccionados a los que se les realizó un test de eficacia de 7 días previo al implante¹⁰⁵. Con respecto al DPE, Zheng et al publican en 2017 que el porcentaje de pacientes que referían una situación excelente y buena un mes después del implante era del 47.7 %⁹⁷. Ambos trabajos no son comparables entre sí, ni tampoco con nuestro trabajo, ya que no se utilizan las mismas escalas de medición, pero pueden ayudarnos a comprender que una mayor satisfacción se asocia con una expectativa de vida mayor, y un paciente se puede sentir más libre por no tener que estar conectado a un elastómero o bomba externa.

Merece ser expuesta la discrepancia que se observa entre nuestro trabajo y el publicado en 2015 por Brogan et al, que miden el grado de satisfacción con la terapia a 56



pacientes a los que se les había implantado un DTI, y objetivan que un 78.2 % de los pacientes implantados referían estar mucho mejor¹⁰⁴. Esto supone unos resultados mucho mejores que los de nuestra serie, circunstancia que puede explicarse porque se centran más en el control del dolor irruptivo que en el control del dolor basal, mientras que en nuestro trabajo se centra más en reflejar la percepción del cambio global del paciente con la terapia.

En cuanto a la impresión de cambio del clínico, los porcentajes son muy similares a los que se objetivan en la impresión del cambio del paciente, con una ligera tendencia a considerar la situación del paciente a mejor, tanto en el grupo DTI como en el grupo DPE. Esta discrepancia en el nivel de satisfacción puede ser similar a la que se describe entre la percepción del dolor por los pacientes y su equipo terapéutico¹¹. Y es que la impresión clínica es un parámetro que puede ser fiable, pero está cargado de subjetividad y es irreproducible⁸⁴.

5. 2. 5. Recursos sanitarios necesarios para el implante

Los recursos sanitarios necesarios para el implante del dispositivo deben tenerse en cuenta a la hora de tomar la decisión sobre qué dispositivo es el más indicado para cada paciente. Utilizamos dos dispositivos distintos, con particularidades propias y distinto perfil de complicaciones, pero con una eficacia similar y una tasa de incidentes asumible. Por ello, aspectos que a priori podrían parecer poco importantes adquieren una mayor relevancia, como son el tiempo de espera entre la indicación de la terapia de infusión intratecal y el implante, el tiempo de ocupación de quirófano, el tipo de anestesia que precisan los pacientes, el tiempo de permanencia en la URPA tras la cirugía, las necesidades analgésicas en las primeras 24 horas del postoperatorio y la estancia hospitalaria global.

El tiempo de espera entre la indicación de tratamiento con infusión intratecal y el implante del dispositivo fue muy superior en los pacientes que recibieron un DTI con respecto a los pacientes que recibieron un DPE, y esta diferencia, como se ha descrito previamente, está muy en relación con los valores extremos que estadísticamente se han catalogado como outliers o perdidos del sistema. Si anulamos estos valores, la significación estadística en el tiempo de demora entre la indicación y el implante se



pierde, ya que la media es discretísimamente superior en el grupo DTI con respecto al DPE (10.41 ± 9.0 vs 10.31 ± 5.67 días). Y hay que tener en cuenta aspectos adicionales, ya que el DTI requiere de un procedimiento quirúrgico más complejo y agresivo que va a motivar que el paciente posiblemente necesite más tiempo para meditar su decisión antes del implante. Por el contrario, al paciente al que se le indica un DPE puede percibir su deterioro y peor pronóstico vital y toma antes de la decisión de someterse al procedimiento. El tiempo quirúrgico necesario para el implante de un DTI también es mayor que para un DPE, y por lo tanto podría ser necesaria una planificación de tiempo estimado de ocupación de quirófano mayor, que podría obligar a retrasar la fecha de disponibilidad de quirófano y del personal necesario. Y por último, también hay que tener en cuenta que el DTI tiene un coste económico aproximadamente 6 veces mayor que el DPE, y tener un remanente almacenado puede ser muy costoso para el hospital, por lo que se requiere contactar con la empresa distribuidora para tener el día de la cirugía el dispositivo disponible y la colaboración de un técnico, lo que también puede demorar la fecha de implante del DTI una vez que ya está indicado. Aun así, la organización de nuestra unidad de dolor, que prioriza a los pacientes oncológicos por delante de otros procedimientos intervencionistas, permite implantar el dispositivo con rapidez una vez ha sido indicado.

En la literatura revisada no hemos encontrado ninguna referencia sobre el tiempo de espera de los pacientes entre el momento de la indicación en consulta del dispositivo y la cirugía, y solamente en un estudio prospectivo se señalaba que todos los pacientes eran implantados dentro de las primeras 4 semanas tras la realización de la prueba o test de la terapia⁷⁶.

La duración del procedimiento quirúrgico fue significativamente mayor con los DTI (103.38 ± 34.3) que con los DPE (89.9 ± 31.6). Aunque la diferencia en la duración puede parecer que tiene poca trascendencia clínica, no puede obviarse que para un paciente más deteriorado, con tumores avanzados y metástasis óseas, es más beneficioso estar el menor tiempo posible inmovilizado en una postura molesta en decúbito lateral sobre una mesa quirúrgica rígida, lo que implica además menores requerimientos de sedación. También hay que tener en cuenta que, a pesar de la profilaxis antibiótica perioperatoria, el riesgo de infección de la herida quirúrgica se incrementa a medida que aumenta el tiempo de duración de la cirugía¹²⁴. Adicionalmente existen factores dependientes del paciente que influyen en el tiempo de la cirugía, como la capacidad de



colaboración y la facilidad de acceso de manera percutánea al espacio intratecal, que puede estar dificultada en un paciente con metástasis en el neuroeje. A pesar de estas hipotéticas dificultades en los pacientes a los que se va a implantar un DPE, el porcentaje de pacientes que requirieron anestesia general fue muy similar en ambos grupos (5.7 % en DPE y 4.7 % en DTI).

El tiempo de estancia en la unidad de recuperación postanestésica (URPA) fue de 136.9 ± 86.7 minutos, con una tendencia no significativa a una mayor estancia en los pacientes con implante de DPE. Esta aparente contradicción entre menor duración quirúrgica y mayor estancia en URPA se puede explicar por factores dependientes del estado físico del paciente, ya que un paciente con un nivel funcional peor puede requerir más tiempo en alcanzar los criterios para el alta de URPA. No obstante, no existe un criterio médico que justifique una estancia tan larga URPA, y el déficit crónico existente en nuestro hospital de personal necesario para trasladar a los pacientes postquirúrgicos, puede ser un factor determinante en el retraso.

No hubo diferencias en las necesidades de analgésicos adicionales a su tratamiento de base para el control del dolor agudo postoperatorio en las primeras 24 horas entre ambos grupos. Aunque el DTI es un poco más agresivo desde un punto de vista quirúrgico, no implica a priori la necesidad de utilizar mayores dosis o fármacos distintos.

El número de días de ingreso hospitalario necesarios tras la cirugía de implante de un dispositivo de infusión intratecal no está establecido en la literatura. En varios de los estudios comentados en esta discusión se exige un control del dolor previo al alta del paciente, pero no hacen referencia al día en que se realiza el alta hospitalaria⁹⁷. La práctica clínica habitual nos ha llevado a considerar que los criterios que se deben cumplir para el alta médica a domicilio tras el implante son tener el dolor controlado y no presentar efectos adversos en relación con los fármacos administrados a nivel intratecal, o que estos sean leves y se puedan tratar adecuadamente con medicación de uso seguro ambulatorio.

La media de días de ingreso fue claramente mayor en los pacientes del grupo DPE (11.38 ± 15.2) que en el grupo DTI (7.3 ± 10.3). Como se ha descrito previamente, desde un punto de vista teórico en los pacientes con DPE el fármaco comienza a actuar a las 6 horas de iniciarse la terapia, mientras que el grupo con DTI el fármaco necesita al menos 14 horas. Esto implicaba que en el grupo DPE a las 24 horas del implante el



dolor podía estar controlado, la presencia de efectos adversos podía haberse detectado y si las condiciones médico-quirúrgicas del paciente lo permitían, podía ser dado de alta a domicilio. En cambio en los pacientes del grupo DTI se necesitan al menos 36–48 horas para alcanzar estas condiciones. Sin embargo, en nuestro estudio un 96.1% de los pacientes del grupo DPE necesitaron estar ingresados más de 24 horas y en el grupo DTI solo un 55.2% de los pacientes permanecieron en el hospital más de 2 días. Este alargamiento en la estancia hospitalaria se atribuyó a motivos principalmente no relacionados con la terapia intratecal, y sólo en el 37.5 % de los casos fue atribuido al mal control del dolor, y en el 10.9 % a la presencia de efectos adversos, que en la mayoría de los casos fueron náuseas, vómitos y sensación de enlentecimiento psicomotor.

El mal control del dolor estaba motivado principalmente por una conversión insuficiente de la dosis equipotente de opioide sistémico que tomaba el paciente antes del implante, a morfina intratecal. Esta conversión se realizó con la regla, descrita por Krames en 1996, de morfina oral:intratecal a razón 300:1, pero existen publicaciones que ponen en entredicho tanto la teórica equipotencia de todos los opioides entre sí como la propia regla, que no deja de ser un acuerdo teórico que se ha ido adecuando a la práctica clínica habitual¹¹⁸. Algunos autores recomiendan la realización de un test diagnóstico antes del implante, para tener una orientación y conocimiento de la dosis necesaria de inicio de la terapia y así minimizar la posibilidad de fenómenos de infra o sobredosificación. Sin embargo este test previo no ha logrado reproducir la administración continua del fármaco a nivel intratecal, la definición de test exitoso no ha sido estandarizada y puede variar mucho en función de las habilidades y objetivos del paciente, por lo que no consigue resolver completamente el problema de la dosificación exacta de morfina intratecal^{56,66}. Otra circunstancia que también dificultaba la titulación de la dosis de cloruro mórfico intratecal es que muchos pacientes, a pesar de tomar rescates, estaban infradosificados con la dosis de opioide sistémico que tomaban, bien por mala tolerancia o por no haber alcanzado la dosis adecuada.

5. 2. 6. Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia

5. 2. 6. 1. Necesidades farmacológicas



5. 2. 6. 1. 1. Inicio de la terapia

Una vez realizada la cirugía se inicia la infusión intratecal, y el fármaco elegido en todos nuestros pacientes fue el cloruro mórfico, considerado el referente en el tratamiento intratecal del dolor oncológico refractario¹⁰³. En el momento de empezar nuestro estudio, la PACC más reciente publicada era la del año 2007, y recomendaba como línea 1 de tratamiento la morfina, hidromorfina o ziconotide, mientras que la línea 2 la constituían el fentanilo o la combinación de morfina/hidromorfona con ziconotide o morfina/hidromorfona con bupivacaína/clonidina⁶³. Es lógico que, apoyados por la literatura vigente en ese momento, en el 100% de los casos de nuestro estudio se comenzase la terapia de infusión intratecal con morfina, por ser el fármaco más estudiado, conocido y utilizado previamente, y con un perfil de potenciales efectos adversos más habitual para los médicos dedicados al tratamiento del dolor oncológico. Otros fármacos de primera línea, como ziconotide, estaban limitados por su perfil económico más alto. En la PAAC de 2016 (última conferencia de consenso, publicada unos meses antes de que finalizase la inclusión de los pacientes de nuestro trabajo) la morfina continuaba siendo fármaco de línea 1A para tratamiento intratecal del dolor oncológico, tanto localizado como difuso, con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A y nivel consenso fuerte⁶².

