



Anexo II

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS. FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD.

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE AVANCES EN TRAUMATOLOGÍA, MEDICINA DEL
DEPORTE, CUIDADOS DE HERIDAS. (INTERDEPARTAMENTAL)**

Título de la Tesis

***“NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE BOMBAS IMPLANTABLES DE INFUSIÓN
INTRATECAL DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO
ONCOLÓGICO Y LA ESPASTICIDAD REBELDE. ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA, DR. NEGRÍN, ENTRE LOS AÑOS 1990 Y
2015.”***

Tesis Doctoral presentada por **D. Ignacio Javier Jorge Alejandro.**

Dirigida por el **Dr. D. Francisco Javier Robaina Padrón.**

Codirigida por el Dr. D. **Bernardino Clavo Varas.**

Codirigida por el Dr. D. **Norberto Santana Rodríguez.**

El Director/a

El Codirector

El Codirector

El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, a 19 de Noviembre de 2015

FRANCISCO JAVIER ROBAINA PADRÓN, Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca, y Jefe de la Unidad de Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado ***“NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE BOMBAS IMPLANTABLES DE INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO Y LA ESPASTICIDAD REBELDE. ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA, DR. NEGRÍN, ENTRE LOS AÑOS 1990 Y 2015.”*** ha sido realizado por el licenciado en Medicina y Cirugía **D. Ignacio Javier Jorge Alejandro**, en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, bajo mi dirección y asesoramiento, una vez revisada la presente memoria la encuentro APTA para su defensa como Tesis Doctoral, para optar al grado de doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extendo el presente certificado, en Las Palmas de Gran Canaria a 19 de Noviembre de dos mil quince.

Fdo. Francisco Javier Robaina Padrón.

BERNARDINO CLAVO VARAS, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, Médico Especialista en Oncología Radioterápica e Investigador en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado ***“NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE BOMBAS IMPLANTABLES DE INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO Y LA ESPASTICIDAD REBELDE. ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA, DR. NEGRÍN, ENTRE LOS AÑOS 1990 Y 2015.”*** ha sido realizado por el licenciado en Medicina y Cirugía **D. Ignacio Javier Jorge Alejandro**, en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, bajo mi dirección y asesoramiento, una vez revisada la presente memoria la encuentro APTA para su defensa como Tesis Doctoral, para optar al grado de doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extendiendo el presente certificado, en Las Palmas de Gran Canaria a 19 de Noviembre de dos mil quince.

Fdo. Bernardino Clavo Varas.

NORBERTO SANTANA RODRÍGUEZ, Doctor en Medicina por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Médico Especialista en Cirugía Torácica y Responsable de Cirugía Experimental e Investigador en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado ***“NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE BOMBAS IMPLANTABLES DE INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO Y LA ESPASTICIDAD REBELDE. ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA, DR. NEGRÍN, ENTRE LOS AÑOS 1990 Y 2015.”*** ha sido realizado por el licenciado en Medicina y Cirugía **D. Ignacio Javier Jorge Alejandro**, en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, bajo mi dirección y asesoramiento, una vez revisada la presente memoria la encuentro APTA para su defensa como Tesis Doctoral, para optar al grado de doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extendiendo el presente certificado, en Las Palmas de Gran Canaria a 19 de Noviembre de dos mil quince.

Fdo. Norberto Santana Rodríguez.

A mi familia, en especial a las dos mujeres más importantes de mi vida, mi madre, la persona que me lo ha dado todo sin pedirme nada a cambio, incluida la misma vida, y a mi mujer. mi media naranja, la compañera del resto de esa vida, Marta.

Al Dr. Robaina..., esta es sólo una pequeña porción de toda una vida dedicada al cuidado de los pacientes y al esfuerzo diario por mejorar la calidad de vida de estos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Don Francisco Javier Robaina Padrón, quien ha sido en los últimos 20 años, mi profesor, mi jefe de servicio, mi tutor de residentes, y el director de esta tesis. Este estudio reúne una pequeña parte de su trabajo. Él me ha introducido en este apasionante mundo de la neuromodulación quirúrgica, que junto con su antiguo jefe (el Dr. Don José de Vera

Al Dr. Don Bernardino Clavo Varas, especialista en oncología radioterápica es otra de las personas, sin el que este trabajo no hubiera visto la luz, y que me ha ofrecido en todo momento un apoyo inquebrantable y sobre todo, sus sabios consejos y aportaciones científicas, pero ante todo su amistad y comprensión. Me siento orgulloso de contar con él como codirector de mi tesis ya que es uno de los investigadores más brillantes de nuestro hospital.

Al igual que orgulloso de contar como codirector, con el Dr. Don Norberto Santana Santana, que es no sólo un gran amigo, sino también uno de los más valiosos y brillantes investigadores de nuestro centro, cuyas aportaciones y consejos fueron claves en la consecución del presente trabajo.

A la Dra. María Dolores Fiuza Pérez, primero por su sapiencia, segundo por su apoyo. Sin su ayuda y consejos, no hubiera concluido a tiempo.

A mis compañeros/-as de la Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional, tanto médicos como personal de enfermería y administrativo, cuya ya no importante, sino impresionante dedicación a los pacientes, a lo largo de todos estos años, ha hecho posible los resultados reflejados en este estudio.

