

# Administración prolongada de morfina intratecal por bomba de infusión implantada, en un caso de dolor crónico no oncológico

## Prolonged administration of intrathecal morphine by infusion pump implanted in a case of non-oncological chronic pain

## Administração prolongada de morfina intratecal por bomba de infusão implantada, em caso de dor crônica não oncológica

Santiago Ayala<sup>1</sup>, Javier Pietropinto<sup>2</sup>, Walter Ayala<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Se describe la evolución de un paciente que recibe morfina intratecal mediante una bomba de infusión, que le fuera implantada hace 14 años para tratamiento de su dolor lumbar crónico post-laminectomía.

**Material y método:** Requería la administración de 60 mg/día de morfina subcutánea que le provocaban efectos secundarios que no toleraba, y múltiples internaciones para control del dolor. Se le implantó una bomba de infusión continua (Isomed) conectada a un catéter subaracnoideo, que libera 1 ml/día, y requiere ser llenada cada 60 días.

**Resultados:** Se observó una disminución del dolor promedio de 50% al año, y de 75% a los 6 y 14 años. Requirió un aumento progresivo de las dosis de llenado, que pasaron de 30 mg de morfina (0.5 mg/día) al inicio, a 40 mg de morfina (0.66 mg /día) al año, a 70 mg de morfina (1.16 mg/día) a los 6 años, a 140 mg (2.33 mg/día) a los 14 años. No se registraron complicaciones médicas graves. Mantuvo constipación y sudoración durante todo el periodo, e instaló un hipogonadismo secundario con trastornos de la libido y de la erección que fueron corregidos con la administración de testosterona. No requirió más internaciones por dolor. No se observaron complicaciones relacionadas con el funcionamiento o llenado de la bomba, ni vinculadas al catéter. El paciente manifestó estar satisfecho con el implante.

**Discusión:** A pesar del aumento de las dosis de llenado, expresión del desarrollo de tolerancia, las dosis de morfina/día requeridas son francamente inferiores al límite recomendado.

**Conclusiones:** El balance del riesgo-beneficio del implante resultó positivo, considerando el mejor control del dolor logrado, las menores dosis de morfina utilizadas, así como la ausencia de complicaciones graves y de internaciones para control del dolor.

**Palabras clave:** Opiode intratecal; Morfina intratecal; Bomba intratecal; Dolor no oncológico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The evolution of a patient receiving intrathecal morphine through an infusion pump that was implanted 14 years ago for the treatment of chronic post-laminectomy low back pain is described.

**Material and method:** It required the administration of 60 mg / day of subcutaneous morphine that caused side effects that did not tolerate, and multiple hospitalizations for pain control. He was implanted with a continuous infusion pump (Isomed) connected to a subarachnoid catheter, which releases 1 ml / day, and needs to be filled every 60 days.

**Results:** An average pain decrease of 50% per year, and 75% at 6 and 12 years was observed. It required a progressive increase in filling doses, which went from 30 mg of morphine (0.5 mg / day) at the

beginning, to 40 mg of morphine (0.66 mg / day at the first year, to 70 mg of morphine (1.16 mg / day) at the sixth year, at 140 mg (2.33 mg / day) at the fourteen year. No serious medical complications were recorded, he maintained constipation and sweating throughout the period, and installed secondary hypogonadism with libido and erection disorders, that were corrected with the administration of testosterone. No further hospitalizations were required due to pain. No complications were observed related to the operation or filling of the pump or linked to the catheter. The patient stated that he was satisfied with the implant.

**Discussion:** Despite the increase in filling doses, expression of tolerance development, the required morphine / day doses are frankly below the recommended limit.

**Conclusions:** The risk-benefit balance of the implant was positive, considering the best pain control, the lowest doses used, the absence of serious complications, and the lack of hospitalizations for pain control.

**Keywords:** Intrathecal opioid. Intrathecal morphine; Intrathecal pump; Noncancer pain.

### RESUMO

**Introdução:** Descreve-se a evolução de um paciente que recebeu morfina intratecal através de uma bomba de infusão, implantada há 14 anos para o tratamento de lombalgia crônica pós-laminectomia.

**Material e método:** Necessitou de administração de 60 mg/dia de morfina por via subcutânea, que provocou efeitos colaterais intolerantes, e múltiplas internações para controle da dor. Foi implantada uma bomba de infusão contínua (Isomed) conectada a um cateter subaracnoideo, que libera 1 ml/dia, necessitando de reenchimento a cada 60 dias.