La dosis inicial de morfina intratecal en nuestro estudio fue de 1.13 mg/día, y en la literatura revisada esta dosis es muy heterogénea oscilando desde 1.69⁹⁷ y 8.69 mg/día¹⁰⁴ (tabla 56).

Esta baja dosis de inicio en nuestros pacientes puede explicarse porque en 2007 las recomendaciones de la PAAC remarcaban la importancia de la seguridad del paciente. El cálculo de nuestras dosis de inicio se realizó por estimación, teniendo en cuenta las tablas de equipotencia entre opioides sistémicos y la dosis sistémica (tanto basal como de rescate) en los días previos al rescate, y realizando la conversión de morfina vía oral equipotente a intratecal con la regla 300:1¹¹⁸, realizando ajustes de acuerdo con el juicio clínico del facultativo. No había diferencias estadísticamente significativas en la dosis media inicial de cloruro mórfico intratecal entre los grupos DPE y DTI, una situación totalmente esperable, puesto que tampoco había diferencias en la dosis media de morfina equipotente sistémica que consumían los pacientes de ambos grupos.



Tabla 56. Comparación de la dosificación de la morfina intratecal en los principales estudios publicados sobre infusión intratecal

Dispositivo	Autor	DOSIS MORFINA (miligramos / día)							Fármaco en combinación intratecal
		Sistémica previa al implante	INTRATECAL					Al final del seguimiento	
			Inicial	Al alta hospitalaria	Mes 1	Mes 3	Mes 6		
DPE	Mercadante ⁹⁵ 2007 Prospectivo (n = 55)	466	5.76	14.9	15.9	18.2	19.6	19.7	Levobupivacaína
DPE	Kim ⁹⁶ 2013 Retrospectivo (n = 22)	234.5	1.6	-	8.6	-	-	-	-
DPE	Zheng ⁹⁷ 2017 Prospectivo (n = 56)	459.9	-	1.96	1.71	2.13	-	3.02	Ropivacaína
DPE	Kiehela ⁹⁸ 2017 Retrospectivo (n = 44)	847	3.8	-	-	-	-	-	Bupivacaína
DPE	Qin ⁹⁹ 2020 Retrospectivo (n 43)	320	-	1.1	-	-	-	-	No
DTI	Smith ⁷⁶ 2002 Prospectivo (n = 101)	-	-	-	-	-	-	-	No
DTI	Becker ¹⁰⁰ 2002 Retrospectivo (n = 43)	-	4/5*	-	-	-	-	14.8 / 13.5*	-
DTI	Rauck ¹⁰¹ 2003 Prospectivo (n = 119)	106.5	1.8	-	-	-	-	-	-



DTI	Smith ¹⁰² 2005 Prospectivo (n = 33)	-	-	-	-	-	-	-	-
DTI	Reig ¹⁰³ 2009 Retrospectivo (n = 131)	-	2.26	-	-	-	-	4	Bupivacaína**
DTI	Brogan ¹⁰⁴ 2015 Retrospectivo (n = 58)	-	8.69	-	-	-	-	-	Levobupivacaína**
DTI	Lin ¹⁰⁵ 2012 Retrospectivo (n = 6)	-	-	-	-	-	-	-	-
DTI	Sayed ⁹¹ 2018 Retrospectivo (n = 160)	-	-	-	-	-	-	-	Bupivacaína
DTI	Stearns ⁸⁹ 2020 Prospectivo (n = 1403)	-	-	-	-	-	-	-	-
DTI	Chen ¹⁰⁶ 2020 Retrospectivo (n = 120) Prospectivo (n = 70)	1041	3.7	4.6	-	-	-	-	Bupivacaína
DTI	Sindt ¹⁰⁷ 2020 Retrospectivo (n = 173)	240	-	-	-	-	-	-	Bupivacaína**
DPE DTI	Mitchel ¹⁰⁸ 2015 Prospectivo (n = 23)	1227	4.2	-	7.2	10.8	24.3	-	Levobupivacaína
DTI – DPE	Díaz 2021 Retrospectivo (n = 132)	276.6 – 234.8	1.2 – 1.04	-	2.02 – 1.53	2.32 – 1.42	2.96 – 2.37	2.62 – 2.04	Bupivacaína (si precisaba)

DTI: Dispositivo totalmente implantable. DPE: Dispositivo parcialmente externalizado. *: Separación nociceptivo/neuropático. **: Fármacos adicionales a bupivacaína.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



En nuestro trabajo el 15.3 % de los pacientes comenzó directamente la terapia con la línea 1B de tratamiento (correspondiente a línea 2 en el consenso del año 2007), con una combinación de morfina + bupivacaína. Aunque esta forma de iniciar la terapia intratecal puede parecer atípica, hay que tener en cuenta que en determinadas circunstancias la combinación de anestésico local y opioide puede ser más efectiva que utilizar un opioide solo. Los estudios de ciencias básicas han demostrado que el anestésico local puede fomentar la inhibición de la actividad de los canales de calcio por interferencia con la señal de transducción entre los receptores opioides y los canales de calcio⁸¹, y para muchos pacientes añadir un anestésico local puede significar una mejoría significativa en las escalas de dolor, nivel de actividad o calidad de vida⁶⁷. En la mayoría de los pacientes de nuestro estudio el motivo para añadir la bupivacaína ya al inicio de la terapia intratecal fue la detección de características de dolor neuropático, sobre todo en el grupo DTI, en cambio en los pacientes del grupo DPE en un 36.4 % el motivo fue la presencia de alta intensidad en el dolor. El tamaño del efecto en este grupo nos sugiere que los distintos motivos que llevaron al clínico a elegir una combinación de morfina y bupivacaína pudieron guardar relación con las características definitorias de pertenecer al grupo DPE, como podía ser una mayor afectación por la enfermedad de base, un peor estado funcional basal y la necesidad de un rápido avance a una línea B de tratamiento intratecal para lograr controlar el dolor lo más rápidamente posible .

En la revisión de la literatura encontramos trabajos prospectivos en los que se inicia la infusión intratecal con una combinación de morfina y bupivacaína en el 100 % de los pacientes. Aunque en la mayoría de ellos se realiza tras implante de DPE^{98,116}, también se han diseñado estudios sobre DTI administrando morfina y bupivacaína en todos los pacientes¹⁰⁶. Sin embargo, para poder comparar nuestros resultados resulta más interesante analizar, en estudios de diseño retrospectivo, el porcentaje de pacientes que iniciaban el tratamiento intratecal con una combinación de morfina y bupivacaína. Sindt et al refieren que un 62 % de los pacientes con DTI comienzan con esta asociación¹⁰⁷, un porcentaje muy superior al 11.3 % de los DTI de nuestra serie. Reig también registra porcentajes del 62.1 %, aunque dichos pacientes fueron excluidos de su estudio¹⁰³. En la tabla 56 se recogen los estudios en los que se utilizaba concomitantemente algún anestésico local u otro fármaco, aunque los autores generalmente no especifican el momento temporal en que fueron añadidos.



La dosis media diaria inicial de bupivacaína en nuestro estudio fue de 4.61 mg/día, sin diferencias entre los grupos. En la literatura se describen dosis medias de 8.8 mg en el grupo DPE⁹⁸ y de 9.8 mg en el DTI¹⁰⁶, cantidades muy superiores a las administradas a nuestros pacientes (4.72 y 4.42 mg/día, respectivamente). No encontramos explicación para esta discrepancia, pero hay que tener en cuenta que la dosis de bupivacaína intratecal se decide en función de múltiples factores individualizados para cada paciente. A pesar de esta variabilidad, en nuestros pacientes se siguieron la recomendación del PACC de no utilizar una dosis diaria superior a 20 mg/día, y la sugerencia de no sobrepasar 6 mg/día para minimizar la aparición de efectos adversos como debilidad de los miembros inferiores o síntomas neurológicos atribuidos al anestésico local^{62,97}.

En nuestro trabajo la dosis media de morfina intratecal como fármaco único fue de 1.13 mg/día de media, pero se incrementaba a 1.6 mg/día cuando se utilizaba combinada con bupivacaína. Resultados similares describen Sayed et al en su estudio retrospectivo, donde los pacientes que recibían morfina + bupivacaína tenían una mediana mayor en la dosis diaria de morfina (3 mg/día) que los que recibían solamente morfina (2 mg/día)⁹¹.

5. 2. 6. 1. 2. Mes 1 de la terapia

Al mes de iniciarse la terapia intratecal, la dosis media de morfina intratecal se incrementó desde 1.16 mg/día hasta 1.80 mg/día. Este aumento fue muy superior en el grupo DTI, donde los pacientes pasaron de 1.2 mg/día a 2.02 mg/día, lo que supone un incremento del 68.3 % de la dosis de morfina inicial. En cambio, en el grupo DPE pasaron de 1.04 mg/día a 1.53 mg/día, un incremento del 47.1%. Esta diferencia en los incrementos de dosis de morfina intratecal es casi un tercio mayor en el grupo DTI, con una diferencia estadísticamente significativa. Son muy escasos los estudios publicados en la literatura en los que se recoge la dosificación de los fármacos intratecales a lo largo del tiempo. Kim utiliza morfina intratecal para el tratamiento del dolor oncológico en 22 pacientes a los que se les había implantado un DPE, y registra la dosis en el primer mes, que pasa de ser 1.6 mg/día al tercer día de inicio de la terapia intratecal a 8.3 mg/día al finalizar el primer mes. Esta diferencia con nuestros resultados se puede explicar porque Kim, además de la infusión intratecal continua de morfina permitía a los pacientes administrarse bolos intratecales a demanda de 0.1 – 0.2 mg de morfina con un



tiempo de cierre de 60 minutos. Es decir, también intentaban tratar con la terapia intratecal el dolor episódico, por lo que la dosis intratecal sufrió un incremento del 418 % de la dosis inicial⁹⁶. Existen otros dos estudios en los que se recoge la dosificación de morfina intratecal al mes 1 de iniciarse la terapia de infusión intratecal. En el trabajo de Zheng los pacientes con DPE pasaban de una dosis inicial de 1.69 mg/día a 1.71 al mes del implante. Este escaso incremento en la dosis de morfina intratecal contrasta con los hallazgos de nuestro trabajo y pueden deberse a que los pacientes portadores de un DPE en el estudio de Zheng recibían desde el inicio una combinación de morfina y ropivacaína, con lo que la sinergia de ambos fármacos podría haber motivado que se requiriese un menor incremento de la dosis⁹⁷. En el estudio de Mitchell, un grupo de 22 pacientes con DTI pasaban de 4.2 mg/día al momento del implante a 7.2 mg/día al finalizar el primer mes, pero también recibían la morfina combinada con levobupivacaína. Este incremento del 71 % con respecto a la dosis inicial fue atribuido por los propios autores a la progresión de la enfermedad, aunque recogían también que no se podía descartar algún componente de tolerancia a la morfina intratecal¹¹⁷.