De nuevo agradecerle a toda mi familia, y en primer lugar a Marta, mi mujer, que ha soportado todos estos duros momentos que implica la dedicación casi en exclusiva a esta labor. En segundo lugar, a mis padres, que gracias a sus esfuerzos y desvelos, soy lo que soy. Y en tercer lugar a mis hermanos (Roberto y Ervigio), porque siempre han estado.

También quiere darles las gracias a otros amigos y en especial a Heriberto Domínguez, que ha estado cuando más le he necesitado (gracias Heri).

RESUMEN

Introducción: Una de las últimas alternativas en el tratamiento del dolor crónico no oncológico y la espasticidad, es la neuromodulación quirúrgica mediante el uso de bombas para la infusión de fármacos intratecales. La morfina es el principal fármaco utilizado en el caso del dolor y el baclofeno, es la alternativa cuando se trata la espasticidad. El objetivo de esta tesis fue evaluar la experiencia de nuestro centro en ese campo durante los últimos 25 años.

Material y métodos: estudio retrospectivo de 90 pacientes: 32 por espasticidad y 58 por dolor crónico no oncológico, en ambos casos refractarios a tratamiento convencional, tratados entre enero de 1990 y junio de 2015, de los datos de las historias clínicas. Se recogió información de la historia clínica y de los pacientes, de los equipos implantados, dosis de fármacos y la evolución de los síntomas. Se compararon nuestros resultados con los de la literatura.

Resultados: los resultados estuvieron dentro de lo esperado, con mejoría significativa y clínicamente relevante tanto de la espasticidad como del dolor, con mejoría de calidad de vida y/o reducción de opiáceos sistémicos. Algunos hallazgos discrepan con los de la literatura, basada habitualmente en series más pequeñas y de menor seguimiento. También ha sido llamativo que la vida media de las bombas en nuestro centro haya sido un 10 - 30% más alta de lo publicado por otros autores.

Conclusión: las bombas de la infusión de fármacos intratecales son eficaces en pacientes seleccionados con espasticidad y dolor crónico no oncológico refractarios a otros tratamientos. La experiencia de nuestro centro se compara favorablemente con lo reportado en la literatura.

INDICE

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	LA NEUROMODULACIÓN.	2
1.1.1	Concepto.	2
1.1.2	Anatomía de la estructura del sistema nervioso relacionada con la infusión intratecal.	3
	1.1.2.1. Anatomía de las meninges.	3
	1.1.2.2. El líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) y sus funciones.	4
	1.1.2.3. La barrera hematoencefálica.	7
1.1.3	Clasificación y concepto de neuromodulación quirúrgica	9
	1.1.3.1. Clasificación y descripción de los diferentes modelos de bombas implantables para la infusión intratecal de fármacos.	14
	1.1.3.2. Bombas de infusión intratecal de flujo fijo.	15
	1.1.3.3. Bombas de infusión intratecal de flujo multiprogramable.	16
	1.1.3.4. Descripción de la selección del paciente y de la técnica quirúrgica para el implante de bombas de infusión intratecal de fármacos.	21
	1.1.3.5. Complicaciones quirúrgicas más frecuentes descritas en la literatura.	23
1.2	EL DOLOR	26
1.2.1	Concepto de dolor y clasificación del mismo.	26
1.2.2	Neuroanatomía y neurofisiología del dolor.	28
1.2.3	Herramientas para la medida del dolor.	34
	1.2.3.1. Técnicas de evaluación mediante cuestionarios clínicos.	35
	1.2.3.2. Técnicas de evaluación mediante pruebas fisiológicas.	37
	1.2.3.3. Técnicas de evaluación mediante técnicas de imagen.	39
	1.2.3.4.-Importancia del dolor crónico resistente al tratamiento médico por vía sistémica. Epidemiología e importancia clínica, social y económica.	40
1.2.4.	Papel de la infusión intratecal de fármacos en el tratamiento del dolor.	40
	1.2.4.1. Breve historia de la infusión intratecal de fármacos para el tratamiento del dolor.	40
	1.2.4.2. Indicaciones y contraindicaciones de la neuromodulación quirúrgica mediante fármacos del dolor	42
	1.2.4.3. Fármacos usados por vía intratecal para el tratamiento del dolor crónico	42

	1.2.4.3.1. La morfina y su farmacología. Efectos positivos y secundarios de su uso por vía intratecal. Experiencia del uso.	42
	1.2.4.3.2. La ziconotida y su farmacología. Efectos positivos y secundarios descritos de su uso por vía intratecal. Experiencia del uso.	45
1.3.	LA ESPASTICIDAD.	47
1.3.1.	Definición.	47
1.3.2.	Neuroanatomía de la espasticidad.	47
1.3.3.	Herramientas para la medida de la espasticidad.	51
1.3.4.	Importancia de la espasticidad rebelde al tratamiento médico por vía sistémica. Epidemiología e importancia clínica, social y económica.	56
1.3.5.	Papel de la infusión intratecal de fármacos en el tratamiento de la espasticidad.	57
	1.3.5.1.-Breve historia de la infusión intratecal de fármacos para el tratamiento de la espasticidad.	57
	1.3.5.2. El baclofeno y su farmacología. Efectos positivos y secundarios de su uso por vía intratecal. Experiencia del uso.	57
	1.3.5.3. Indicaciones y contraindicaciones de la neuromodulación con baclofeno por vía intratecal.	59
	1.3.5.4. Experiencia clínica basada en la evidencia del uso del baclofeno por vía intratecal.	59
II	JUSTIFICACIÓN	63
III	OBJETIVOS	65
IV	MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1	TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN	68
4.2	MÉTODO	69
4.2.1	Recogida de datos	69
4.2.2	Variables	70
	4.2.2.1. Variables demográficas	71
	4.2.2.2. Variables relacionadas con la situación clínica pre-implante	71
	4.2.2.2.1. Tratamiento por espasticidad:	71
	4.2.2.2.2. Tratamiento por dolor crónico:	72
	4.2.2.3. Variables relacionadas con el test diagnóstico de fármaco intratecal.	74
	4.2.2.4. Variables relacionadas con el propio implante.	74
	4.2.2.5. Variable “complicaciones quirúrgicas”.	79