**Resultados:** Observou-se redução média da dor de 50% em um ano e 75% em 6 e 14 anos. Foi necessário um aumento progressivo das doses de enchimento, que passaram de 30 mg de morfina (0,5 mg/dia) no início, para 40 mg de morfina (0,66 mg/dia) por ano, para 70 mg de morfina (1,16 mg/dia) dia) aos 6 anos, para 140 mg (2,33 mg/dia) aos 14 anos. Não foram registradas complicações médicas graves. Manteve constipação e sudorese durante todo o período e desenvolveu hipogonadismo secundário com distúrbios de libido e ereção que foram corrigidos com administração de testosterona. Ele não necessitou de mais hospitalizações por dor. Não foram observadas complicações relacionadas à operação ou enchimento da bomba, ou relacionadas ao cateter. O paciente afirmou estar satisfeito com o implante.

**Discussão:** Apesar do aumento das doses de enchimento, expressão do desenvolvimento da tolerância, as doses necessárias de morfina/dia são francamente inferiores ao limite recomendado.

**Conclusões:** A relação risco-benefício do implante foi positiva, considerando o melhor controle da dor alcançado, as menores doses de morfina utilizadas, bem como a ausência de complicações

<sup>1</sup>Profesor Adjunto de Anestesiología. Fellow of Interventional Pain Practice (FIPP). Correo electrónico: ayalapastorino@gmail.com ORCID: 0000-0002-8378-7392

<sup>2</sup>Médico Internista. Correo electrónico: pietro@netgate.com.uy

<sup>3</sup>Profesor de Anestesiología. Policlinica del Dolor. Hospital Británico. Correo electrónico: wayala@montevideo.com.uy

graves e internações para controle da dor.

**Palavras-chave:** opióide intratecal; morfina intratecal; bomba intratecal; Dor não cancerosa.

## INTRODUCCIÓN

Se describe el caso de un paciente portador de dolor crónico no oncológico, en tratamiento con morfina intratecal (IT) por medio de una bomba de infusión que le fue implantada hace 14 años. El propósito de este trabajo es informar la respuesta del paciente y los efectos secundarios o complicaciones observadas desde el implante. Los autores hemos publicado previamente los resultados observados en este paciente a los 6 años del implante<sup>(1, 2)</sup>. El motivo de esta comunicación es transmitir lo constatado a los 14 años, como un aporte al conocimiento de esta modalidad terapéutica, sobre la que existen muy pocas publicaciones que se refieran a una administración tan prolongada.

## CASO CLÍNICO

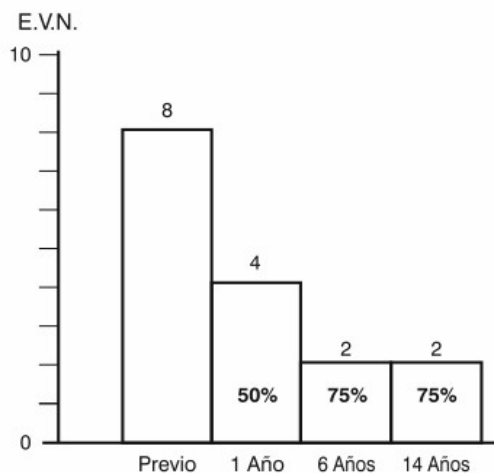
Paciente de 68 años, sexo masculino, 92 kg., con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía dilatada y depresión mayor, en tratamiento con antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos.

Presentaba un dolor lumbar crónico post-laminectomía, que se irradiaba a miembro inferior izquierdo, con características de dolor nociceptivo y neuropático, intenso, resistente a los tratamientos, con múltiples internaciones anuales por el dolor, y con un requerimiento de morfina subcutánea (s/c) diaria de 60 mg/día, que le aliviaba el dolor, pero le provocaba malestar, náuseas y mareos.

Hace 14 años, se le realizó un implante subcutáneo de una bomba Isomed (Medtronic) en un bolsillo subcutáneo paraumbilical derecho, conectada a un catéter subaracnoideo con su extremo distal a nivel de la 10ª vértebra torácica (T10). La bomba es de flujo constante, tiene 60 ml de capacidad, libera 1 ml por día, y requiere ser llenada cada 60 días. Para el llenado de la bomba se utiliza sulfato de morfina al 1% sin conservantes.