Podríamos pensar que el incremento en la dosis de morfina intratecal de nuestro estudio, más marcado en los pacientes con DTI, y congruente con la escasa literatura existente, podía guardar relación con que se trataba de pacientes con mayor EVA al mes 1, o un número mayor de episodios de DE, pero ya se describió que no fue así. Una explicación a este hallazgo podría estar en que los pacientes con DPE al tener menor expectativa de vida, posiblemente una enfermedad oncológica más avanzada y una menor funcionalidad, tendrían una vida mucho más limitada; por lo que no necesitarían incrementar tanto la dosis de morfina intratecal diaria.

Es importante resaltar que el tipo de dispositivo puede tener un papel relevante a la hora de facilitar la disponibilidad del fármaco para actuar a nivel intratecal. La característica más destacable que los diferencia, y podría influir en la biodisponibilidad, es que el DPE utiliza un volumen de administración de fármaco muy superior al DTI (ya se ha descrito que unas 80 veces mayor), lo que parece realzar la importancia de la concentración del fármaco, del volumen en el que se administra y del flujo de infusión. Porque aunque inicialmente se creía que un fármaco hidrosoluble como el cloruro mórfico podría circular por todo el sistema nervioso central diluido en el líquido céfalo-raquídeo durante varias horas, hoy en día sabemos que a 5 centímetros de la punta del catéter, la concentración de morfina en el LCR se reduce a únicamente el 0.5 % de la



administrada⁶⁰. De ahí la gran importancia de posicionar la punta del catéter a nivel de la metámera de la zona dolorosa del paciente¹²⁵. Y es posible que en los pacientes con DPE, al utilizar más volumen, se puede enmascarar una punta de catéter un poco más alejada de la metámera deseada, o bien que logre que el fármaco alcance una zona dolorosa más amplia que abarque a varias metámeras. Al administrarse los fármacos con un flujo mayor se puede lograr mayor difusión, cubrir zonas un poco más alejadas y controlar mejor el dolor, por lo que el paciente necesitará menos rescates, y en los ajustes se realizará un menor incremento en la dosis diaria intratecal de morfina. Por ello, en los DPE la dosis de morfina intratecal al mes 1 se incrementará menos con respecto a la inicial¹²⁶.

El porcentaje de pacientes que requirieron la combinación de morfina + bupivacaína intratecal se incrementó en casi un tercio al mes 1 del tratamiento, reflejando un avance en la línea terapéutica a una línea 2 con las directrices PACC del 2007 o 1 B de acuerdo con las del 2016, debido fundamentalmente a mal control del dolor nociceptivo. Es interesante resaltar que la dosis media de bupivacaína al mes 1 fue ligeramente superior en los pacientes con DPE (7.06 mg/día) que en los pacientes con DTI (5.58 mg/día), y aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa, podría contribuir a que los pacientes del grupo DPE precisasen de manera global una menor dosis diaria de morfina intratecal al mes 1.

5. 2. 6. 1. 3. Mes 3 de la terapia

En el mes 3 nos encontramos con una situación muy similar a la ya observada en el primer mes, caracterizada también por un incremento de dosis. Este aumento es más marcado en el grupo DTI, que pasa de una dosis media diaria en el primer mes de 2.02 mg a 2.32 mg/día en el mes 3, lo que refleja un incremento de un 14.8%. En este mismo periodo, en el grupo DPE se pasa de una dosis media diaria de 1.53 mg, a 1.42 mg, un descenso del 5.9%.

Este comportamiento del grupo DPE se aleja de lo publicado por el grupo de Zheng, ya que en su trabajo los pacientes con DPE al mes 1 recibían una dosis intratecal de morfina de 1.71 mg/día, y al mes 3 de 2.13 mg/día (un incremento de un 25%)⁹⁷. De



forma similar, Mercadante reseña un incremento del 14.5 %), al pasar de 15.9 mg al día en el primer mes a 18.2 mg/día⁹⁵.

La serie de pacientes con DTI del estudio publicado por Mitchell pasó de 7.2 mg/día de media a 10.8 mg/día, un incremento del 50%, muy superior al de nuestro estudio¹⁰⁸.

El porcentaje de pacientes a los que fue necesario añadir bupivacaína a la infusión intratecal fue mucho menor que al mes 1, un 11.1% en el grupo DTI y un 2.2% en el grupo DPE. También la dosis de bupivacaína se incrementó más en el grupo DTI, llegando a 6.84 mg/día de media, frente a los 5.42 mg/día del grupo DPE. La explicación a esta observación puede deberse a motivos muy variados, ya que el tamaño muestral es tan pequeño que pueden aparecer muchos factores confusores. Pero de manera global, posiblemente guarde relación con que en el grupo DPE ya se va encontrando una situación más estabilizada en la que van quedando menos pacientes supervivientes, mientras que los del grupo DTI, más numerosos, todavía desarrollan situaciones que obligan a añadir la bupivacaína, o a modificar su dosificación.

5. 2. 6. 1. 4. Mes 6 de la terapia

Las necesidades farmacológicas intratecales al mes 6 presentaron una tendencia muy similar a lo ocurrido previamente en el mes 3 y en el mes 1, presentando un aumento.

La dosis media de morfina intratecal en el grupo DTI fue de 2.96 mg/día lo que supone un incremento con respecto al mes 3 de un 27.5 %. En el grupo DPE la dosis media de morfina intratecal también se incrementó con respecto al mes 3 pasando a ser de 2.37 mg/día, lo que supuso un aumento del 66.9 %. Este mayor incremento en el grupo DPE no es fácil de valorar al tratarse de una muestra excesivamente pequeña y posiblemente esté relacionado con algún caso que haya necesitado un valor mucho más extremo que los otros pacientes. Además hay que tener en cuenta que, al analizar la intensidad del dolor medida por la escala EVA, se apreciaba un repunte en este pequeño grupo de pacientes .

En el trabajo de Zheng et al no se recogió la dosis media de cloruro mórfico intratecal más allá del tercer mes, principalmente porque implantaron los DPE a pacientes con una expectativa de vida no superior a 3 meses⁹⁷.



En otros estudios, las dosis de morfina intratecal en el sexto mes son muy superiores a las de nuestra serie. Mercadante refleja un incremento de un 7.7 % entre el tercer y sexto mes, hasta llegar a 19.6 mg al día⁹⁵, y Mitchell objetiva una dosis media de 24.3 mg/día en el mes 6, señalando la progresión de la enfermedad como la causa fundamental del incremento tan marcado en la dosis intratecal (21 mg más alta que en nuestro trabajo), pero sin descartar la posibilidad de relacionarlo con un fenómeno de tolerancia a los opioides¹⁰⁸. En los pacientes de nuestro trabajo que llegaron a los 6 meses, el no presentar un incremento en la intensidad media del dolor, no necesitar un incremento de dosis de morfina intratecal mucho mayor, ni desarrollar más episodios de dolor episódico que con respecto a los meses previos, orienta a pensar que no se estaba desarrollando esta situación de tolerancia a los opioides intratecales de manera global. No obstante, en uno de nuestros pacientes sí se detectó tolerancia a la morfina intratecal en el sexto mes, por lo que se añadió bupivacaína como segundo fármaco.

5. 2. 6. 1. 5. Fin de la terapia o del seguimiento

Los días totales de terapia de infusión intratecal fueron claramente diferentes en ambos grupos, siendo muy superiores en el grupo DTI. Se trata de un hallazgo esperado, ya que una de las razones para implantar este dispositivo era tener una expectativa de vida superior a 3 meses, mientras que los pacientes del grupo DPE tenían, en general, una expectativa de vida inferior.

Si se analiza de forma global la dosis de morfina intratecal en el momento en que la terapia intratecal (o al menos el seguimiento) finalizó, se aprecia como se mantiene la tendencia a una mayor dosis de cloruro mórfico diaria en el grupo DTI que en el DPE. Aunque en las diferentes necesidades de morfina intratecal puede contribuir el distinto volumen de dilución de los dispositivos (como se señaló con anterioridad), no puede excluirse la influencia del distinto tiempo de tratamiento intratecal, que es 3.5 veces superior en el grupo DTI (216 días) que en el DPE (61 días). Mayor tiempo de terapia y mayores dosis pueden ir en paralelo, suponiendo más oportunidad para necesitar y realizar incrementos de dosis.

La dosis al inicio de la terapia fue de media 1.20 mg/día en el grupo DTI, y al finalizarla 2.62 mg/día, un incremento del 118.3 %. En el grupo DPE la dosis de morfina intratecal



pasó de ser de 1.04 mg/día al inicio de la terapia, a 2.04 mg/día al final de la terapia, representando un incremento del 96,15%. Aunque no fue un incremento tan llamativo, como para pensar en la aparición de fenómenos significativos de tolerancia, habría que diseñar un estudio más específico y prospectivo destinado a detectarla, antes de poder descartar completamente que este fenómeno pudiera producirse.

En la literatura publicada, el grupo de Zheng recoge la dosis final de morfina intratecal una semana antes del fallecimiento en su serie de 56 pacientes con DPE. Esta dosis era de 3.02 mg/día (la inicial de 1.69 mg/día) por lo que el incremento fue del 78.7%, ligeramente inferior al detectado en nuestro trabajo. Pero en sentido estricto no son trabajos comparables metodológicamente, porque todos los pacientes de Zheng no sólo recibían morfina sino también tratamiento con ropivacaína intratecal⁹⁷, una asociación que disminuye las necesidades de morfina intratecal y por eso se recomienda en las PACC esta combinación de anestésico local con la morfina intratecal^{62,63}.

En las dosis medias de bupivacaína entre los dos grupos no hubo prácticamente diferencias. Este hallazgo posiblemente guarde relación con el hecho de que la titulación inicial, escalada y ajuste de dosis se realizaba generalmente en función de criterios teóricos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Esto suponía una estandarización y uniformidad de dosis para todos los pacientes, que era independiente de la intensidad del dolor, tipo de dolor, necesidades de fármacos de rescates y tipo de dispositivo de infusión intratecal. La dosificación de morfina intratecal, por el contrario, se realizaba en función de la dosis de morfina equipotente sistémica que tomaba el paciente antes del implante, y los ajustes se realizaron en gran medida en función del número de rescates que necesitaba el paciente en los días previos al ajuste o recarga del dispositivo, tanto en un grupo como en el otro.

El número medio de ajustes totales durante la terapia fue de 3.14, con una mediana de 3 para el grupo DTI y 2 ajustes para el DPE. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, pero con un tamaño del efecto moderado-bajo y sin prácticamente relevancia clínica. Resulto lógico pensar que los portadores de DTI, con mayor supervivencia y duración de la terapia intratecal, también necesitarán un mayor número de ajustes.



5. 2. 6. 2. Necesidades asistenciales

Para decidir qué dispositivo era el más apropiado en cada paciente se tuvieron en cuenta muchos factores. Además del pronóstico y la expectativa de vida del paciente y los factores económicos, también se evaluaron las necesidades que el sistema de infusión intratecal iba a generar al paciente. En el caso del DPE, el fármaco se almacenaba en un infusor elastomérico con un volumen de 250 ml que liberaba el fármaco a 1.5 ml/h, por lo que la duración del infusor era de 7 días. Esto implicaba que cada 7 días el paciente o un familiar tenía que recoger un recambio del infusor a nuestra Unidad del Dolor. La aguja de gripper necesitaba cambiarse cada 2 semanas para minimizar el riesgo de contaminación o infección del dispositivo, lo que obligaba al paciente a acudir como mínimo cada dos semanas a la unidad del dolor, o a que el personal de hospitalización domiciliaria o cuidados paliativos se desplazasen a su domicilio para realizar el cambio, sobre todo en los pacientes con dificultades de movilidad.