	4.2.2.6. Variable “efectos secundarios de los fármacos usados por vía intratecal”.	80
	4.2.2.7. Variable “causas de retirada definitiva del sistema”.	80
	4.2.2.8. Variable “pérdida del caso por éxitus o migración del paciente”.	81
4.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
V	RESULTADOS	83
5.1	PACIENTES CON ESPASTICIDAD	84
5.1.1	Datos demográficos y diagnósticos.	84
	5.1.1.1.- Distribución por edad y sexo.	84
	5.1.1.2.- Diagnósticos.	84
5.1.2	Datos relacionados con la clínica.	86
5.1.3	Comorbilidad asociada.	87
5.1.4	Test de baclofeno intratecal e implante.	88
5.1.5	Evolución de la dosis media anual.	90
5.1.6	Causas de los reemplazos,	92
5.1.7	Evolución clínica post-implante.	93
	5.1.7.1. Evolución de la puntuación de la escala de Ashworth modificada (E.A.M.).	93
	5.1.7.2.- Evolución de la puntuación de la escala de espasmos de Penn (E.E.P.).	94
	5.1.7.3.- Evolución del porcentaje de mejoría global percibido.	95
	5.1.7.4.- Complicaciones.	98
	5.1.7.5.- Causas de pérdida de casos a lo largo del seguimiento.	99
	5.1.7.6. Comparación de pacientes con lesión medular y lesión encefálica.	100
	5.1.7.7.- Comparación de los pacientes en función de la severidad del déficit neurológico.	108
	5.1.7.8.- Comparación en función de si la causa de la lesión fue traumática o no.	112
5.2	PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO	116
5.2.1	Datos demográficos y diagnósticos.	116
	5.2.1.1.- Distribución por edad y sexo.	116
	5.2.1.2.- Diagnósticos.	116
5.2.2	Datos relacionados con la clínica.	117
5.2.3	Comorbilidad asociada.	118
5.2.4	Tratamientos preimplante.	119
	5.2.4.1. Toma de opiáceos sistémicos.	119
	5.2.4.2.- Técnicas intervencionistas del dolor.	119
	5.2.4.3.- Test de selección preimplante e implante de bomba.	120
5.2.5	Evolución de la dosis media de infusión de morfina	124
5.2.6	Evolución de la E.V.A.	124

5.2.7	Necesidad de reemplazo de la bomba	126
5.2.8	Necesidad de opiáceos sistémicos.	126
5.2.9	Complicaciones.	127
	5.2.9.1.- Complicaciones quirúrgicas	127
	5.2.9.2.- Efectos adversos de la infusión de fármacos.	128
5.2.10	Causas de pérdida de pacientes.	129
	5.2.10.1.- Explantes definitivos del sistema.	129
	5.2.10.2.- Emigración.	130
	5.2.10.3.- Exitus.	130
5.2.11	Comparación de pacientes con dolor crónico axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas.	131
5.2.12	Comparación de los pacientes según el tipo de dolor.	134
5.2.13	Comparación de los pacientes tratados de dolor crónico en relación a si se le indicó neuroestimulación previa o no.	141
5.2.14	Complicaciones en los pacientes antigraados o anticuagulados frente al resto.	145
IVI	DISCUSIÓN	147
	Discusión en relación al tratamiento de la espasticidad refractaria.	148
	Discusión en relación al tratamiento del dolor crónico no oncológico.	161
VII	CONCLUSIONES	177
	Conclusiones en relación al tratamiento de la espasticidad refractaria.	178
	Conclusiones en relación al tratamiento del dolor crónico no oncológico.	180
VIII	BIBLIOGRAFÍA	183
IX	ANEXOS	193

