

# Terapia intratecal en paciente con enfermedad oncológica metastásica, en contexto de pandemia por SARS-CoV-2

CONSUELO MONCAYO ZAMBRANO, BERNAT MASSÓ CARRERAS\*, ANNA SERVER SALVÀ, ÀNGELA MESAS IDÁÑEZ Y JAVIER MEDEL REBOLLO

## RESUMEN

Mujer de 33 años con carcinoma gástrico metastásico e ingresada por mal control del dolor. Estaba en tratamiento domiciliario con metadona 40 mg/24 h, dexametasona 4 mg/12 h, pregabalina 300 mg/12 h, fentanilo ultrarrápido 600 mcg y cloruro mórfico 30 mg vía oral de rescate. Presentaba dolor neuropático intenso a nivel de hemipelvis izquierda y glúteos, con irradiación hasta la parte posterior de las rodillas. En la resonancia magnética se apreciaban múltiples metástasis óseas en pelvis, cuerpo vertebral de S2 y partes blandas, invadiendo las raíces de S2 y parte de S3. Se optó por la terapia intratecal con colocación de un catéter subcutáneo tunelizado, conectado a una bomba de infusión externa. Se colocó el catéter mediante la técnica percutánea, siguiendo las medidas de protección de contagio frente al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave recomendadas por las sociedades científicas. Se tituló el tratamiento hasta una dosis diaria de 3 mg de morfina, 13 mg de bupivacaína y 50 mcg de clonidina. Lo que permitió disminuir las dosis de opioides endovenosos y el número de rescates diarios necesarios. Se puede concluir que la vía de administración intratecal es una alternativa eficaz para el control del dolor oncológico. Mejora la calidad analgésica, permite disminuir la dosis de opioides endovenosos, así como la incidencia y gravedad de efectos secundarios de estos, y el número de rescates que necesita el paciente.

**Palabras clave:** Dolor oncológico. Tratamiento intratecal. Catéter intratecal.

## ABSTRACT

A 33-year-old woman affected by metastatic gastric carcinoma, admitted due to poor pain control. She was undergoing home treatment with methadone 40 mg/24 h, dexamethasone 4 mg/12 h, pregabalin 300 mg/12 h, ultra-fast fentanyl 600 mcg, and 30 mg morphic chloride as oral rescue. She showed severe neuropathic pain at the level of the left hemipelvis and buttocks, with radiation to the back of the knees. Magnetic resonance imaging revealed multiple metastases abroad in the pelvis, vertebral body of S2 and soft tissue, invading the roots of S2 and part of S3. Intrathecal therapy was chosen with placement of a tunneled subcutaneous catheter, connected to an external infusion pump. The catheter was placed using the percutaneous technique, following the contact protection measures against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recommended by scientific societies. Treatment was titrated to a daily dose of 3 mg morphine, 13 mg bupivacaine and 50 mcg clonidine, allowing to decrease the doses of intravenous opioids and the number of daily rescues required. It can be concluded that the intrathecal route of administration is an effective alternative for the control of cancer pain, improving analgesic quality, decreasing the dose of intravenous opioids, as well as the incidence and severity of their side effects, and the number of rescues needed. (DOLOR. 2020;35:60-3)

**Key words:** Oncologic pain. Intrathecal treatment. Intrathecal catheter.

**Corresponding author:** Bernat Massó Carreras, bmasso@vhebron.net

## HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 33 años sin alergias ni hábitos tóxicos, con antecedentes de amigdalectomía en la infancia y miomatosis uterina en seguimiento por el servicio de ginecología. Es diagnosticada en febrero de 2020 de un carcinoma gástrico en estadio IV, con metástasis óseas politópicas, metástasis cerebrales y ováricas, adenopatías supradiaphragmáticas e infradiaphragmáticas e infiltración de médula ósea, que el 25 de abril ingresa en nuestro centro por mal control del dolor.

La paciente estaba en seguimiento por el equipo de atención domiciliaria (PADES), se había realizado escalada terapéutica y rotación de opioides. Se encontraba en tratamiento con metadona 40 mg/24 h, dexametasona 4 mg/12 h, pregabalina 300 mg/12 h, fentanilo transmucoso nasal 600 mcg de rescate y cloruro mórfico 30 mg vía oral. Además se realizó radioterapia antiálgica sobre la lesión sacra, con empeoramiento del dolor.

