

Dificultad en el manejo de altas dosis de opioides intraespinales tras retirada de implante intratecal por infección

DIEGO TORAL FERNÁNDEZ*, M.^a MERCÈ GENOVÉ CORTADA, MARTA FERRÁNDIZ MACH, SERGIO NÚÑEZ SACRISTÁN Y ELENA CATALÀ PUIGBÓ

RESUMEN

La terapia intratecal (IT) es un tratamiento eficaz indicado en el manejo del dolor crónico refractario, aunque no exento de posibles complicaciones. Describimos un caso de infección tras el 4.º recambio de una bomba de morfina intratecal (MI), que conllevó la retirada de todo el dispositivo y la consecuente dificultad del manejo sistémico de altas dosis de opioides. Varón de 77 años, pluripatológico, con síndrome de espalda fallida y portador de bomba de MI a altas dosis desde hace 25 años. El recambio del generador se complica con infección de herida quirúrgica, tratada inicialmente de forma conservadora con antibióticos y desbridamiento quirúrgico. Se inicia disminución preventiva de la dosis de MI. Tras fracaso del tratamiento conservador, se requiere retirada de todo el dispositivo, iniciando pauta sustitutiva del opioide por vía endovenosa en un primer momento, y posteriormente por vía oral. Durante el postoperatorio el paciente experimenta síndrome confusional agudo en forma de agitación, alteración del nivel de consciencia e insuficiencia respiratoria hipercápnica. Este cuadro requiere de tratamiento multidisciplinario con ajuste de la dosis de opioide, administración de fármacos antipsicóticos, sedantes y adaptación de ventilación mecánica no invasiva. Complicaciones como la infección del dispositivo IT pueden desembocar en una retirada abrupta del fármaco con el consiguiente síndrome de abstinencia (SA). La necesidad de sustituir por vía sistémica las altas dosis de opioide IT entraña una gran complejidad. El paciente desarrolló un síndrome confusional agudo de difícil manejo, atribuido en un primer momento a dicho SA. Otros diagnósticos diferenciales de la situación son intoxicación por opioides, hipoxia, hipercapnia, infección y efectos adversos de antibióticos, entre otros. El ajuste de la dosis de opioides y el tratamiento con antipsicóticos (aripiprazol) permitió controlar el cuadro clínico.

Palabras clave: Intratecal. Abstinencia. Opioide. Infección.

ABSTRACT

Intrathecal therapy (IT) is an effective treatment indicated in the management of chronic refractory pain, although it is not without possible complications. We describe a case of infection after the 4th replacement of an intrathecal morphine (IM) pump, which led to the device removal and the consequent difficulty for the systemic management of high doses of opioids. A 77-year-old man, multi-pathological, with failed back syndrome and carrying a high-dose MI pump for 25 years. Generator replacement was complicated by surgical wound infection, initially treated conservatively with antibiotics and surgical debridement. A preventive decrease in the dose of MI was started. After failure of conservative treatment, removal of the device was required, initiating intravenous opioid replacement regimen initially, and later orally. During the postoperative period, the patient experiences acute confusional syndrome with agitation, altered level of consciousness, and hypercapnic respiratory failure. This condition requires multidisciplinary treatment with adjustment of the opioid dose, administration of antipsychotic drugs, sedatives and adaptation of non-invasive mechanical ventilation. Complications such as infection of the IT device can lead to an abrupt withdrawal of the drug with the consequent withdrawal syndrome (WS). Need to substitute systemically for high doses of IT opioids is highly complex. The patient developed an acute confusional syndrome, hard to manage and initially attributed to WS. Other differential diagnoses of the situation were opioid intoxication, hypoxia, hypercapnia, infection, adverse effects of antibiotics... Adjustment of the opioid dose and treatment with antipsychotics (aripiprazole) allowed to control the symptoms. (DOLOR. 2021;36:113-7)

Key words: Intratheca. Withdrawal. Opioid. Infection.

Corresponding author: Diego Toral Fernández, diegotoral_92@hotmail.com

HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes

Varón, 77 años. Exfumador. Diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial (HTA). Cardiopatía isquémica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Enfermedad renal crónica.