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Diagnósticos de los pacientes tratados por espasticidad en el periodo 1990 y 2015.	85
Tabla 2.	Clínica de los pacientes tratados por espasticidad en el periodo 1990 y 2015.	86
Tabla 3.	Comorbilidad asociada y tratamiento oral con baclofeno previos al implante en los pacientes tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.	87
Tabla 4.	Datos relacionados con el test de baclofeno y el implante de la bomba de los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	88
Tabla 5.	Evolución de las dosis en $\mu\text{g}/\text{día}$ de baclofeno, en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015, durante los primeros 21 años de tratamiento.	91
Tabla 6.	Necesidad de reemplazo en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	92
Tabla 7.	Distribución de las puntuaciones de la escala de Ashworth modificada tanto en el periodo pre- como postimplante, en los pacientes tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.	94
Tabla 8.	Distribución de las puntuaciones de la escala de espasmos de Penn tanto en el periodo pre- como postimplante, en los pacientes tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.	95
Tabla 9.	Evolución del porcentaje percibido de mejoría global en los pacientes tratados de espasticidad entre los años 1990 y 2015.	97
Tabla 10.	Descripción de las complicaciones técnicas relacionadas con el implante de una bomba para la infusión intratecal de baclofeno en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y el 2015, y número de complicaciones por paciente.	98
Tabla 11.	Descripción de los exítus en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	100
Tabla 12.	Diferencias entre edad y sexo entre los pacientes con espasticidad con lesión medular y lesión encefálica tratados entre 1990 y 2015.	101
Tabla 13.	Comparación de la evolución de las medias, medianas y desviaciones típicas de las dosis en $\mu\text{g}/\text{d}$ por año a lo largo de los primeros 20 años de implante de los pacientes con lesión medular frente a encefálica tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.	102
Tabla 14.	Comparación de los incrementos de las dosis en $\mu\text{g}/\text{d}$ por año a lo largo de los primeros 20 años de implante de los pacientes con lesión medular frente a lesión encefálica tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.	103
Tabla 15.	Comparación de la puntuación de la escala de Ashworth modificada (E.A.M.) entre los pacientes con lesión medular versus lesión encefálica tratados entre 1990 y 2015.	105
Tabla 16.	Comparación de la puntuación de la escala de espasmos de Penn de los pacientes con lesión medular versus lesión encefálica tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	106
Tabla 17.	Comparación de la puntuación del porcentaje percibido de mejoría global de los pacientes con lesión medular versus lesión encefálica tratados por espasticidad entre 1990 y 2015.	107

Tabla 18.	Necesidad de reemplazos de bomba de pacientes tratados de espasticidad por lesión medular frente a los que padecían una lesión cerebral entre 1990 y 2015.	107
Tabla 19.	Complicaciones quirúrgicas de los pacientes tratados de espasticidad por lesión medular frente a los que padecían una lesión cerebral entre 1990 y 2015.	108
Tabla 20.	Comparación de los incrementos de las dosis en $\mu\text{g/d}$ por año a lo largo de los primeros 20 años de implante de los pacientes con plejía frente a los que padecían paresia, tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.	108
Tabla 21.	Comparación de la puntuación de la escala de Ashworth modificada de los pacientes tratados de espasticidad con clínica de plejía con respecto a aquellos con clínica de paresia entre 1990 y 2015.	109
Tabla 22.	Comparación de la puntuación de la escala de espasmos de Penn en los pacientes tratados de espasticidad entre 1995 y 2015 según la severidad de la clínica.	110
Tabla 23.	Porcentaje de mejoría global según la severidad del déficit entre los pacientes tratados de espasticidad entre el año 1990 y 2015.	111
Tabla 24.	Necesidad de reemplazos de bomba en función de la severidad del déficit en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	111
Tabla 25.	Complicaciones en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015, en función de la severidad del déficit.	111
Tabla 26.	Comparación de los incrementos de las dosis en función de si la causa de la lesión fue traumática o no.	112
Tabla 27.	Comparación de la puntuación de la escala de Ashworth modificada de los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015 según la causa.	113
Tabla 28.	Comparación de la puntuación de la escala de espasmos de Penn en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015 en relación a la causa.	114
Tabla 29.	Comparación de la puntuación del porcentaje percibido de mejoría global según la causa de la lesión en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	115
Tabla 30.	Necesidad de reemplazo en función de la causa en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y el 2015.	115
Tabla 31.	Complicaciones en función de si la causa en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	115
Tabla 32.	Datos demográficos más categorías diagnósticas en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	116
Tabla 33.	Diagnósticos y asignación de los mismos a una categoría diagnóstica de los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	117
Tabla 34.	Clínica y comorbilidad en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	118
Tabla 35.	Tratamiento recibido previamente por los pacientes con dolor crónico tratados entre 1990 y 2015	120
Tabla 36.	Test intratecal de fármacos para la selección preimplante de los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	123
Tabla 37.	Evolución de las dosis de morfina y del E.V.A., en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	125
Tabla 38.	Necesidad de reemplazos y causas de los mismos, en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	127