A la exploración física presentaba dolor de características neuropáticas de intensidad 9/10 en la escala verbal numérica (EVN), a nivel de hemipelvis izquierda y glúteos, con irradiación hasta la parte posterior de las rodillas. El dolor se acompañaba de alodinia e hiperalgesia y empeoraba con la micción, defecación y sedestación. Como exploraciones complementarias se realizó una resonancia magnética en abril, donde se apreciaban múltiples metástasis óseas en pelvis ósea, afectación de cuerpo vertebral de S2 y componente de partes blandas que envuelve raíces de S2 y parte de S3 izquierdas, con cambios de denervación muscular del piriforme ipsilateral.

Se valoró el caso conjuntamente en el comité multidisciplinario de dolor oncológico, tratándose de un caso de dolor neuropático de mal pronóstico a corto plazo (tres meses de esperanza de vida) y con mal control del dolor y aparición de efectos secundarios derivados del tratamiento. Se decidió plantear terapia intratecal con colocación de un catéter subcutáneo tunelizado, conectado a una bomba de infusión externa.

El 11 de mayo, siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas en la contingencia de la pandemia actual por la enfermedad por coronavirus 2019 se procede a implantación de la terapia intratecal. El procedimiento se realizó adoptando todas las medidas de seguridad, teniendo en cuenta que se realizó bajo sedación, con la posibilidad de tener que asistir la vía aérea. La paciente disponía de un

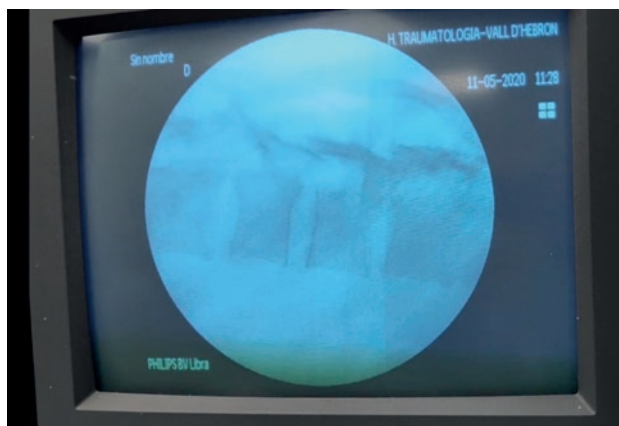
análisis de la reacción en cadena de la polimerasa para coronavirus de frotis nasofaríngeo negativo realizado 48 horas antes del procedimiento y en todo momento la paciente estuvo con protección con mascarilla quirúrgica. Durante el procedimiento se minimizó la presencia de personal, estando presentes únicamente dos anestesiólogos realizando la técnica, un anestesiólogo realizando la sedación endovenosa y una enfermera instrumentista. El personal sanitario dispuso de equipo de protección individual, con mascarilla FFP2, guantes, bata impermeable y pantalla de protección facial.

Previo transfusión de dos *pools* de plaquetas por pancitopenia severa ( $37 \times 10^9/l$ ) secundaria a infiltración tumoral de la médula ósea y tratamiento quimioterápico, se realizó el procedimiento bajo sedación con remifentanilo a 0,1 mcg/kg/min, 75 mcg de fentanilo, 3 mg de midazolam y bolos de propofol titulados (en total 200 mg). Se realizó profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 mg según protocolo de la unidad, asepsia y antisepsia de la zona y se infiltró con bupivacaína 0,25% con adrenalina en la zona de inserción de catéter, recorrido subcutáneo y bolsillo anterior. En posición de decúbito lateral izquierdo, se realiza punción intradural a nivel L3-L4 mediante abordaje medial, progresando el catéter y posicionando el extremo distal a nivel T12-L1, bajo control radioscópico (Fig. 1). Se tunelizó el catéter a nivel subcutáneo hasta el bolsillo situado a nivel torácico anteroinferior, donde se colocó el reservorio (Fig. 2). Se administró un bolo inicial de 0,5 mg de cloruro mórfico intratecal.