En el caso del DTI, en nuestro estudio se utilizaron bombas de flujo fijo de 35 ml o 40 ml que liberaban el fármaco a 0.5 ml/día, por lo que el paciente tenía que acudir a la unidad del dolor para rellenar el reservorio de la bomba antes de que transcurriesen 70 u 80 días. También el personal de hospital de día – cuidados paliativos estaba entrenado para poder realizar estas funciones en el domicilio del paciente, y evitarle el desplazamiento a la unidad del dolor cuando este era muy dificultoso para el paciente.

Esta vinculación de los pacientes implantados con la unidad del dolor era muy importante para ajustar las expectativas, mejorar la adaptación a la terapia y lograr a una mayor implicación en la misma. Estas circunstancias deben también tenerse en cuenta en la decisión sobre el dispositivo a implantar. En nuestro estudio se apreciaron diferencias entre los dispositivos en lo que respecta a las necesidades asistenciales, incluyendo el número de visitas programadas e imprevistas a la unidad del dolor, la asistencia a los servicios de urgencias por dolor e incluso ingresos hospitalarios.

En nuestro estudio se detectó que los pacientes con DTI tuvieron una media de visitas a la unidad del dolor (5.21) muy superior a los pacientes con DPE (1.9). Aunque en esta diferencia puede contribuir el mayor tiempo de supervivencia tras el implante, también influye que los pacientes con DPE podían ser manejados en domicilio con más facilidad por el equipo de cuidados paliativos.



El 48 % de nuestros pacientes con un DPE implantado no necesitaron ninguna visita a la unidad del dolor, frente al 14.7% de pacientes con DTI. Esta situación probablemente esté motivada por los éxitos anticipados, que motivaron que algunos pacientes no pudieran ser dados de alta a domicilio tras el implante.

Un 82.3 % de los pacientes de nuestro estudio no necesitó realizar visitas no programadas a la unidad del dolor, lo que da idea de la eficacia y seguridad de esta terapia. Analizando por grupos, detectamos que fueron un 75% de los pacientes del grupo DTI y un 91.4% del DPE los que no tuvieron que realizar visitas no programadas. Esta diferencia es estadísticamente significativa a favor del grupo DPE, pero no implica que el DTI sea un dispositivo menos seguro. Realmente el porcentaje de pacientes que las necesitaron fue bajo, el número medio de visitas fue de 0.56 (frente a 0.16 del DPE) y posiblemente en esta diferencia influye el mayor deterioro y el fallecimiento más precoz de los DPE. Estas circunstancias hacen que no podamos valorar como más favorable el tener una menor necesidad de visitas no programadas a la unidad del dolor.

Un 27 % de los pacientes de nuestro estudio necesitó acudir a los servicios de urgencias hospitalarios por dolor en alguna ocasión, con porcentajes ligeramente superiores en el grupo DTI (27.2 % vs 21.1 %). Adicionalmente, el número medio de asistencias urgentes también fue ligeramente mayor en el grupo DTI (0.54) que en el DPE (0.28). Fuera del horario laboral habitual de la unidad del dolor, el único recurso que tenían los pacientes cuando necesitaban algún tipo de asistencia médica urgente relacionada con el dolor, era acudir al servicio de urgencias del hospital. Si se tiene en cuenta que el horario habitual únicamente cubría 35 horas a la semana y dejaba descubiertas 133, se puede entender que terapia la terapia de infusión intratecal es muy segura y que conlleva muy pocas asistencias extraordinarias en el servicio de urgencias.

Los datos de frecuentación no se reseñan habitualmente en los estudios publicados. En los estudios prospectivos dependen del diseño del estudio, y en los retrospectivos únicamente se hacen menciones ocasionales a las valoraciones realizadas, pero sin exponer datos concretos del número de visitas regladas o programadas a la unidad del dolor, asistencias en los servicios de urgencia o ingresos hospitalarios. Merece ser destacado un trabajo publicado en JAMA en el año 2019, que realiza una evaluación económica retrospectiva de pacientes a los que se les implanto un DTI para tratamiento de dolor intenso no controlado. Una vez excluidos los pacientes no oncológicos el



seguimiento se realizó a 376 pacientes, que tenían de media un número de visitas hospitalarias de 1.3, de estancia hospitalaria tras el implante de 9.84 días, de asistencias al servicio de urgencias de 1.23 y de consultas programadas de 14.81⁵⁵.

5. 2. 6. 3. Finalización de la terapia

En la gran mayoría de los casos (95.4 %) la terapia finalizó con el fallecimiento del paciente, como en prácticamente todos los estudios publicados sobre la terapia de infusión intratecal en el dolor oncológico. Solo hubo 6 pacientes en los que finalizó de forma anticipada, y todos eran consecuencia de una complicación mecánica de un dispositivo DPE. Se decidió no reparar y volver a la utilización de tratamiento farmacológico sistémico tras valorar la inadecuada eficacia de la terapia, la situación clínica del paciente o la escasa expectativa de vida.

Un 72.7 % de nuestro pacientes fallecieron en el hospital, lo que supone un porcentaje excesivamente alto si tenemos en cuenta que uno de los motivos por el que muchos pacientes deseaban tener un buen control del dolor era poder pasar sus últimos días de vida en su hogar. En una revisión publicada en el año 2017, se recogía que el 59.9 % de los pacientes querían fallecer en su casa, pero solo lo conseguía el 40 %, una cifra ligeramente superior a la de nuestro estudio. Muchos factores pueden influir en no conseguir el deseo del paciente de fallecer en su domicilio, entre los que destacan la necesidad de cuidados sanitarios paliativos hospitalarios, la claudicación familiar y el desconocimiento de la situación experimentada por el propio paciente y su entorno¹²⁷.

En nuestro estudio el 64.3 % de los pacientes necesitaron sedación en estos últimos momentos de vida, y esta necesidad de sedación paliativa se debió a la presencia de síntomas refractarios. El síntoma que más comúnmente se describe en la literatura como motivo para iniciarla es el delirium¹²⁸, pero es un aspecto que no podemos contrastar porque en nuestro trabajo no se recogió la causa para iniciarla.



5. 3. Análisis de relación por modelos univariantes y multivariantes

No hemos encontrado en los artículos revisados referencias a modelos predictivos. Hasta donde conocemos, no se han desarrollado herramientas que permitan identificar factores y variables capaces de anticipar aspectos relevantes de la terapia de infusión intratecal como el éxito terapéutico, funcionalidad, complicaciones, satisfacción o estancia hospitalaria. No tenemos, por tanto, posibilidad de contrastar ni comparar nuestros resultados con los de otros autores.

5. 3. 1. Variables relacionadas con el éxito terapéutico al mes 1 de la terapia.

Para intentar ser más exigentes a la hora de exponer la eficacia de la terapia y analizar las variables que se pueden asociar con la misma, tomamos la decisión de definir el éxito terapéutico al mes 1 como una disminución en la intensidad del dolor, medida por la escala EVA, de al menos el 50% del EVA previo al implante. Otros autores han sido menos exigentes a la hora de definir este éxito, identificándolo como una reducción del 20 % con respecto al previo⁷⁶.

El análisis univariante detectó varios factores relacionados significativamente con el éxito terapéutico. Una mejor valoración IGC por parte del facultativo, la ausencia de dolor nocturno pre implante y en el primer mes, un menor número de crisis de dolor episódico y una mayor rapidez en percibir mejoría clínica tras el implante son asociaciones lógicas y fáciles de entender. Ya se ha descrito en la literatura revisada que el paciente sin dolor nocturno tiene mejor descanso, mayor reparación nocturna y percibía menos la intensidad de dolor¹⁰⁹. Más difícil de entender es la asociación entre éxito de la terapia intratecal y la duración de la cirugía de implante, pero hay que tener en cuenta que la cirugía suele ser más compleja y de mayor duración en el paciente con mayor afectación oncológica y con metástasis en el neuroeje.

Tan importantes son los factores presentes en la regresión logística, como los que no aparecen. Y en este sentido, la ausencia del tipo de dispositivo implantado entre los factores que se asocian o predicen de forma significativa el éxito terapéutico en el



primer mes, nos viene a reforzar que ambos tipos de dispositivos son igual de eficaces para tratar el dolor oncológico severo.

Finalmente, en el análisis multivariante hay tres factores que se asocian con una reducción de al menos el 50 % del EVA al mes 1 con respecto al previo, con una eficacia predictiva muy alta (46.5%). La ausencia de dolor nocturno antes del implante, la mejoría del dolor en el segundo día tras el implante y la ausencia de dolor episódico durante el primer mes son factores especialmente relevantes y creemos que deben ser explorados, detectados y registrados sistemáticamente. Su ausencia supone una advertencia para el facultativo, que debe actuar precozmente para intentar conseguir el éxito terapéutico, modificando la terapia o asociando otras opciones terapéuticas.

5. 3. 2. Variables relacionadas con la mejoría – estabilidad funcional al mes 1 del implante

La funcionalidad se valoró transcurrido un mes tras el implante y, aunque se asociaron varios factores, el predictor de mejoría o estabilidad funcional más útil fue una menor duración de la estancia hospitalaria tras la cirugía, detectado a través del análisis multivariante.

Pero el dato más relevante del análisis pormenorizado de estos modelos univariantes y multivariante, es que el tipo de dispositivo implantado no influye en la situación de mejoría – estabilidad funcional al mes 1. Aunque en el contraste de hipótesis si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, posiblemente estas diferencias estaban motivadas por la presencia de otras variables, independientemente de tener implantado un DTI o un DPE. Y una vez controladas estas variables, el análisis nos muestra que ni un tipo de dispositivo ni otro, influirán en las diferentes situaciones funcionales que pueden presentar los pacientes al mes 1.

5. 3. 3. Variables relacionadas con la presencia de complicaciones

En los análisis univariantes para la predicción de complicaciones de la terapia intratecal han sido muy pocas las variables que alcanzaron la significación estadística, posiblemente por la baja tasa de complicaciones. La necesidad de un menor número de



ajustes al inicio de la terapia hasta lograr el control del dolor es una de estas variables con significación estadística en el análisis univariante, y supone el factor predictor más eficaz.

A priori el dispositivo DTI podría ser un predictor eficaz para la ausencia de complicaciones con un OR 2.29, de acuerdo con el análisis univariante, y ya en el contraste de hipótesis se apreciaba una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo DTI en la incidencia de complicaciones. Pero este hallazgo podría estar en relación con la relevancia de las complicaciones. Si se excluyeran los eventos más leves y con menos relevancia clínica, es posible que esta diferencia no fuese estadísticamente significativa ni en el contraste de hipótesis ni en el análisis univariante.

En relación con las complicaciones de la terapia de infusión intratecal, no se pudo construir un modelo multivariante eficaz.