Se valoró la intensidad del dolor promedio por la escala visual numérica (EVN), se registraron las dosis de llenado de la bomba, las dosis de rescate, las internaciones anuales por dolor, los efectos secundarios, las complicaciones observadas, y el grado de satisfacción del paciente. Los datos fueron analizados en el período previo a la colocación de la bomba, al año, a los 6 años y a los 14 años.

En la **Figura 1** se observa una disminución del dolor promedio del 50% al año, y de 75% a los 6 y 14 años.



**Figura 1.** Evolución del dolor promedio

Fuente: elaboración propia.

En la **Tabla 1** se muestra el aumento progresivo de las dosis de llenado de la bomba, que pasó de 30 mg de morfina (0.5 mg/día) al inicio, a 40 mg de morfina (0.66 mg/día) al año, a 70 mg de morfina (1.16 mg/día) a los 6 años, y a 140 mg de morfina (2.33 mg/día) a los 14 años.

En esa tabla se observa la evolución de las dosis de rescate de morfina subcutánea (s/c), que inicialmente fueron de hasta 30 mg/día, y que en los últimos 8 años no pasaron de 30 o 40 mg/año.

En la **Tabla 2** se detallan los efectos secundarios atribuibles a la morfina. Puede observarse la persistencia de constipación y de sudoración.

**Tabla 1.** Evolución de las dosis de morfina

Fecha	Dosis llenado	Dosis diaria (IT)	Dosis rescate (S/C) hasta...
Inicio	30 mg	0.5 mg/día	30 mg/día
1 Año	40 mg	0.66 mg/día	30 mg/día
6 Años	70 mg	1.16 mg/día	30-40 mg/año
14 Años	140 mg	2.33 mg/día	30-40 mg/año

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2.** Efectos secundarios

Depresión respiratoria	NO
Somnolencia	NO
Náuseas/Vómitos	NO
Constipación	SÍ
Retención urinaria	NO
Prurito	NO
Trastornos líbido/erección	SÍ*
Edema miembros inferiores	NO
Sudoración	SÍ

\*Corregidos con testosterona

Fuente: elaboración propia.

Tuvo algún episodio de dificultad urinaria sin retención, que fue tratado con bloqueantes adrenérgicos y descongestivos pélvicos.

Los trastornos de la libido y de la erección observados a los 3 años del implante, resultaron ser consecuencia de un hipogonadismo secundario, y fueron corregidos con la administración intramuscular (i/m) de testosterona cada 12 semanas.

El edema de miembros inferiores que se había observado al inicio del tratamiento no se manifestó en el período final.

Los llenados de la bomba se realizaron bajo control fluoroscópico y sin ninguna dificultad.

No se observaron complicaciones vinculadas al funcionamiento de la bomba, ni a nivel del implante ni del catéter.

Desde la colocación de la bomba, no ha requerido internaciones para manejo del dolor, y manifiesta estar satisfecho con el implante.

En su evolución, requirió la colocación de un marcapaso, e instaló una fibrosis pulmonar por la que recibe oxigenoterapia a permanencia. Se obtuvo el consentimiento del paciente y la aprobación del Comité de Ética Institucional para la publicación del caso.

## DISCUSIÓN

La existencia de receptores mu en el cuerno dorsal de la médula, permite minimizar la cantidad de opioide necesaria para controlar el dolor y es el factor determinante del uso de opioides a nivel neuroaxial<sup>(3)</sup>.

Los opioides IT permiten una mayor concentración del fármaco en proximidad con los receptores opioides, logrando el efecto analgésico con dosis significativamente menores que las utilizadas por vía oral o sistémica, con una potencial reducción de los efectos secundarios.

Se acepta que la terapia IT es una opción viable y relativamente segura para el tratamiento del dolor crónico en pacientes con o sin cáncer. Los beneficios son mayores que los riesgos, y la morbimortalidad atribuida a los opioides IT son marcadamente menores que las observadas con los opioides sistémicos<sup>(4, 5)</sup>.

A pesar del amplio uso de bombas para infusión de morfina IT, son muy pocos los trabajos que informan sobre un seguimiento mayor a los 10 años de colocado el implante<sup>(6, 7, 8)</sup>.

Sommer<sup>(6)</sup> en un estudio retrospectivo en 27 pacientes no neoplásicos con terapia IT con bomba reportó la existencia de un paciente llevaba 20.4 años desde el implante.