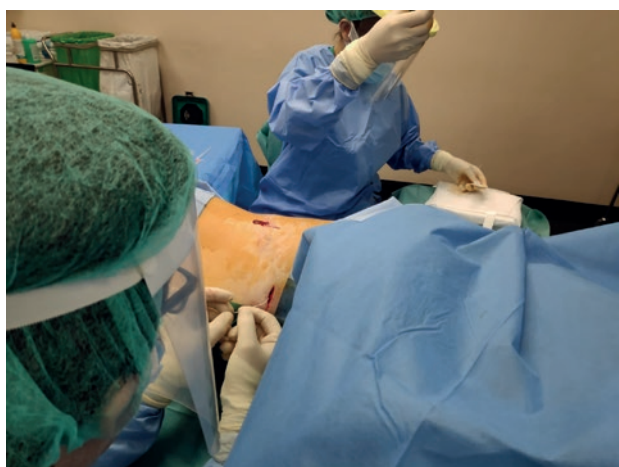
Al día siguiente se inició la terapia mediante sistema de infusión externa de morfina, inicialmente 0,8 mg al día a una velocidad de 0,2 ml/h. Durante los días posteriores se ajustó el tratamiento, aumentando progresivamente la dosis diaria de morfina, añadiendo bupivacaína y posteriormente clonidina hasta un total de 3 mg/día de morfina, 13 mg/día de bupivacaína y 50 mcg/día de clonidina. Se pudo disminuir los opioides endovenosos: perfusión continua de metadona de 1,2 mg/h a 0,6 mg/h, disminución de rescates de 30 mg de morfina endovenosa hasta 1-2/24 h y suspensión de los fentanilos ultrarrápidos de 600 m.

## DISCUSIÓN

El paciente con dolor oncológico se caracteriza por la complejidad de su manejo, en el que convergen diferentes situaciones que dificultan el control del dolor, por ser de origen multifactorial. El dolor puede



**Figura 1.** Comprobación por radioscopia.



**Figura 2.** Colocación del reservorio a nivel torácico.

presentar características de tipo somático y/o visceral o neuropático. Puede ser debido a la propia enfermedad, por invasión directa o diseminación metastásica. Así mismo, puede aliviarse o ser consecuencia de los tratamientos: quimioterapia, radioterapia y cirugía. Aparte, pueden darse en ese mismo sujeto dolores crónicos y agudos benignos, sin relación con el tumor, que requieran el uso en múltiples estrategias<sup>1,2</sup>.

Para el tratamiento del dolor oncológico, la Organización Mundial de la Salud ha establecido cuatro escalones de tratamiento. El cuarto escalón recomienda el uso de técnicas intervencionistas que interrumpen el circuito de la nocicepción de forma temporal o permanente, o bien administrar fármacos opioides, cerca de los receptores espinales<sup>1,3</sup>.

La analgesia mediante sistema implantable de infusión intratecal es una técnica mínimamente invasiva muy validada en el tratamiento de dolor por cáncer refractario a manejo médico no invasivo<sup>4</sup>.

En el tratamiento del dolor oncológico por vía intratecal, la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* han aprobado la morfina y la ziconotida. Sin embargo, las evidencias sugieren que la terapia combinada podría estar justificada como estrategia de primera línea en este tipo de pacientes (opiáceos, alfa agonistas, anestésicos locales, baclofeno)<sup>1,5,6</sup> (Tabla 1).

Los opioides ejercen su efecto presináptico y postsináptico mediante la reducción de la liberación de neurotransmisores y por hiperpolarización de las membranas de las neuronas en el asta dorsal, inhibiendo la transmisión del dolor. Los anestésicos locales ejercen su efecto bloqueando los canales de sodio, inhibiendo el potencial de acción en el tejido neural en el cuerno dorsal, produciendo un efecto analgésico reversible<sup>7</sup>. La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2 y podría tener efectos antialodínicos al inhibir la activación de las células de la glía y mediante activación del factor nuclear kB y la p38 (MAP cinasa), inhibiendo así la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>8</sup>.

Debido a la proximidad existente a los sitios receptores, el efecto terapéutico de la aplicación intratecal de los fármacos es más longevo, mientras que los efectos adversos sistémicos se reducen, permitiendo una disminución en la dosificación y un mejor control del dolor<sup>9</sup>. Este sistema permite una reducción de las dosis de opioides, de unas 300 veces, respecto a la administración sistémica oral, y se ha demostrado que en rangos bajos de dosis intratecal los niveles sistémicos de opioides son nulos<sup>10</sup>.

Dada la naturaleza invasiva y el alto coste de la implantación, en nuestro centro las terapias de infusión intratecal subcutáneas implantables suelen reservarse para pacientes con una esperanza de vida de más de seis meses. No obstante, en los casos con una esperanza de vida más corta, puede considerarse la colocación de un catéter subcutáneo tunelizado conectado a un sistema de infusión externo programable si presentan dolor intenso o intolerancia a los efectos adversos de la analgesia sistémica<sup>11,12</sup>. Es importante que no haya una contraindicación para el procedimiento, como infección en el sitio de la implantación, alteraciones en la coagulación o negativa del paciente.