5. 3. 4. Variables relacionadas con la satisfacción con la TIT

Tras el análisis univariante se pudieron detectar una serie de factores o variables que podrían tener una asociación con la satisfacción del paciente. No obstante, su utilidad es limitada, ya que apenas aportan información relevante y serían totalmente esperables de acuerdo con la intuición clínica. Es fácil de entender que se relacionen con la satisfacción del paciente una menor puntuación EVA, un menor número de episodios de dolor episódico, no tener dolor nocturno, un menor número de cirugías para el funcionamiento óptimo del dispositivo y tener una mayor funcionalidad al mes 1; y es totalmente esperable que tengan una asociación positiva con la satisfacción.

Más relevante es que, una vez más, se pudo constatar que el tipo de dispositivo implantado no se asoció de forma estadísticamente significativa con la satisfacción con la terapia en el análisis univariante. Por tanto, ambos tipos de dispositivos son muy eficaces, seguros y generan en los pacientes satisfacción con la terapia en un grado muy similar.

El modelo predictivo multivariante no se pudo construir porque la fuerza del EVA en el primer mes fue tan grande que no permitió la entrada de otros factores en el modelo.



5. 3. 5. Variables relacionadas con los recursos sanitarios necesarios para el implante

Los recursos sanitarios que precisa un paciente son mayores cuanto mayor es el tiempo de ingreso hospitalario necesario para la cirugía de implante. El análisis multivariante nos permitió construir un modelo, con una muy alta eficacia predictiva, integrado por tres factores: un mayor número de ajustes al inicio de la terapia de infusión intratecal para el control del dolor, un mayor tiempo de estancia en la URPA tras la cirugía y la necesidad de una mayor dosis de morfina sistémica de rescate en el primer día del postoperatorio.

5. 3. 6. Variables relacionadas con el aumento de la dosis de morfina intratecal al mes 1 de iniciada la TIT

En el análisis de los resultados se objetivó como en el 59.8 % de nuestros pacientes fue necesario aumentar la dosis de morfina intratecal en el primer mes tras el inicio de la terapia de infusión intratecal. En el contraste de hipótesis pudimos apreciar como el incremento de la dosis de morfina intratecal fue mayor en el grupo DTI (74.6% de los pacientes necesitaron un aumento de la dosis diaria, con un incremento medio en la dosis diaria de 0.80 mg/día) con respecto al grupo DPE (40.8%, aumento de 0.44 mg/día), y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Adicionalmente, en el análisis de regresión univariante se confirmó lo que ya se intuía en el contraste de hipótesis, y tener implantado un dispositivo DTI se asociaba a la necesidad de incrementar las dosis de morfina el primer mes (OR 4.26), con una eficacia grande (15.1%). Esta diferencia entre dispositivos posiblemente esté en relación con la biodisponibilidad del fármaco a nivel intratecal y con el volumen de infusión diario, que es distinto entre el DTI y el DPE.

Aunque el análisis univariante también mostró otros factores con significación estadística, su relevancia es escasa porque son variables con una asociación totalmente esperable desde un punto de vista clínico.

Finalmente, en el análisis multivariante, el modelo fue altamente eficaz para establecer asociación con las dos variables: el EVA en el primer mes y la dosis media de morfina sistémica de rescate en las primeras 24 horas tras el implante del dispositivo.



Lógicamente el EVA en el primer mes es una variable asociativa, y la variable predictiva más eficaz es la dosis de morfina sistémica de rescate en las primeras 24 horas.

5. 4. Debilidades

Las principales debilidades de nuestro trabajo están en relación con su carácter retrospectivo, por la pérdida de información que siempre se produce a pesar de realizar un registro muy meticuloso y cuidadoso en las historias clínicas. Hay que entender que se ha recogido una gran cantidad de datos y se ha analizado la situación de los pacientes implantados desde múltiples puntos de enfoque, de una manera multidimensional. La falta de un diseño prospectivo, con definiciones bien establecidas previamente para cada situación clínica que los pacientes pudieran presentar, hace inevitable que aparezcan condiciones heterogéneas, que se han intentado minimizar simplificando las posibilidades en la recogida de datos.

El periodo que abarca nuestro estudio fue muy largo, lo que implica que a lo largo de este tiempo han ido variando las recomendaciones de los grupos de consenso de expertos. Aun así, la práctica clínica no presentó cambios evidentes, aunque sí pudo motivar prestar más atención a unos aspectos u otros durante la recogida de la información en las historias clínicas. En este periodo también hubo diferencias en el tratamiento oncológico específico de los pacientes, que podía afectar a su crecimiento e invasividad, así como al dolor que experimentaban los pacientes. Este es un aspecto muy difícil de valorar, y que no podíamos controlar de ninguna manera en el análisis de los datos.

El gran número de facultativos que indican, implantan y manejan la terapia de infusión intratecal durante el periodo de inclusión de los pacientes en este estudio (que llega a ser de 1 facultativo cada 14.6 pacientes) aporta también mucha heterogeneidad a la muestra, ya que se trata de facultativos distintos, con formación similar pero no idéntica y con diferente experiencia y concepción de la terapia de infusión intratecal. Esta circunstancia se une además a la falta de protocolos estandarizados para la indicación, implante y manejo de la terapia, lo que confiere una mayor variabilidad a la muestra.



5. 5. Fortalezas

Aunque el carácter retrospectivo de nuestro trabajo ha sido identificado como una debilidad, también puede ser calificado como fortaleza. Es posible que un estudio prospectivo, controlado y con un enfoque multidimensional pueda dar una información muy valiosa de estas terapias y facilitar la comparabilidad, pero tendría el inconveniente de no lograr un tamaño muestral suficiente si se establece una limitación temporal para la recogida de datos. Un estudio prospectivo también podría verse sesgado por la pérdida de pacientes debido al fallecimiento, que siempre será más precoz en un grupo que en el otro, y modificar las recomendaciones actuales de implante de un dispositivo sin tener en cuenta la expectativa de vida sería éticamente cuestionable. Adicionalmente, en un estudio prospectivo diseñado de acuerdo con estas premisas sería muy difícil poder establecer comparaciones más allá del primer mes de iniciada la terapia ya que, como ha ocurrido en nuestro trabajo retrospectivo, es muy difícil mantener tamaños muestrales parejos en ambas cohortes a partir de este punto de corte.

Las principales fortalezas de nuestro trabajo son, por un lado, el enfoque de observación y valoración de los pacientes con dolor oncológico moderado – severo que se someten a terapia de infusión intratecal desde múltiples puntos de vista, permitiendo analizar su evolución y situación de una manera global. Y por otra parte el gran tamaño muestral, que ha facilitado realizar cálculos estadísticos con precisión y ha proporcionado una alta fiabilidad a nuestros resultados.

Se han podido hacer estimaciones sobre la eficacia global de la terapia y de cada uno de los tipos de dispositivo, pero también sobre la capacidad de algunas variables para predecir el éxito de la terapia, lograr una mayor funcionalidad, así como conocer, valorar, predecir y poder detectar la aparición de complicaciones.

También nos ha permitido resaltar la importancia de elegir el tipo de dispositivo que será más idóneo para cada paciente.

Y por último, pero no de menor importancia, se realiza un riguroso análisis de las dosificaciones de fármacos intratecales, de su variación durante la evolución del paciente y de la utilidad de la combinación de fármacos a nivel intratecal, que nos ayuda a entender mejor la terapia. También nos sugiere la necesidad de explorar otros fármacos recomendados por los grupos de consenso para ese pequeño porcentaje de



pacientes que no logran un buen control del dolor con el tratamiento clásico con morfina o con la combinación de morfina – bupivacaína intratecales.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



6. CONCLUSIONES

- La terapia de infusión intratecal ha evidenciado ser una terapia muy eficaz y segura para el tratamiento del dolor oncológico moderado – severo. No existen diferencias significativas entre los dispositivos parcialmente externalizados (DPE) y los totalmente implantados (DTI) en lo que se refiere al grado de control del dolor, el éxito terapéutico, la eficacia sobre el dolor episódico o nocturno, la presencia de complicaciones graves, el nivel de satisfacción con la terapia, el tiempo de espera para el implante del dispositivo, la estancia hospitalaria, la necesidad de recurrir a los servicios de urgencias por dolor, el número de reingresos y el motivo de finalización de la terapia.
- Los dispositivos de infusión intratecal proporcionan una reducción significativa en la intensidad del dolor, con un descenso global del EVA de 4.75 puntos en el primer mes, manteniéndose esta mejoría clínica durante el todo el tiempo de seguimiento de nuestro estudio. El 56.8 % de los pacientes refieren mejoría del dolor el primer día tras el implante, y los DPE son significativamente más rápidos que los DTI en hacer efecto.
Ambos dispositivos son efectivos en el manejo del dolor nocturno, consiguiendo disminuir su incidencia desde el 50.0 % hasta el 4.3 % a los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, son sólo relativamente eficaces para el control del dolor episódico, y a los 6 meses la incidencia se mantiene en el 53.8 %, con una media de 3.43 episodios al día.
- Únicamente el 33.6 % de los pacientes referían una mejoría en su funcionalidad, evaluada un mes después de iniciarse la terapia intratecal. Los DTI estaban significativamente asociados a una mejor funcionalidad y a un menor porcentaje de pacientes encamados, pero esta ventaja no se debe a un efecto directo del dispositivo.
- Las complicaciones sólo aparecieron en el 33.3 % de los pacientes. Aunque el porcentaje de complicaciones importantes es similar en ambos grupos, su perfil es distinto según el tipo de dispositivo. En el grupo DTI es más frecuente la migración del catéter y la infra dosificación, mientras que en el grupo DPE se



producen más disfunciones de la aguja gripper y déficit neurológicos. Los pacientes con un DTI implantado requieren un número significativamente mayor de ingresos hospitalarios y de nuevas intervenciones quirúrgicas para solventar las complicaciones.

- El extremo intratecal del catéter se dejó colocado en 16 niveles distintos, siendo los más frecuentes D11 y D10. La mayoría de los implantes se hicieron bajo anestesia local y sedación (94.9 %), con una duración del procedimiento de 97.3 minutos, significativamente mayor en el grupo DTI. No hubo diferencias entre los grupos en el tiempo transcurrido entre indicación e implante, el tipo de técnica anestésica aplicada para el implante, el tiempo de estancia en la unidad de recuperación postoperatoria y las necesidades analgésicas en las primeras 24 horas. El tiempo de ingreso hospitalario tras el implante (9.08 días) fue muy superior al esperado, y significativamente mayor en el grupo de pacientes con un DPE. Entre las causas de este alargamiento de la estancia hospitalaria destacan el mal control del dolor (37.5 %) y la presencia de efectos adversos en relación con la terapia (10.9 %).
- Tras el implante se inició la terapia de infusión intratecal con morfina en todos los pacientes, con una dosis media de inicio de 1.13 mg/día. Fue necesario incrementar progresivamente la dosis, hasta llegar a 2.37 mg/día al finalizar el registro de la terapia. El porcentaje de pacientes que necesitaron incrementos de dosis de cloruro mórfico intratecal fue significativamente mayor en el grupo DTI, y los pacientes de este grupo precisaron más visitas tanto programadas como no programadas a la unidad del dolor.