Kleinmann<sup>(7)</sup> analizando 36 pacientes encontró que la duración media de la terapia IT al momento del estudio fue de 11.8 años. Duarte<sup>(8)</sup> estudió 20 pacientes no neoplásicos con una duración máxima de la analgesia

IT de 13,5 años.

En el presente caso, el paciente requería de altas dosis diarias de morfina s/c que le provocaban efectos secundarios intolerables, por lo que se decidió la administración de morfina IT a través de una bomba implantada<sup>(1)</sup>.

La morfina junto al ziconotide son los únicos fármacos aprobados por la FDA para uso IT, y es considerada como un agente standard y de primera línea para el tratamiento intratecal del dolor neoplásico y no neoplásico<sup>(5)</sup>.

Si bien los opioides son eficaces para el tratamiento del dolor crónico nociceptivo o neuropático, genera preocupación el posible desarrollo de tolerancia, adicción o hiperalgesia durante su uso<sup>(9)</sup>.

En este caso se logró un descenso del 75% de la intensidad promedio del dolor a los 6 y 14 años, y su estabilidad se logró a expensas de un aumento progresivo del requerimiento de morfina IT, lo que estaría vinculado al desarrollo de tolerancia. Este resultado difiere de lo publicado por Sommer<sup>(6)</sup> quien relata una estabilidad en la dosis después de los 3 años; y de lo reportado por Kleinmann<sup>(7)</sup> quien observó un rápido incremento inicial de la dosis diaria seguido de un largo período de estabilidad. La dosis de morfina referida por este autor a los 11.8 años de seguimiento fue de 4.6 mg/día, dosis que resulta mayor a la de 2.33 mg/d observada en el presente caso.

Por otra parte, estas dosis son francamente inferiores a las máximas recomendadas, que corresponden a una máxima concentración de 20 mg/ml, y una máxima dosis diaria de 15 mg /día<sup>(9)</sup>.

La hiperalgesia por aumento de la dosis de morfina se observa en general con dosis más elevadas que las usadas en este paciente.

Winkelmuller<sup>(10)</sup> plantea que la mayoría de los efectos secundarios de la morfina tienden a disminuir con el tiempo, salvo la constipación y la sudoración, lo que se confirmó en este caso. Sommer<sup>(6)</sup> observó sudoración en el 7.4 % de los pacientes.

Los efectos adversos observados en este paciente son moderados, probablemente reflejo de las bajas dosis de morfina utilizadas. No se observó somnolencia ni depresión respiratoria, siendo conocida la interacción entre opioides IT y benzodiazepinas o antidepresivos<sup>(9)</sup>.

En el curso de la analgesia IT se detectó un hipogonadismo secundario (hipotálamo-hipofisario) con valores de testosterona total (TT) y testosterona libre (TL) disminuidos, y valores bajos o inapropiadamente normales de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH)<sup>(2)</sup>.

Los opioides pueden provocar una deficiencia androgénica por supresión de la liberación de gonadotrofinas por el hipotálamo, con reducción de la liberación de LH por la hipófisis, y de testosterona (T)

por el testículo, aunque también podrían provocar una inhibición de la síntesis testicular de testosterona.

Abs<sup>(11)</sup> plantea que el hipogonadismo sería más pronunciado cuando los opioides son administrados por vía intratecal que por vía oral, pero no está claro si esos efectos son dosis dependientes. En cambio, Duarte<sup>(12)</sup> afirma que el hipogonadismo es un efecto secundario frecuente de los opioides que es independiente de su vía de aplicación.

Si bien se recomienda que la punta del catéter se ubique en proximidad del segmento espinal asociado con la generación del dolor, dicha recomendación no era mencionada al momento del implante.

En este caso no se han presentado manifestaciones clínicas compatibles con la presencia de un granuloma de la punta del catéter, temida complicación que consiste en el crecimiento de masas inflamatorias que se adhieren a la duramadre y a veces a la médula espinal, y cuya incidencia varía según los autores, entre 0.5% - 14.7%<sup>(5)</sup>.

Estas masas aumentan progresivamente y pueden provocar lesiones neurológicas irreversibles. Su formación estaría vinculada a los opioides, particularmente a la morfina, más a su concentración que a su dosis<sup>(9)</sup>.