Enfermedad actual

Paciente con síndrome de espalda fallida, portador de bomba de morfina intratecal (MI) desde hace 25 años, con una dosis diaria de 7,997 mg/día. Recambio del generador por agotamiento de batería hace seis meses, complicado con infección de la herida quirúrgica en el postoperatorio inmediato, tratada con antibioterapia con buena evolución inicial. A los dos meses del recambio, el paciente presenta dehiscencia de la herida quirúrgica con salida de pus. Se realiza desbridamiento quirúrgico del bolsillo abdominal, creando uno nuevo adyacente al previo, sin retirada del dispositivo e iniciando antibioterapia dirigida (cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*). Buena evolución de la infección en controles posteriores. Sin embargo, a los tres meses del desbridamiento vuelve a presentar supuración de la herida quirúrgica. Se decide ingreso, antibioterapia y retirada del dispositivo. Durante estos meses de manejo conservador se descendiendo progresivamente la dosis de MI hasta 4,9 mg/día, siendo ello bien tolerado por el paciente, sin aparición de dolor ni clínica de privación.

Exploración física

Placa eritematosa, caliente y dolorosa, de 10 x 4,5 cm en flanco derecho, con úlcera de 2 x 2 cm en su zona central. Paciente con buen estado general, afebril, sin signos meníngeos ni sepsis.

Evolución

Tras la mala evolución del cuadro infeccioso, se decide desbridamiento quirúrgico y retirada de todo el dispositivo intratecal (IT) (bomba y catéter) (Fig. 1). Muestras microbiológicas intraoperatorias negativas. Tras el procedimiento se mantiene tratamiento antibiótico con ceftazidima + cloxacilina y se sustituye la MI por morfina endovenosa (ME) mediante bomba de analgesia controlada por el paciente (PCA), para



Figura 1. Retirada de bomba y catéter intratecal.

posteriormente pasar a la vía oral. Inicialmente la dosis de ME administrada en infusión continua supone un 25% de la dosis equivalente de MI, y otro 25% de la dosis se programó en *bolus* a demanda.

El paciente presenta un postoperatorio tórpido marcado por un cuadro confusional hipoactivo e hiperactivo a las 24-48 horas de la intervención, que cursa con vómitos, HTA, anorexia, somnolencia, amnesia anterógrada, agitación, espasmos musculares, alucinaciones visuales y alteración fluctuante del nivel de consciencia de difícil control que requiere ingreso en unidad de reanimación. Se orienta inicialmente como síndrome de abstinencia a opioides (SAO), dado que no se está sustituyendo al 100% la dosis equivalente de MI, por lo que se aumenta la ME y se inicia morfina oral de liberación controlada (MST) progresivamente hasta alcanzar el 50% de la dosis equivalente de MI. Empeoramiento del cuadro confusional en los días posteriores, acompañado de miosis e insuficiencia respiratoria hipercápnica (IRH) con apneas centrales, que requiere ventilación mecánica no invasiva, probablemente en relación con intoxicación por opioides en contexto del cambio de vía de administración, por lo que se disminuye de nuevo de manera progresiva la dosis de opioide.

Para el control del síndrome confusional se administran benzodiazepinas (BZD) (paciente consumidor habitual) y distintos antipsicóticos (APS), que no consiguen controlar el cuadro, empeorando la somnolencia y la IRH. Alfa2 agonistas como la clonidina y la dexmedetomidina fueron testados sin éxito por mala tolerancia hemodinámica.

A los 20 días del inicio del cuadro, la disminución progresiva de dosis de opioides orales y la adición de aripiprazol (APS atípico de 3.ª generación) permiten la recuperación progresiva del cuadro. El nivel de consciencia mejora paulatinamente, la agitación y las alucinaciones visuales desaparecen. El dolor estuvo controlado en todo momento.

Diagnóstico

Se trata de un paciente que experimenta una infección del dispositivo IT que obliga a su retirada. Ello desemboca en un cuadro confusional hipo e hiperactivo e IRH de etiología multifactorial. Se orienta inicialmente como SAO, no pudiendo descartar otras etiologías concomitantes como intoxicación por opioides secundaria a los cambios de dosis y vías de administración, hipoxia e hipercapnia, infección, efectos adversos (EA) de otros medicamentos como antibióticos o síndrome confusional del anciano hospitalizado.

Tratamiento

Gracias al ajuste de las dosis de opioides, al tratamiento farmacológico con APS y al apoyo psicológico, se consigue la resolución progresiva del episodio.

Tras un mes de ingreso, el paciente es alta a domicilio con tratamiento antibiótico oral y pauta descendente de MST.

DISCUSIÓN

La terapia IT con opioides es una opción de tratamiento en el dolor crónico refractario a tratamientos médicos convencionales y a otras terapias menos invasivas. Se considera un tratamiento seguro, eficaz y coste-efectivo, sin embargo no está exento de complicaciones¹⁻⁴. La infección del implante, además de ser una complicación potencialmente grave, puede suponer la retirada del dispositivo, con la consecuente supresión brusca del fármaco.