No hubo diferencias entre los grupos en la necesidad de progresar en las líneas terapéuticas de la terapia de infusión intratecal y añadir un segundo fármaco, que fue bupivacaína en todos los casos. Tampoco hubo diferencias en el motivo para añadir este segundo fármaco, ni en la escalada de dosis de bupivacaína.

- A los 6 meses tras el implante, que es el final del periodo de seguimiento de nuestro estudio, únicamente permanecían con vida el 12.5 % de los pacientes del grupo DPE y el 33.3 % del DTI. La causa fundamental de finalización de la terapia fue el fallecimiento del paciente (95.4 %). En un 13.2 % de los pacientes el fallecimiento se produjo de manera anticipada a lo previsible de acuerdo con



la evolución natural de su enfermedad oncológica, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En contra de las teóricas expectativas iniciales de los pacientes, el 72.7 % fallecieron en el hospital.

- Se han identificado tres factores que pueden predecir el éxito terapéutico. La ausencia de dolor nocturno antes del implante, la mejoría del dolor en el segundo día tras el implante y la ausencia de dolor episódico durante el primer mes son factores especialmente relevantes que deben ser explorados, detectados y registrados sistemáticamente.

En relación con las complicaciones de la terapia de infusión intratecal, no se pudieron identificar variables con capacidad predictiva.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Merskey H. Taxonomy and Classification of Chronic Pain Syndromes. En: Benzon / Rathmell / Wu / Turk / Argoff / Hurley. Practical management of pain. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2014. p. 13–18.
2. Genové M, Heredia C. Mecanismos y vías de transmisión del dolor. En: Catalá E. Manual de tratamiento del dolor. 4ª ed. Mallorca: Permanyer; 2020. p: 3–26.
3. Brenner GJ. Neurophysiologic Basis of Pain. En: Ballantyne JC. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 3–18.
4. Gold MS, Gebhart GF. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. En: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. Bonica's Management of Pain. 4ª ed. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 24–34.
5. Ness T, Randich A. Substrates of spinal cord nociceptive processing. En: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. Bonica's Management of Pain. 4ª ed. Baltimore. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 35 –48.
6. Fitzgibbon DR, Loeser JD. The perception of pain. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 10 –16.
7. Castro – Lopes JM. Fisiopatología del dolor neuropático. En: Serra J. Tratado de dolor neuropático. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 115–127.
8. Fitzgibbon DR, Loeser JD. The process of pain in the cancer pain patient. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 17–23.
9. Hord E – D, Norton JA, Edwards AD. Pain in adults with cancer. En Ballantyne JC. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 463–480.
10. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CH. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. BMJ. 1995; 310:1034–7. DOI: 10.1136/bmj.310.6986.1034.



11. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol.* 2017; 13(9):833–41. DOI:10.2217/fon-2016-0423.
12. Sica A, Casale B, Di Dato MT, Calogero A, Spada A, Sagnelli C, et al. *Open Med.* 2019; 14:761–6. DOI: 10.1515/med-2019-0088.
13. Pomonis JD, Rogers SD, Peters CM, Ghilardi JR, Mantyh PW. Expression and localization of endothelin receptors: implications for the involvement of peripheral glia in nociception. *J Neurosci.* 2001; 21(3):999–1006. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-03-00999.2001.
14. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat. Rev Cancer.* 2002; 2(3):201–9. DOI: 10.1038/NRC747.
15. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet.* 2011; 25; 377(9784):2236–47. DOI: 10.1016/S0140 – 6736(11)60236-5.
16. van den Beuken – van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007; 18:1437–49. DOI: 10.1093/ANNONC/MDM056.
17. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fish MJ. Chronic pain in cancer survivor: a new frontier. *Pain Med.* 2007; 8:189–98. DOI: 10.1111/j.1526 – 4637.2006.00220.x.
18. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ et al. Cancer – related pain: a pan – European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology.* 2009; 20:1420–33. DOI: 10.1093/annonc/mdp001.
19. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 20; 32(36):4149–54. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.0383.
20. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2012; 23(7S):139–54. DOI: 10.1093/annonc/mds233.



21. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Introduction and epidemiology. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippicott Williams & Wilkins: 2010. p. 2–6.
22. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018; 29(S4):166–191. DOI: 10.1093/annonc/mdy152.
23. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Systematic pain assessment. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippicott Williams & Wilkins: 2010. p. 120–128.
24. Fitzgibbon DR, Loeser JD. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Characteristics of cancer pain. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippicott Williams & Wilkins: 2010. p. 32–41.
25. Catalá E, Melo MC. Las clínicas del dolor. En Catalá E. Manual de tratamiento del dolor. 4ª ed. Mallorca: Permanyer; 2020. p. 27–39.
26. Rius C. Abordaje psicológico del dolor crónico. En Catalá E. Manual de tratamiento del dolor. 4ª ed. Mallorca: Permanyer; 2020. p. 41–69.
27. Fariñas O, Pascual A. Dolor en el paciente con cáncer y cuidados paliativos. Manual de tratamiento del dolor. 4ª ed. Mallorca: Permanyer; 2020. p. 485–510.
28. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Neuropathic pain. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippicott Williams & Wilkins; 2010. p. 89–113.
29. Silva M. Dolor oncológico. En Serra J. Tratado de dolor neuropático. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 435–441.
30. Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2002; 9:88–93.
31. Capozza MA, Triarico S, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Ruggiero A. Narrative review of intrathecal drug delivery (IDD): indications, devices and potential complications. *Ann Transl Med*. 2021; 9(2):186. Disponible en <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3814>.
32. Ortigosa E, Estrada J, Arias S, Fernández C. Dolor irruptivo. Página web: www.arydol.com. [Consultado 28 Jul 2021] Disponible en: <https://arydol.com/temas/dolor/dolor-cronico/dolor-irruptivo/>



33. Ventafrida V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React.* 1985; 7(1):93–6.
34. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder. *Pain.* 2005; 13(5):1–4.
35. Bhatnagar S, Gupta M. Evidence – based clinical practice guidelines for interventional pain management in cancer pain. *Indian J Palliat Care.* 2015; 21(2):13 –147. DOI: 10.4103/0973-1075.156466.
36. Candido KD, Kusper TM, Knezevic NN. New cancer pain treatment options. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21:12. DOI: 10.1007/S11916-017-0613-0.
37. Silverman JE, Gulati A. An overview of interventional strategies for the management of oncologic pain. *Pain Manag.* 2018; 8(5):389–403. DOI: 10.2217/PMT-2018-0022.
38. Chen L, Sein M, Vo T, Amhmed S, Zhang Y, Hilaire KS, et al. Clinical interpretation of opioide tolerance versus opioid-induced hyperalgesia. *J Opioid Manag.* 2014; 10:383–93. DOI:10.5055/jom.2014.0235.
39. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. *Anesthesiology.* 2016; 124:483–8. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000963.
40. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta – analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12(12):2756–65. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2756.
41. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med.* 2012; 26(4):305–12. DOI: 10.1177/0269216311428528.
42. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grondi S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO – guidelines: a longitudinal follow – up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001; 93(3):247–257. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00324-4.
43. Bhaskar A. Interventional pain management in patients with cancer – related pain. *Postgraduate Medicine.* 2020; 130(S3):13–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1807796>.



44. Revuelta ME, Rodríguez R, Ferrándiz M. Técnicas de neuromodulación. En Catalá E. Manual de tratamiento del dolor. 4ª ed. Mallorca: Permanyer; 2020. p. 213–37.
45. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Neuraxial analgesia. En: Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain Assessment, Diagnosis and Management. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippicott Williams & Wilkins; 2010. p. 270-302.
46. Cohen S P, Dragovich A Intrathecal analgesia. *Anesthesiology Clin.* 2007; 25:863–82. DOI: 10.1016/j.anclin.2007.07.001.
47. Krames ES. A history of intraspinal analgesia, a small and personal journey. *Neuromodulation.* 2012; 15:172–93. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00414.x.
48. Lynch L. Intrathecal drug delivery systems. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* 2014; 14(1):27–31. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkt030.
49. Upadhyay SP, Mallick PN. Intrathecal drug delivery system (IDDS) for cancer pain management: a review and updates. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine.* 2012; 29(5):388–398. DOI: 10.1177/1049909111426134.
50. Rodríguez – López MJ. Estado actual del tratamiento espinal del dolor crónico con morfina mediante bomba de infusión. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2002; 9:233–243.
51. Dennis A, Day M. Patient selection for intrathecal infusion to treat chronic pain. En Deer TR. *Intrathecal drug delivery for pain and spasticity.* 1ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 37–41.
52. Schultz D. Intrathecal drug delivery: medical necessity, documentation, coding and billing. En Deer TR. *Intrathecal drug delivery for pain and spasticity.* 1ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 56–68.
53. Stearns LJ. Intrathecal therapy for malignant pain. En Deer TR. *Intrathecal drug delivery for pain and spasticity.* 1ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 146-156.
54. Belverud S, Mogilner A, Schulder M. Intrathecal pumps. *Neurotherapeutics.* 2008; 5:114–22. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.10.070.
55. Stearns LJ, Narang S, Albright RE, Hammond K, Xia Y, Richter HB, et al. Assessment of health care utilization and cost of targeted drug delivery and conventional medical management vs conventional medical management alone



- for patients with cancer – related pain. JAMA Network Open. 2019; 2(4):e191549. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1549.
56. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal therapy for cancer – related pain. Pain Medicine. 2016; 1:2404–21). DOI: 10.1093/pm/pnw060.
57. Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. Anesthesiology. 2006; 105: 169–178. DOI: 10.1097/00000542-200607000-00027.
58. Líquido cefalorraquídeo (15 de agosto de 2005). [Consultado 28 Jul 2021]. Disponible en: <https://liquidosdepuncion.blogia.com/2005/081503-liquido-cefalorraquideo.php>
59. Pope JE, Deer TR, Amirdelfan K, McRoberts WP, Azeem N. The pharmacology of spinal opioids and ziconotide for the treatment of non – cancer pain. Current Neuropharmacology. 2017; 15:206–216. DOI:10.2174/1570159XI4666160210142339.
60. Urits I, Petro J, Viswanath O, Aner M. Retrograde placement of an intrathecal catheter for chronic low pelvic cancer pain. Journal of Clinical Anesthesia. 2019; 54:43–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinane.2018.10.020>.
61. Bennett G, Burchiel k, Buchser E, Classen A, Deer T, Du Pen S, et al. Clinical guidelines for intraspinal infusion: report of an expert panel. Polyanalgesic consensus conference 2000. J Pain Symptom Manage. 2000; 20:S37–S43. DOI: 10.1016/s0885-3924(00)00202-5.
62. Deer TR, Pope JE, Hayek S, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. Neuromodulation. 2017; 20(2):96–132. DOI: 10.1111/ner.12538.
63. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Carway D, Dupen S, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. Neuromodulation. 2007; 10(4):300–328. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2007.00128.x.
64. Mugabure B, Echaniz E, Marin M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2005; 12:33–45.