Tabla 39.	Descripción de las complicaciones y del número de complicaciones por caso, en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	129
Tabla 40.	Exitus en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	130
Tabla 41.	Descripción de la puntuación del E.V.A. de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	132
Tabla 42.	Descripción de los incrementos (o decrementos) de las dosis medias anuales en $\mu\text{g}/\text{día}$ de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	133
Tabla 43.	Descripción de las necesidades de opiáceos sistémicos de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	134
Tabla 44.	Necesidad de reemplazo de bomba de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	134
Tabla 45.	Complicaciones quirúrgicas de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	134
Tabla 46.	Evolución del EVA en los pacientes con dolor mixto y neuropático, tratados entre 1990 y 2015.	136
Tabla 47.	Evolución del EVA en los pacientes con dolor mixto y nociceptivo, tratados entre 1990 y 2015.	136
Tabla 48.	Evolución del EVA en los pacientes con dolor neuropático y nociceptivo, tratados entre 1990 y 2015.	137
Tabla 49.	Evolución de las dosis medias anuales en $\mu\text{g}/\text{día}$ en los pacientes con dolor mixto y neuropático tratados entre 1990 y 2015.	138
Tabla 50.	Evolución de las dosis media en $\mu\text{g}/\text{día}$ de morfina en los pacientes tratados de dolor mixto y nociceptivo entre 1990 y 2015.	139
Tabla 51.	Evolución de las dosis media en $\mu\text{g}/\text{día}$ de morfina en los pacientes tratados de dolor neuropático y nociceptivo entre 1990 y 2015.	140
Tabla 52.	Necesidad de opiáceos sistémicos antes y después del implante según el tipo de dolor, en los pacientes tratados entre 1990 y 2015.	141
Tabla 53.	Necesidad de reemplazo de bomba según el tipo de dolor en los pacientes tratados entre 1990 y 2015.	141
Tabla 54.	Complicaciones quirúrgicas en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015 según el tipo de dolor.	141
Tabla 55.	Evolución de la puntuación del E.V.A. entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.	142
Tabla 56.	Evolución del incremento o decremento de las dosis medias anuales entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.	143
Tabla 57.	Evolución de las necesidades de opiáceos sistémicos antes o después al implantes, entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.	144

Tabla 58.	Necesidad de reemplazo entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.	144
Tabla 59.	Complicaciones quirúrgicas entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.	145
Tabla 60.	Complicaciones en los pacientes con dolor crónico y antiagregados tratados entre 1990 y 2015 frente al resto de casos.	145
Tabla 61.	Complicaciones en los pacientes con dolor crónico y anticoagulados tratados entre 1990 y 2015 frente al resto de casos.	145

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Representación esquemática de una granulación aracnoidea dentro del seno longitudinal superior	6
Figura 2.	Representaciones anatómicas esquemáticas de las diferentes vías de reabsorción del L.C.R.	7
Figura 3.	Diferenciación a través de microscopía electrónica y su representación esquemática entre un capilar normal y otro cerebral.	9
Figura 4.	Representación esquemática de un sistema de infusión externo.	12
Figura 5.	Representación esquemática de un sistema de infusión externo.	13
Figura 6.	Representación esquemática del funcionamiento de una bomba de flujo continuo por presión de gas.	16
Figura 7.	Características de la bombas Synchromed EL® y Synchromed II de Medtronic.	19
Figura 8.	Bomba Prometra®.	20
Figura 9.	Bomba MedStream™	20
Figura 10.	Representación de una escala visual analógica.	35
Figura 11.	Representación de las escalas de Melzack y Keele.	36
Figura 12.	Versión española del Mc Gill Pain Questionnaire.	37
Figura 13.	Escala de Ashworth versus Escala de Ashworth Modificada (E.A.M.)	78
Figura 14.	Escala de frecuencia de espasmos de Penn.	79
Figura 15.	E.V.A. que se le presenta al paciente, quien tiene que marcar la intensidad del dolor en la línea con una X	78
Figura 16.	Distribución según el tipo de programación de la bomba para la infusión intratecal de baclofeno, de los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	90
Figura 17	Representación gráfica de la diferencia entre los índices de confianza con respecto a la media de las edades de los lesionados medulares frente a los pacientes con lesión encefálica en los casos tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	101
Figura 18.	Representación gráfica de las dosis medias de tratamiento de los pacientes con lesión medular frente a los pacientes con lesión encefálica tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.	103
Figura 19.	Distribución del tipo de programación de la bomba de los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.	122

INTRODUCCIÓN

1.1.-LA NEUROMODULACIÓN.

1.1.1.-CONCEPTO.

Según el *Diccionario de la Real Academia de la Lengua* en su última edición (23ª edición, publicada en octubre de 2014), **modulación** (del latín *modulatio*) es la “...acción y efecto de modular.”, y **modular**, consistiría en “...*modificar los factores que intervienen en un proceso para obtener distintos resultados*”. Si **neuro** significa “*nervio o sistema nervioso*”, **neuromodulación** en definitiva sería desde el punto de vista terapéutico, la acción o efecto de modificar la función del sistema nervioso de tal forma que produzcamos un efecto beneficioso sobre la evolución de una enfermedad determinada.

Según Robaina en el año 2008¹ es un concepto que intuitivamente engloba diferentes aspectos científicos y tecnológicos, por lo que puede definirse desde distintas ópticas. Así, comenzando por los aspectos biológicos, se define como aquel proceso químico, neuronal o de redes neuronales, que excita, inhibe o modula neuronas, redes neuronales adyacentes o remotas, para que estas últimas, emitan respuestas que se adapten de una mejor manera a las demandas ambientales de un determinado organismo para asegurar su supervivencia.

Desde un plano biotecnológico, se definiría como aquel campo de la ciencia, la medicina y la bioingeniería, que estudia las tecnologías implantables y no implantables, eléctricas o químicas, que se aplican con la intención de mejorar la calidad de vida de las personas que sufren trastornos neurológicos.

Desde el punto de vista de los aspectos clínicos, se han acuñado diferentes definiciones tales como: a) la ciencia que estudia cómo procedimientos eléctricos, químicos y mecánicos, pueden modular o cambiar el funcionamiento del sistema nervioso central y periférico; b) una forma de terapia en la que se activan señales neurofisiológicas con la finalidad de conseguir un efecto terapéutico mediante la modificación de la actividad del

sistema nervioso; c) la modificación con fines terapéuticos de la actividad del sistema nervioso central, periférico o autonómico, mediante la aplicación de estímulos eléctricos o farmacológicos, empleando sistemas implantables o no; d) la utilización de forma reversible de la estimulación eléctrica o química aplicada al sistema nervioso para manipular su actividad con la finalidad de tratar.