Esta opción terapéutica no está exenta de riesgos: los derivados de los opioides (como depresión respiratoria, estreñimiento, retención urinaria, náuseas/vómitos, sudoración e hiperalgesia) y los efectos adversos derivados de los anestésicos locales (que incluyen entumecimiento, parestesias, debilidad, disfunción

**Tabla 1.** Dosificación de fármacos vía intratecal

Fármaco	Dosis test recomendada	Máxima concentración	Máxima dosis diaria
Morfina	0,1-0,5 mg	20 mg/ml	15 mg
Fentanilo	15-75 mcg	10 mg/ml	1.000 mcg
Bupivacaína	0,5-2,5 mg	30 mg/ml	15-20 mg
Clonidina	5-20 mcg	1.000 mcg/ml	600 mcg

Adaptada de Deer, et al., 2017<sup>1</sup>.

intestinal/vesical y neurotoxicidad). La presencia de efectos adversos constituye la principal causa de complicaciones de la técnica junto con el mal funcionamiento del catéter, seguido de las infecciones. También hay que considerar las complicaciones derivadas de la implantación del dispositivo.

En el presente caso, la paciente padecía dolor constante, con EVN de 9-10, con fracaso de los fármacos no opioides y requería la administración de altas dosis de metadona en forma horaria, rescates de fentanilo ultrarrápidos con la aparición de efectos secundarios, sin conseguir control óptimo del dolor.

Se consideró la colocación de una terapia intratecal con el propósito de disminuir dosis y efectos secundarios, y lograr un mejor control del dolor en una paciente que no tenía un componente psiquiátrico o sociofamiliar que contraindicara la técnica.

Dado el estadio avanzado de la enfermedad y la corta esperanza de vida, se colocó un catéter intratecal tunelizado conectado a un sistema de infusión externo programable. Durante el seguimiento se aumentó la dosis intratecal de morfina y se realizó combinación con bupivacaína y clonidina debido a la progresión del dolor y el proceso oncológico, sin evidenciar efectos secundarios.

## CONCLUSIONES

- Se puede concluir que la vía de administración intratecal es una alternativa eficaz para el control del dolor oncológico.
- El tratamiento intratecal mejora la calidad analgésica, permitiendo disminuir la dosis de opioides endovenosos, así como la incidencia y gravedad

de los efectos secundarios de estos y el número de rescates que necesita el paciente por mal control del dolor.

- La implantación de sistemas de infusión externa programables en pacientes con difícil control del dolor permiten una mayor facilidad para ajustar la dosis al rango terapéutico adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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;20:96-132.
2. Shah R, Baqai-Stern A, Gulati A. Managing Intrathecal Drug Delivery (ITDD) in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(6):20.
3. Climent JM, Fenollosa P, Martín del Rosario FM. Rehabilitación inter- vencionista. Fundamentos y técnicas. Ergon; 2012.
4. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Has- senbusch SJ 3rd, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med*. 2004;5:239-47.
5. Wallace MS. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open- label, long-term trial. *Anesth Analg*. 2008;106:628-37.
6. Ficha técnica Prialt (ziconotida) [Internet]. CIMA, Centro de infor- mación online de medicamentos de la Agencia Española de Medica- mentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04302003/FT\\_04302003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04302003/FT_04302003.pdf)
7. Monsalve V, de Andrés J. Papel de las variables psicológicas en la toma de decisiones en el implante de neuromodulación para el trata- miento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor*. 1999;6:357-62.
8. Guevara-López U, Aldrete JA, Covarrubias-Gómez A, Hernández- Pando RE, López- Muñoz FJ. Absence of histological changes after the administration of a continuous intrathecal clonidine in Wistar rats. *Pain Pract*. 2009;9:122-9.
9. Bolash R, Mekhail N. Intrathecal pain pumps: indications, patient selection, techniques, and outcomes. *Neurosurg Clin N Am*. 2014; 25(4):735-42.
10. Gorlin A, Rosenfeld D, Maloney J, Wie C, McGarvey J, Trentman T. Survey of pain specialists regarding conversion of high-dose intrave- nous to neuraxial opioids. *J Pain Res*. 2016;9:693-700.
11. Bolash R, Mekhail N. Intrathecal pain pumps: indications, patient selection, techniques, and outcomes. *Neurosurg Clin N Am*. 2014; 25(4):735-42.
12. Shaparin N, Sim A, Pappagallo M, Gritsenko K, Carullo V, Tsukanov J, et al. Intrathecal analgesia: time to consider it for your patient? *J Fam Pract*. 2015;64(3):166-72.