65. De Andrés J, Rubio – Haro R, De Andres – Serrano C, Asensio – Samper JM, Fabregat – Cid G. Intrathecal drug delivery. *Methods Mol Biol.* 2020; 2059:75-108. DOI: 10.1007/978-1-4939-9798-5_3.
66. Deer TR, Hayek S, Pope JE, Lamer TJ, Hamza M, Grider JS. The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations for trialing of intrathecal drug delivery infusion therapy. *Neuromodulation.* 2017; 20(2):133–154. DOI: 10.1111/ner.12543.
67. Deer TR, Smith Hs, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician.* 2011; 14:E283–E312.
68. Follett KA, Naumann CP. A prospective study of catheter – related complications of intrathecal drug delivery systems. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 19(3):209–15. DOI: 10.1016/s0885-3924(99)00153-0.
69. Kari M Jaycox M, Lubenow TR. Complications associated with intrathecal drug delivery systems. En Deer TR. *Intrathecal drug delivery for pain and spasticity.* 1ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 102–110.
70. Rathmell JP, Lake T, Ramndo MB. Infectious risk of chronic pain treatments: injection therapy, surgical implants, and intradiscal techniques. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31(4):346–52. DOI: 10.1016/j.rapm.2006.03.00
71. Ranson MT. Complications of intrathecal drug delivery systems. En Deer TR. *Reducing risks and complications of interventional pain procedures.* 1º ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 33–40.
72. Ferrante FM, Rathmell JP. Complications associated with intrathecal drug delivery systems. En Neal JM, Rathmell JP. *Complications in regional anesthesia and pain medicine* 2º ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 272–85.
73. Rathmell JP, Miller MJ. Death after initiation of intrathecal drug therapy for chronic pain: assessing risk and designing prevention. *Anesthesiology.* 2009; 111:706–8. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b64afa.
74. Dupoirion D. Intrathecal therapy for pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019; 13:75–80. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000427.
75. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE et al. The American society of pain and neuroscience (ASPN) best practice and guidelines



for the interventional management of cancer – associated pain. *Journal of Pain Research*. 2021; 14:2139–2164. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/JPR.S315585>.

76. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx L et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug – delivery toxicity, and survival. *Journal of clinical oncology*. 2002; 20(19):4040–49. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.118.
77. Bomba de terapia intratecal. Clínica del Dolor Ecuador. [Consultado el 28 Jul 2021] Disponible en: <https://www.clinicadeldolorecuador.com/dolor-cronico/>.
78. Waldman SD. Lumbar subarachnoid nerve block: paramedian approach. En Waldman. *Atlas of interventional pain management*. 3º ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. p. 423–28.
79. Buvanendran A, Jaycox M, Deer TR. Techniques of implant placement for intrathecal pumps. En Deer TR. *Intrathecal drug delivery for pain and spasticity*. 1ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 78–83.
80. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2002; 16(4):651–665. DOI: 10.1053/bean.2002.0253.
81. Shah R, Baqai – Stern A, Gulati A. Managing intrathecal drug delivery (ITDD) in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2015; 19:20. DOI: 10.1007/s11916-015-0488-x.
82. Ethans KD, Schryvers OI, Nance PV, Casey AR. Intrathecal drug therapy using the Codman Model 3000 constant flow implantable infusion pumps: experience with 17 cases. *Spinal Cord*. 2005; 43(4):214–8. DOI: 10.1038/sj.sc.3101684.
83. Caraceni A, Cherny N, Finsinger R, Kaas S, Poulain P, Radbruch L et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the european association of palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002; 23(3):239–255. DOI:10.1016/s0885-3924(01)00409-2.
84. Forcano M, Quilez N, Vial R, Solsona S, González P. Predicción de supervivencia en el paciente con cáncer avanzado. *Med Paliat*. 2015; 22(3):106–116.



85. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics v 25.0 for Windows; Armonk. NY. USA.
86. Cohen, J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd. edit., Hillsdale, N.J., Erlbaum. 1988.
87. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. Applied Statistics for the Behavioral Sciences. 5th ed. Boston: Houghton Mifflin. 2003.
88. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med.* 2004; 5:239–47. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2004.04037.x.
89. Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, Spencer R, Hammond K, Stromberg K, et al. Intrathecal drug delivery systems for cancer pain: an analysis of a prospective, multicenter product surveillance registry. *Anesthesia & analgesia.* 2020; 130(2):289–297. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004425.
90. van den Beuken – van Everdingen MHJ, Hochstenbach L, Joosten E, Tjan – Heinjnen V, Janssen D. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51:1070–90e. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
91. Sayed D, Monroe F, Orr WN, Phadnis M, Khan TW, Braun E, et al. Retrospective analysis of intrathecal drug delivery: outcomes, efficacy, and risk for cancer – related pain at a high volume academic medical center. *Neuromodulation.* 2018; 21(7):660–3. DOI: 10.1111/ner.12759.
92. Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 415Suppl:S279–88. doi:10.1097/01.blo.0000093059.96273.56.
93. Sindhi V, Erdek M. Interventional treatments for metastatic bone cancer pain. *Pain Manag.* 2019; 9(3):307–315. DOI: 10.2217/PMT-2018-0073.
94. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain.* 2012; 153:359–365. DOI: 10.1016/j.pain.2011.10.028.
95. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain.* 2007; 23(9):793–8. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181565d17.
96. Kim JH, Jung JY, Cho MS. Continuous intrathecal morphine administration for cancer pain management using an intrathecal catheter connected to a



- subcutaneous injection port: a retrospective analysis of 22 terminal cancer patients in Korean population. *Korean J Pain*. 2013; 26(1):32–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2013.26.1.32>.
97. Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies. A prospective cohort study. *Medicine*. 2017; 96:11(e6354). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006354>.
98. Kiehelä L, Hamunen K, Heiskanen T. Spinal analgesia for severe cancer pain: a retrospective analysis of 60 patients. *Scandinavian Journal of Pain*. 2017; 16:140–145. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.06.001>.
99. Qin W, Li Y, Liu B, Liu Y, Zhang Y, Zhang X et al. Intrathecal morphine infusion therapy via a percutaneous port for refractory cancer pain in China: an efficacy, safety and cost utilization analysis. *Journal of Pain Research*. 2020; 13:231–237. DOI: 10.2147/JPR.S233905.
100. Becker R, Jakob D, Uhle E, Riege T, Bertalanffy H. The significance of intrathecal opioid therapy for the treatment of neuropathic cancer pain conditions. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000; 75:16–26. DOI: 10.1159/000048379.
101. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, Kosek P, Dunn J, Alo K. Long – term intrathecal opioid therapy with a patient – activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain*. 2002; 4(8):441–447. DOI: 10.1067/s1526-5900(03)00730-2.
102. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL et al. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug – related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management. *Annals of Oncology*. 2005; 16:825–833. DOI: 10.1093/annonc/mdi156.
103. Reig E, Abejon D. Continuous morphine infusion: a retrospective study of efficacy, safety and demographic variables. *Neuromodulation*. 2009; 12(2):122–129. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2009.00206.x.
104. Brogan SE, Winter NB, Okifuji A. Prospective observational study of patient – controlled intrathecal analgesia: impact on cancer – associated symptoms, breakthrough pain control, and patient satisfaction. *Reg Anesth Pain Med*. 2015; 40(4):369–375. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000251.



105. Lin CP, Lin WY, Li FS, Lee YS, Jeng CS, Sun WZ. Efficacy of intrathecal drug delivery system for refractory cancer pain patients: a single tertiary medical center experience. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2012; 111:253–257. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.03.005.
106. Chen GH, Spiegel MA, Magram YC, Baig E, Clement K, Laufer I, et al. Evaluation of fixed intrathecal bupivacaine infusion doses in the oncologic population. *Neuromodulation*. 2020; 23:984–990. DOI: 10.1111/ner.13161.
107. Sindt JE, Odell DW, Dalley AP, Brogan SE. Initiation of intrathecal drug delivery dramatically reduces systemic opioid use in patients with advanced cancer. *Neuromodulation*. 2020; 23:978–983. DOI: 10.1111/ner.13175.
108. Mitchell A, McGhie J, Owen M, McGinn G. Audit of intrathecal drug delivery for patients with difficult – to – control cancer pain shows a sustained reduction in pain severity scores over a 6 – months period. *Palliative Medicine*. 2015; 29(6):554–563. DOI: 10.1177/0269216315570514.
109. Alsaadi SM, Mcauley JH, Hush JM, Lo s, Lin CWC, Wiliams CM et al. Poor sleep quality is strongly associated with subsequent pain intensity in patients with acute low back pain. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66(5):1388-94. DOI: 10.1002/art.83829.
110. Bedder MD, Burchiel K, Larson A. Cost analysis of two implantable narcotic delivery systems. *Journal of Pain and Symptom management*. 1991; 6(6):368–373.
111. Davis MP, Walsh D, Langman R, LeGrand SB. Correspondence: Randomized clinical trials of an implantable drug delivery system. *Journal of clinical oncology*. 2002; 21(14):2800–6.
112. Zeppetella G, Ribeiro MD. Pharmacotherapy of cancer – related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4:493–502. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14656566.4.4.493>.
113. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Mang*. 2014; 47:57–76. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015>.
114. Tuca A, Nuñez M, Maradey P, Canal-Sotelo J, Guardia P, Gutiérrez S, et al. Impact of individualized management of breakthrough cancer pain on quality of life in advanced cancer patients: CAVIOPAL study. *Supportive Care in*



- Cancer. 2021; 29(8):4799– 4807. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06006-1>.
115. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8(4):287–313. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x.
 116. Sjöberg M, Appelgren L, Einarsson S, Hultman E, Linder LE, Nitescu P, et al. Long – term intrathecal morphine and bupivacaine in “refractory” cancer pain. I. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991; 35(1):30–43. DOI: 10.1111/J.1399-6576.1991.tb03237.x.
 117. Czernicki M, Sinovich G, Mihaylov I, Nejad B, Kunnumpurath s, Kodum G, et al. Intrathecal drug delivery for chronic pain management – scope, limitations and future. *J Clin Monit Comput.* 2015; 29(2):241–9. DOI: 10.1007/S10877-014-9607-1.
 118. Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 11(6):333–52. DOI: 10.1016/0885 – 3924(96)00010-3.
 119. Aprili D, Bandschapp O, Rochiltz C, Urwyler A, Ruppen W. Serious complications associated with external intrathecal catheters used in cancer pain patients. *Anesthesiology.* 2009; 111:1346–55. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181bfab9a.
 120. 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. *Journal of pain and symptom management.* 2006; 31(6):568–572. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.11.010.
 121. Deer TR, Pope JE, Hayek S, Lamer TJ, Veizi E, Erdek M, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations for intrathecal drug delivery: guidance for improving safety and mitigating risks. *Neuromodulation.* 2017; 20(2):155–176. DOI: 10.1111/ner.12579.
 122. Sindt JE, Larsen SD, Dalley AP, Collier WH, Brogan SE. The rate of infectious complications after intrathecal drug delivery system implant for cancer – related pain is low despite frequent concurrent anticancer treatment or



- leukopenia. *Anesthesia & Analgesia*. 2020; 131(1):280–287. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004639.
123. Warner NS, Bendel MA, Warner MA, Strand JJ, Gazelka HM, Hoelzer BC et al. Bleeding complications in patients undergoing intrathecal drug delivery system implantation. *Pain Medicine*. 2017; 18:2422–27. DOI: 10.1093/pm/pnw363.
124. Holt NF. Evaluación y manejo prequirúrgico. En Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, Sharar SR. *Anestesia Clínica, fundamentos*. 1ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. p. 297–320.
125. De Andrés J, Perotti L, Villanueva V, Asensio JM, Fabregat – Cid G. Role of catheter’s position for final results in intrathecal drug delivery. Analysis based on CSF dynamics and specific drugs profiles. *Korean J Pain*. 2013; 26(4): 336–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2013.26.4.336>.
126. Buchser E, Durrer A, Chedel D, Mustaki JP. Efficacy of intrathecal bupivacaine: how important is the flow rate? *Pain Medicine*. 2004; 5(3):248–53. DOI: 10.1111/J.1526-4637.2004.04039.x.
127. Nilsson J, Blomberg C, Holgersson G, Carlsson T, Bergqvist M, Bergström S. End – of – life care: where do cancer patients want to die? A systematic review. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2017; 13:356–64. DOI: 10.1111/ajco.12678.
128. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, FAbbri L, Martini F et al. Palliative sedation in end – of – life care and survival: a systematic review. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30(12):1378–83. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3795.