Por lo tanto, como se puede valorar, aunque no existe una única definición, todas las que se han mencionado, tendrían en común la necesidad de uso de una serie de tecnologías para la modificación terapéutica de la función del tejido nervioso con función específica, siempre sin causar lesión del mismo, con el fin de mejorar la evolución de una enfermedad con fines curativos o paliativos cuando otras terapias clásicas han fracasado.

1.1.2.- Anatomía de la estructura del Sistema Nervioso relacionada con la infusión intratecal.

1.1.2.1.-Anatomía de las meninges.

El sistema nervioso central, es muy delicado y tiene una consistencia gelatinosa cuando se observa en fresco, por lo que para garantizar no sólo su protección sino su buen funcionamiento, debe estar protegido por dos estructuras²⁻⁵. Las más externas y más rígidas, de origen óseo, conforman la cavidad craneana y el canal raquídeo², e inmediatamente en contacto, se encuentran las meninges, que de fuera a dentro serían:

1.- La duramadre, la más externa de las meninges, que está constituida si la miráramos al microscopio, por 80 láminas concéntricas de tejido conectivo de 5 µm de espesor cada una, a su vez formada por 8 a 12 subunidades, que están formadas fundamentalmente por fibras de colágeno, que no se entrecruzan entre sí, es decir, que son independientes y forman planos^{4,5}. Dichas fibras de colágeno, no tienen una única dirección, sino que pueden adoptar una dirección tanto oblicua, como longitudinal como transversal.

2.- Debajo de la duramadre visualizamos la aracnoides, formada superficialmente por la lámina aracnoidea, constituida por una capa de células unidas entre sí por uniones específicas de membrana, y sin colágeno en su matriz extracelular. Dicha capa es semipermeable y tiene un espesor entre 35 y 40 μm , y estaría unida con la siguiente capa más profunda, la piamadre, por una red de trabeculaciones, que forman unas estructuras tubulares que rodean a todas las estructuras tanto nerviosas como vasculares, llamadas fundas aracnoideas, de un espesor variado, entre 10 y 60 μm ^{4,5} (Figura 1).

3.-Por último, la piamadre está formada por un conjunto de células piales, y por un compartimento subpial con fibras de colágeno, sustancia amorfa, escasos macrófagos, algunas arterias y venas, por microscopia de barrido^{4,5}.

Entre las estructuras óseas y la duramadre, se encuentra un espacio virtual, el espacio epidural. Entre la duramadre y la aracnoides, estaría el espacio subdural y entre la lámina aracnoidea y la piamadre nos encontraríamos con el espacio subaracnoideo, por donde circula el líquido cefalorraquídeo²⁻⁵.

1.1.2.2.-El líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) y sus funciones.

El líquido cefalorraquídeo es un fluido acuoso que llena los ventrículos y baña la superficie interna del encéfalo. También rellena el espacio subaracnoideo y baña, por tanto, la superficie de médula y encéfalo. El volumen total en momento determinado del mismo es de 125 ml (unos 25 ml en los ventrículos y otros 100 en el espacio subaracnoideo)^{2,4,5}.

Desarrolla al menos tres funciones con respecto al S.N.C.:

1.- De soporte físico, estando las estructuras del S.N.C. flotando literalmente en él^{2,4,5}.

2.- Excretora y de regulación del entorno químico del S.N.C. (dado que este carece de sistema linfático)⁴.

3.- Constituiría un canal de comunicación química dentro del S.N.C. (más complejo de lo que se pensaba hasta no hace mucho), Así, los

productos neuroquímicos liberados por las neuronas en zonas próximas a los ventrículos, entran en parte en el L.C.R. y pueden ser captados por células especializadas que recubren otras áreas del sistema ventricular, teniendo una mejor distribución al tejido neural, ya que la mayor parte del sistema ventricular no presenta una barrera entre el compartimento del L.C.R. y el extracelular⁴.

Es secretado básicamente en los plexos coroideos de los ventrículos encefálicos (ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto), donde existe una barrera formada por el epitelio coroidal, que impide el transporte de materiales al L.C.R. desde el compartimento sanguíneo, formando una barrera análoga a la barrera hematoencefálica, la barrera hemato-cefalorraquídea. Otras fuentes extracoroidales de L.C.R., sería el tejido ependimario que rodea a los ventrículos entre otros. La producción total diaria de L.C.R., se ha calculado en torno a 500-700 ml^{2,4,5}.

Hay que decir que el plexo coroidal, también desarrolla una determinada función de reabsorción⁴.

El L.C.R. producido por los plexos coroideos de los ventrículos laterales, se mezcla con el producido por el tercer ventrículo y cuarto ventrículo, por las diferentes comunicaciones entre estas estructuras (forámenes Monro entre ventrículos laterales y tercer ventrículo y el acueducto de Silvio entre el tercer ventrículo y el cuarto) y sale del sistema ventricular al espacio subaracnoideo, a través de tres aberturas dispuestas en el techo del cuarto ventrículo: el agujero de Magendie, situado en la línea media y los dos agujeros de Luschka, situados en los márgenes laterales del cuarto ventrículo^{2,4,5}.