Kim<sup>(13)</sup> reporta un granuloma con compresión medular con una concentración de morfina de 50 mg/ml y una dosis de morfina continua de 21 mg/día, que resultan mayores a las recomendadas. Es una complicación a la que se debe estar atento, y de manifestarse como una compresión medular requiere una cirugía urgente con descompresión y resección del granuloma.

La morfina IT puede estimular la secreción de vasopresina por la hipófisis y determinar retención de agua y edema de miembros inferiores, signo no observado últimamente en este paciente<sup>(14)</sup>.

La repentina interrupción de la morfina IT ya sea por problemas vinculados al funcionamiento de la bomba o a su llenado, o relacionados con catéter, puede resultar en un síndrome de abstinencia del que corresponde advertir al paciente<sup>(11, 15)</sup>.

La sobredosis de morfina es una complicación posible, que puede presentarse ya sea por un error en la dosis de llenado o por un llenado fuera de la bomba con reabsorción posterior.

La mayoría de los cambios del dispositivo obedecen a fallas de la bomba, o a complicaciones vinculadas al catéter ya sea por desconexión, rotura u obstrucción, o a procesos infecciosos<sup>(6)</sup>.

la inexistencia de graves complicaciones, y la ausencia de internaciones para control del dolor.

## REFERENCIAS

1. **Ayala S, Pietropinto J, Ayala W.** Analgesia con morfina intratecal por bomba de infusión implantada en un caso de dolor crónico no oncológico. *Anest Analg Reanim.* 2013;26(2):4-10.
2. **Ayala S, Pena A, Pietropinto J, Ayala W.** Hipogonadismo en paciente tratado con morfina intratecal por bomba de infusión implantada. *Anest Analg Reanim.* 2013;26(2):12-18.
3. **Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L.** Effectiveness of opioids in the treatment on non-cancer pain. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S181-200.
4. **Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Lamer TJ, Veizi IE, 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.
5. **Chalil A, Staudt MD, Harland TA, Leimer EM, Bhullar R, Argoff CE.** A safety review of approved intrathecal analgesics for chronic pain management. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(4):439-451. Doi: 10.1080/14740338.2021.1889513.
6. **Sommer B, Karageorgos N, AlSharif M, Stubbe H, Hans FJ.** Long-term Outcome and Adverse Events of Intrathecal Opioid Therapy for Nonmalignant Pain Syndrome. *Pain Pract.* 2020;20(1):8-15.
7. **Kleinmann B, Wolter T.** Intrathecal Opioid Therapy for Non-Malignant Chronic Pain: A log-Term Perspective. *Neuromodulation.* 2017;20(7):719-726.
8. **Duarte RV, Raphael JH, Sparkes E, Southall JL, LeMarchand K, Ashford RL.** Long-term intrathecal drug administration for chronic nonmalignant pain. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24(1):63-70.
9. **Deer TR, Pope JE, Hayek SM, 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.
10. **Winkelmüller M, Winkelmüller W.** Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg.* 1996;85(3):458-467.
11. **Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al.** Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2215-2222.
12. **Duarte RV, Raphael JH, Labib M, Southall JL, Ashford RL.** Prevalence and influence of diagnostic criteria in the assessment of hypogonadism in intrathecal opioid therapy patients. *Pain Physician.* 2013;16(1):9-14.
13. **Kim AJ, Basu S, Glass C, Ross EL, Agar N, He Q, et al.** Unique Intradural Inflammatory Mass Containing Precipitated Morphine. Confirmatory Analysis by LESA-MS and MALDI-MS. *Pain Pract.* 2018;18(7):889-894.
14. **Aldrete JA, Couto Da Silva JM.** Leg edema from intrathecal opiate infusions. *Eur J Pain.* 2000;4(4):361-365.
15. **Hu K, Connelly NR, Vieira P.** Withdrawal symptoms in a patient receiving intrathecal morphine via an infusion pump. *J Clin Anesth.* 2002;14(8):595-597.

## CONCLUSIONES

El balance de riesgo-beneficio del implante a los 14 años de su colocación resultó positivo, considerando el mejor control del dolor, las menores dosis utilizadas,

**Nota:**

Sin conflicto de interés.

**Nota de contribución:**

Dejamos constancia que los autores hemos participado en la concepción y el diseño del trabajo, recolección de los datos, análisis de los datos y del resultado, así como en la escritura del manuscrito.

**Nota del Editor:**

El editor responsable por la aprobación del presente trabajo es Héctor Piriz.

**Recibido:** 14/12/2021

**Aceptado:** 09/03/2022