ANEXO I. Certificado Comité de Bioética

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a Jose Sales Turrenta como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Influencia del tipo de dispositivo de infusión espinal en el manejo del paciente con dolor oncológico

Protocolo, Versión:

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

La que firmo en SEVILLA a 28/12/2017

D/D^a Jose Sales Turrenta, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro de Verificación	5bc50faf7d477c13435d16a2e0cd4ab82476fec	Fecha	28/12/2017		
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.				
Firmado Por	Jose Sales Turrenta				
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/porta:daet:ica/shtml/syuda/verificaEFirmaDocumento.1.faw/code/5bc50faf7d477c13435d16a2e0cd4ab82476fec	Página	1/2		



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AMPA: Ácido α – amino- 3 – hidroxia – 5 – metilo – 4 – isoxazolpropiónico

ATP: Adenosina trifosfato

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

cm: centímetros

DIO: Dolor incidental oncológico

DPE: Dispositivo parcialmente externalizado

DTI: Dispositivo totalmente implantado

DE: Dolor episódico

DRASIC: canal iónico detector de ácido de la raíz dorsal

EEAA: Efectos adversos

EK : Escala de Karnofsky

EMEA: Agencia europea del medicamento

ESMO: Sociedad europea de oncología médica

EVA: Escala visual analógica

FDA: Administración de alimentos y medicamentos

GABA: Ácido γ – aminobutírico

gr: gramo

GRD: Ganglio de la raíz dorsal

Il – 1: Interleucina – 1

Il – 6: Interleucina – 6

IASP: Asociación internacional para el estudio del dolor

Kg: kilogramo



LCR: Líquido céfalo – raquídeo

mg: miligramos

ml: mililitro

NMDA: N – metil – D – aspartato

OMS: Organización mundial de la salud

PACC: Conferencia de consenso de polianalgésia (del inglés: Polyanalgesic Consensus Conference)

PCR: Proteína c reactiva

POE: Péptidos opioides endógenos

R 5-HT: Receptor serotoninérgico

RIQ: Rango intercuartílico

RO: Receptor opioideo

ROO: Opiode de acción rápida (del inglés: Rapid Onset Opioid)

SE: Sistema externo

SNC: Sistema nervioso central

SOE: Sistema opioide endógeno

SP: Sustancia P

TIT : Terapia de infusión intratecal

TNF: Factor de necrosis tumoral

URPA: Unidad de recuperación postanestésica

VR – 1: Receptor valinoide – 1

VSG: Velocidad de sedimentación globular



ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Mecanismos moduladores a nivel del asta dorsal medular, 27
- Tabla 2. Áreas de procesamiento de los componentes del dolor, 28
- Tabla 3. Cambios moleculares en el fenómeno de neurosensibilización, 32
- Tabla 4. Fenómenos de transducción intracelular implicados en la sensibilización central, 34
- Tabla 5. Características diferenciales de los dispositivos de infusión intratecal, 51
- Tabla 6. Líneas de tratamiento PACC 2016 en paciente dolor nociceptivo o neuropático localizado de origen oncológico u otras condiciones terminales, 55
- Tabla 7. Líneas de tratamiento PACC 2016 en paciente dolor nociceptivo o neuropático difuso de origen oncológico u otras condiciones terminales, 55
- Tabla 8. Variables demográficas y antropométricas antes del implante, 79
- Tabla 9. Enfermedad oncológica dolorosa, 80
- Tabla 10. Inicio de la terapia de infusión intratecal, 80
- Tabla 11. Control del dolor, 80
- Tabla 12. Recursos necesarios para el implante del dispositivo, 81
- Tabla 13. Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia, 81
- Tabla 14. Finalización de la terapia intratecal, 82
- Tabla 15. Escala de Karnofsky, 83
- Tabla 16. Características físicas y antropométricas, 88
- Tabla 17. Patología oncológica que provoca el dolor, 89
- Tabla 18. Características del dolor y fármacos de rescate, 90
- Tabla 19. Indicación de terapia de infusión intratecal, 92
- Tabla 20. Aspectos relacionados con la terapia intratecal, 93
- Tabla 21. Porcentaje de supervivencia durante la terapia intratecal, 94
- Tabla 22. Intensidad del dolor y reducción del EVA, 97
- Tabla 23. Variación del EVA en pacientes con datos en todos los puntos temporales, 98
- Tabla 24. Valoración del último EVA registrado, 99



- Tabla 25. Patrón temporal de inicio de efecto clínico, 99
- Tabla 26. Evolución del dolor nocturno y del dolor episódico, 100
- Tabla 27. Porcentaje de complicaciones relacionadas con la terapia intratecal, 102
- Tabla 28. Porcentaje de complicaciones durante la terapia, 102
- Tabla 29. Necesidad de ingreso hospitalario y nueva cirugía en relación con complicaciones, 103
- Tabla 30. Nivel de satisfacción con la terapia de infusión intratecal, 104
- Tabla 31. Tiempo de espera entre indicación de terapia intratecal y cirugía de implante, 105
- Tabla 32. Tiempo de espera entre indicación de terapia intratecal y cirugía de implante (excluyendo outliers), 106
- Tabla 33. Duración de la cirugía, técnica anestésica y posicionamiento de la punta del catéter, 107
- Tabla 34. Estancia en URPA, necesidades analgésicas y antieméticos el primer día postoperatorio, 108
- Tabla 35. Estancia hospitalaria global para cirugía de implante de dispositivo intratecal, 109
- Tabla 36. Farmacología intratecal al inicio de la terapia, 110
- Tabla 37. Farmacología intratecal al mes 1, 112
- Tabla 38. Farmacología intratecal al mes 3, 113
- Tabla 39. Farmacología intratecal al mes 6, 114
- Tabla 40. Dosificación de morfina intratecal al final de la terapia, 115
- Tabla 41. Dosificación de bupivacaína intratecal al final de la terapia, 116
- Tabla 42. Necesidades asistenciales durante el mantenimiento de la terapia intratecal, 117
- Tabla 43. Finalización de la terapia, 118
- Tabla 44. Variables relacionadas con el éxito terapéutico al mes 1 establecidas por regresión logística univariante, 121
- Tabla 45. Variables asociadas al éxito terapéutico al mes 1 del implante en modelo logístico multivariante, 122
- Tabla 46. Variables relacionadas con la mejoría – estabilidad funcional al mes 1 establecidas por regresión logística univariante, 124



- Tabla 47. Variables asociadas a la mejoría – estabilidad funcional al mes 1 del implante, en modelo logístico multivariante, 125
- Tabla 48. Variables relacionadas con la presencia de complicaciones, establecidas por regresión logística univariante, 126
- Tabla 49. Variables relacionadas con la satisfacción, establecidas por regresión logística univariante, 129
- Tabla 50. Variables relacionadas con la necesidad de ingreso hospitalario prolongado, establecidas por regresión logística univariante, 131
- Tabla 51. Variables predictivas de ingreso hospitalario prolongado tras la cirugía de implante, en modelo logístico multivariante, 133
- Tabla 52. Variables relacionadas con el incremento de la dosis de morfina intratecal al mes 1 de la terapia intratecal, establecidas por regresión logística univariante, 134
- Tabla 53. Variables predictivas de incremento de la dosis de morfina intratecal en el mes 1 de terapia de infusión intratecal, en modelo logístico multivariante, 136
- Tabla 54. Comparación de los principales estudios publicados sobre eficacia de la infusión intratecal, 140
- Tabla 55. Comparación de los principales estudios publicados sobre complicaciones relacionadas con la infusión intratecal, 156
- Tabla 56. Comparación de la dosificación de la morfina intratecal en los principales estudios publicados sobre infusión intratecal, 164



ÍNDICE DE FIGURAS:

- Figura 1. Nociceptores durante la transducción, 20
- Figura 2. Transmisión del impulso nervioso desde el nociceptor al asta dorsal de la médula espinal, 22
- Figura 3. Distribución de la sustancia gris, láminas de Rexed, 23
- Figura 4. Transmisión del impulso nociceptivo 25
- Figura 5. Vías descendentes moduladoras, 26
- Figura 6. Nocicepción en dolor oncológico, 37
- Figura 7. Dolor basal y dolor irruptivo, 43
- Figura 8. Escalera analgésica de la OMS, 44
- Figura 9. Esquema de bomba de Shiley, 48
- Figura 10. Portal subcutáneo del DPE, 49
- Figura 11. Aguja atraumática de gripper, 49
- Figura 12. Bomba de flujo fijo tipo Archimedes de Codman, Johnson & Johnson, 50
- Figura 13. Bomba de flujo variable tipo Synchromed II, Medtronic, 50
- Figura 14. Diagrama de flujo de LCR, 53
- Figura 15. Dispositivo parcialmente externalizado (DPE), infusor elastomérico, 67
- Figura 16. Dispositivo totalmente implantado (DTI), 68
- Figura 17. Bomba de flujo fijo Tricumed, Cardiva, 70
- Figura 18. Posición de decúbito lateral derecho para implante de sistema de infusión intratecal, 71
- Figura 19. Abordaje paramedial del espacio intratecal, 72
- Figura 20. Colocación del catéter intratecal, 72
- Figura 21. Posicionamiento de la bomba de infusión a nivel de bolsillo abdominal, 73
- Figura 22. Tunelización del catéter, conexión a la bomba y alojamiento del bucle, 74
- Figura 23. Punción de puerto de recarga de la bomba, 78



- Figura 24. Dispositivo de medición de escala EVA, 83
- Figura 25. Fallecimiento de los pacientes tras el inicio de la terapia, 94
- Figura 26. Evolución de puntuación EVA, 95
- Figura 27. Evolución de puntuación EVA por grupos, 96
- Figura 28. Evolución escala EVA, en series completas, 98
- Figura 29. Funcionalidad en el primer mes tras iniciar la terapia, 101
- Figura 30. Tiempo de espera para cirugía, 105
- Figura 31. Éxito terapéutico en el mes 1, 119

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008745e2100056377

CSV

GEISER-5195-7dfa-78f7-4df0-82cf-19ac-b7a0-daf2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/10/2021 08:42:03 Horario peninsular