El espacio subaracnoideo aparece dilatado en determinados lugares llamados cisternas que es donde tiene lugar una mezcla del líquido cefalorraquídeo procedente de diferentes zonas del neuroeje^{2,4,5}. Así tenemos:

1.-Cisterna Interpeduncular, situada entre la base del pedúnculo, en la superficie del mesencéfalo ventral.

2.-Cisterna Cuadrigémina, dorsal a los colículos superiores e inferiores o cuerpos cuadrigéminos.

3.-Cisterna Pontina, ventral a la protuberancia.

4.-Cisterna Magna, entre la zona caudal del cerebelo y el bulbo.

En el espacio subaracnoideo además del L.C.R., y como ya se comentó previamente, discurren los principales vasos sanguíneos que irrigan el S.N.C., penetrando en el encéfalo junto con la piamadre, creándose un espacio perivascular entre la pia y los vasos relleno de L.C.R., denominados clásicamente como espacios de Virchow-Robin^{2,4,5}.

El L.C.R., pasa del espacio subaracnoideo a la sangre venosa a través de pequeñas válvulas unidireccionales, denominadas vellosidades aracnoideas, que constituyen evaginaciones microscópicas dentro de los senos duros y otras estructuras venosas. Así, el L.C.R. fluye a través de un sistema de vacuolas en las células aracnoideas de las vellosidades, como lo largo de una vía extracelular situada entre dichas células. En la convexidad superior de los hemisferios cerebrales, se encuentran presentes numerosos grupos de vellosidades aracnoideas, justamente en el seno longitudinal superior, donde forman en conjunto unas estructuras macroscópicas denominadas granulaciones aracnoideas^{2,4,5} (Figura 1).

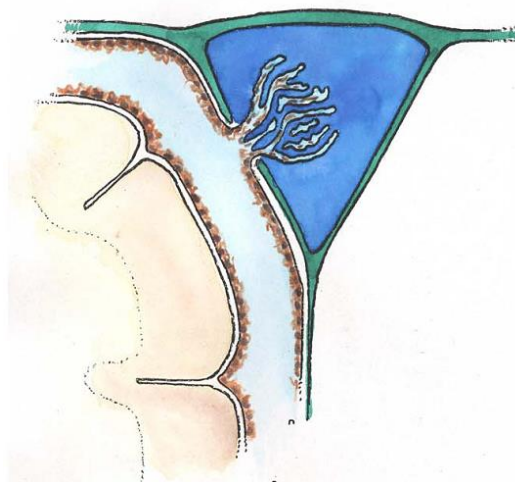


Figura 1.- Representación esquemática de una granulación aracnoidea dentro del seno longitudinal superior extraída de “Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid”, de L. Sakka et al. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2011) 128, 309-316.

Las vellosidades aracnoideas se encuentran también presentes en el lugar que los nervios espinales salen del saco dural espinal, dirigiendo el flujo de L.C.R. hacia las venas radicales. También sufre un proceso de reabsorción a nivel de la mucosa olfatoria y de los nervios intracraneales⁴ (Figura 2).

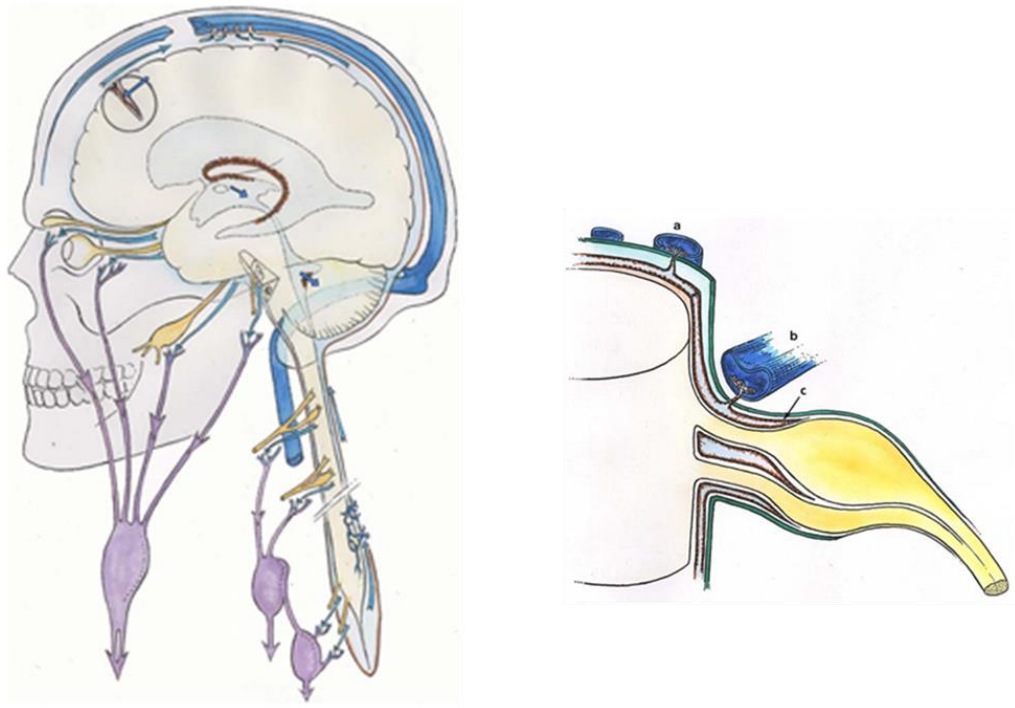


Figura 2.- Representaciones anatómicas esquemáticas de las diferentes vías de reabsorción del L.C.R. extraída de “Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid”, de L. Sakka et al. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2011) 128, 309-316.