Tabla 1. Síntomas del síndrome de abstinencia a opioides

Somáticos	Autonómicos	Emocionales
Dolor	Midriasis	Irritabilidad
Náuseas/vómitos	Palpitaciones	Inquietud
Diarrea	Sofocos/escalofríos	Ansiedad
Calambres/espasmos musculares	Sudoración	Insomnio
Temblor	Rinorrea	Depresión
	Piel de gallina	

Adaptada de Burma, et al., 2017⁵ y Kosten, et al., 2019⁶.

Los opioides no solo son fármacos analgésicos, sino también potentes moduladores de múltiples procesos fisiológicos y psicológicos. Su administración crónica induce cambios adaptativos o alostáticos en la funcionalidad cerebral, modificando el circuito neuronal y creando un estado de normalidad alterada dependiente de la droga. Estos cambios adaptativos, que tienen lugar a nivel celular y en las redes neuronales, se ponen de manifiesto durante la retirada del fármaco.

El mecanismo de la dependencia y tolerancia a opioides es complejo, y en él están implicados no solo el sistema opioide, sino también otros sistemas, participando distintos neurotransmisores y receptores: ácido gamma-aminobutírico (GABA), óxido nítrico, receptores *N*-metil-D-aspartato, sistema dopaminérgico, adrenérgico y el sistema endotelina, entre otros^{3,5,6}. Cuando se interrumpe de forma brusca la administración de opioides, se desencadena una restauración orquestada de los cambios adaptativos alostáticos desarrollados durante la exposición crónica al opioide. El SAO se caracteriza por alteraciones fisiológicas y de comportamiento, en el que están implicados múltiples circuitos cerebrales y numerosas regiones del SNC, incluyendo los implicados en la motivación y recompensa, aprendizaje y memoria, y en el control inhibitorio sobre el comportamiento⁶. Cursa con síntomas opuestos a la acción aguda de los opioides, y aunque puede presentar una gran variabilidad interindividual, los síntomas pueden ser superponibles a un síndrome confusional agudo (Tabla 1)⁵⁻⁷.

La retirada del dispositivo IT por infección precisó sustituir las altas dosis de MI que recibía el paciente por la dosis equivalente por vía sistémica, para evitar la aparición de un SAO y preservar la analgesia. Debido a su biodisponibilidad, la vía de administra-

Tabla 2. Dosis equivalentes morfina

Morfina oral	Morfina parenteral	Morfina epidural	Morfina intratecal
300 mg	100 mg	10 mg	1 mg

Adaptada de McPherson, 2018⁸.

ción IT de morfina permite potenciar los efectos de los opioides en dianas espinales minimizando el riesgo de EA supraespinales, respecto a la administración por vía sistémica. El cambio a la vía de administración endovenosa u oral de las altas dosis de MI (4,9 mg/día) en un paciente con patología respiratoria entraña una gran complejidad. Aunque las dosis equivalentes de morfina por distintas vías de administración han sido descritas en la literatura, la equivalencia no es exacta y se debe ser prudente en la conversión (Tabla 2). Se recomienda individualizar la dosis, administrando inicialmente no más del 50% de la dosis equivalente y titulando progresivamente⁸.

En este caso se sustituyó un 50% de la dosis de MI, administrando un 25% de la dosis equivalente en perfusión continua endovenosa mediante bomba PCA y un 25% en *bolus* a demanda. A las 24 horas se inicia MST en dosis ascendentes. A las 48 horas de la retirada del dispositivo el paciente inició alteración fluctuante del nivel de consciencia, con tendencia a la somnolencia, por lo que no se administraba los *bolus* PCA ni tomaba la morfina oral. Orientado el cuadro clínico como un SAO, se aumentó la dosis de ME a la dosis equivalente al 50% de la dosis de MI, consiguiendo cierta estabilización clínica (paciente más tranquilo y orientado), por lo que se fue disminuyendo la dosis endovenosa para ir introduciendo progresivamente la morfina oral hasta llegar a la dosis equivalente (MST 200 mg/8 h). El cuadro clínico se complicó con empeoramiento del síndrome confusional, alternando periodos de intensa somnolencia con periodos de agitación, insomnio y alucinaciones visuales, todo ello acompañado de deterioro de la función respiratoria que requirió ventilación no invasiva. En este momento, la clínica orienta a una intoxicación por opioides, por lo que se redujo la dosis de morfina oral (MST 150 mg/8 h), sin embargo, no se consiguió controlar el síndrome confusional, a pesar de probar distintos medicamentos: α 2-agonistas como dexmedetomidina y clonidina con mala tolerancia hemodinámica, BZD con empeoramiento del *delirium* e insuficiencia respiratoria, y distintos APS (haloperidol, olanzapina, quetiapina) que ocasionaban excesiva somnolencia y empeoraban la hipercapnia respiratoria⁶. Probable-

mente en este momento la causa del síndrome confusional no era únicamente las altas dosis de opioides, sino que podían también estar implicadas otras etiologías como el tratamiento endovenoso con antibióticos, la propia infección, la hipoxia e hipercapnia, el ingreso prolongado en reanimación y el propio síndrome confusional del anciano.

El síndrome confusional del anciano es una entidad frecuente en el paciente hospitalizado. Si bien no se conoce exactamente su fisiopatología, parece estar en relación con alteraciones en los neurotransmisores cerebrales como la dopamina, el glutamato, la noradrenalina, la acetilcolina, el GABA y la serotonina^{9,10}. Su etiología es múltiple y resulta de una combinación de factores predisponentes y precipitantes. El tratamiento va dirigido a la identificación y tratamiento de la causa y al control de los síntomas. No existe un consenso claro respecto al algoritmo terapéutico, aunque se prefiere el uso de fármacos psicoactivos en la menor dosis y durante el menor tiempo posibles, evitando BZD y fármacos anticolinérgicos. El haloperidol es el neuroléptico típico más utilizado, pero ante la mayor incidencia de EA es preferible la utilización de APS atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona)^{9,11}. Sin embargo, en nuestro caso ninguno de estos fármacos conseguía un control del *delirium* y provocaban excesiva somnolencia. La introducción de aripiprazol, un APS atípico de 3.^a generación, agonista parcial de receptores D2 y 5-HT_{1A} y antagonista de receptores 5-HT_{2A}, consiguió una mejoría progresiva del cuadro clínico y menos efectos secundarios^{10,12}. Se pudo retirar la ventilación no invasiva y se fue reduciendo progresivamente la dosis de morfina oral.

Tras 35 días de ingreso, el paciente fue alta domicilio con tratamiento con MST 120 mg/8 h. En los controles ambulatorios posteriores se ha podido reducir progresivamente la dosis de opioides hasta 50 mg/8 h, manteniendo en todo momento un buen control del dolor.

CONCLUSIONES

La prevención de la infección de dispositivos IT durante la implantación o recambio es clave, mediante profilaxis antibiótica preoperatoria, realizando lavados con antibiótico y con máximas medidas de esterilidad en quirófano. La optimización del paciente previa a la intervención también es fundamental, con correctos controles glucémico, nutricional, inmunitario y de hemoglobina³.

La rotación de la vía IT a la vía sistémica expone al paciente a un mayor riesgo de EA del opioide, debiendo realizarse de forma progresiva e individualizada en función de la respuesta clínica. La gran comorbilidad del paciente dificultó el diagnóstico y manejo del cuadro clínico descrito.

Ante una complicación del implante IT que pueda conducir a su retirada, la disminución progresiva y preventiva de la dosis de MI durante la fase del tratamiento conservador será crucial en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson TP, Lonergan DF, Todd RD, Martin PR. Intentional intrathecal opioid detoxification in 3 patients: Characterization of the intrathecal opioid withdrawal syndrome. *Pain Pract.* 2013;13(4):297-309.
2. Rui D, Lambe T, Raphael JH, Eldabe S, Andronis L. Intrathecal drug delivery systems for the management of chronic non-cancer pain: a systematic review of economic evaluations. *Pain Pract.* 2018;18(5):666-86.
3. 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):155-76.
4. 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.
5. Burma NE, Kwok CH, Trang T. Therapies and mechanisms of opioid withdrawal. *Pain Manag.* 2017;7(6):455-9.
6. Kosten TR, Baxter LE. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict.* 2019;28(2):55-62.
7. Bangert MK, Aisenberg GM. Drug deprescription-withdrawal risk, prevention, and treatment. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2020;33(2):213-7.
8. McPherson ML. Demystifying opioid conversion calculations: a guide for effective dosing. Second ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, editors; 2018. pp. 195-223.
9. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: A review. *Front Neurol.* 2012;3(101):1-12.
10. Prommer E. Aripiprazole: A new option in delirium. *Am J Hosp Palliat Care.* 2017;34(2):180-5.
11. Martínez-Velilla N, Alonso Bouzón C, Ripa Zazpe C, Sánchez-Ostiz R. Síndrome confusional agudo postoperatorio en el paciente anciano. *Cir Esp.* 2012;90(2):75-84.
12. European Medicines Agency [Internet]. Abilify®: EPAR-Product Information. 2009 [updated 2020 Oct 20; cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abilify/product-information-section>