1.1.2.3.- La barrera hematoencefálica.

El entorno interno de la mayor parte del S.N.C., está protegido frente a los agentes neuroactivos en circulación en la sangre por la barrera hematoencefálica, formada por una serie de especializaciones del endotelio capilar del S.N.C. y las prolongaciones en contacto con dichos capilares de las células gliales^{2,6,7}. Dichas especializaciones son:

- 1.- La existencia de un sellado intercelular del endotelio por medio exclusivamente de uniones estrechas (tight junctions), que son de mayor complejidad que en el resto de los epitelios y que impiden cualquier comunicación directa entre los espacios intravascular y extracelular cerebral.

Las uniones estrechas constituyen unas interdigitaciones entre 'relieves' y 'surcos' de las membranas de células endoteliales adyacentes, que incrementan la resistencia eléctrica intercelular y además, permiten diferenciar funcionalmente las membranas luminal y abluminal de las CE, que contendrían diferentes mecanismos de transporte específicos para cada molécula y ofrecerían diferente permeabilidad⁷ (Figura 3).

2.- La ausencia de fenestraciones en las CE, excepto en los vasos de las áreas cerebrales sin BHE. Estas fenestraciones son unas estructuras celulares a modo de "perforaciones" o discontinuidades citoplasmáticas recubiertas de membrana, con una estructura de diafragma que regula qué moléculas pueden atravesar directamente la célula, sobre la base de su tamaño y polaridad⁷ Figura 3.

3.- La carencia de vesículas de endocitosis intraendoteliales, en comparación con el elevado número de vesículas observable en el endotelio de otros órganos. Mediante dichas vesículas, la mayoría de las células internalizan moléculas solubles a partir de una invaginación de la membrana celular, en la denominada endocitosis en fase fluida. En el endotelio con BHE, esta vía de comunicación directa transcelular entre los espacios IV y extracelular también está muy limitada, y predomina la endocitosis mediada por receptores. Sin embargo, recientemente, sí se ha identificado una vía transcelular para las proteínas de mayor peso molecular⁷ (Figura 3).

4.- El elevado número relativo de mitocondrias por célula endotelial, que indica una actividad metabólica superior a la de otros endotelios, probablemente relacionada con el mayor número y actividad de los sistemas de transporte activo transmembrana⁷ (Figura 3).

5.- La existencia de una lámina basal simple, y no doble como la de los capilares fenestrados, que rellena el estrecho espacio pericapilar entre el endotelio y los pies gliales. En las arteriolas, esta lámina basal se hace doble cuando cubre la membrana de los pericitos, las células periarteriolas que presentan propiedades contráctiles similares a las de las células musculares lisas⁷ (Figura 3).

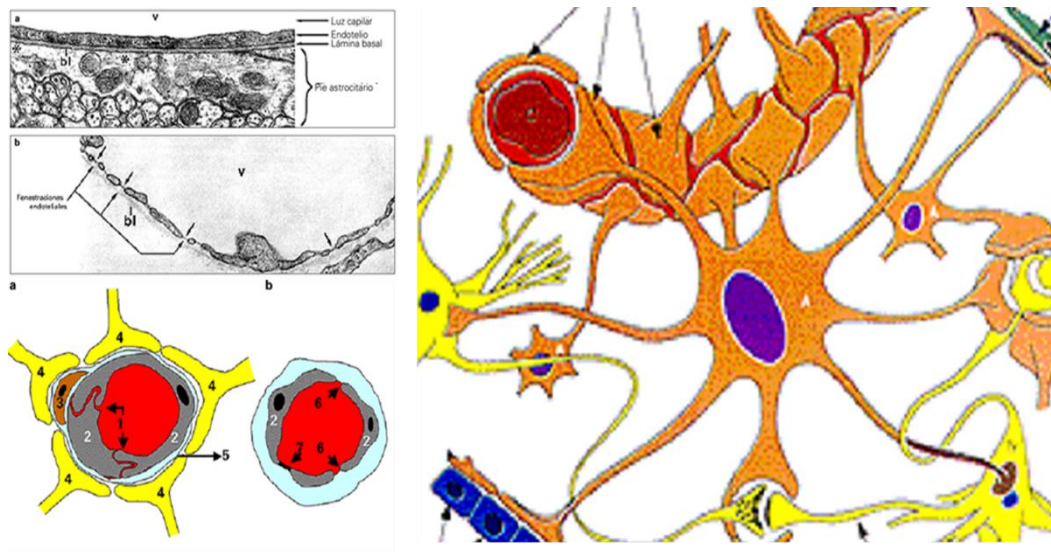


Figura 3.- Diferenciación a través de microscopía electrónica y su representación esquemática entre un capilar normal y otro cerebral, con las diferentes especializaciones en estos últimos que implican la existencia de la barrera hematoencefálica. Obtenida de ilustraciones de "J.M. Pascual-Garvi et al. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. Revista de Neurología 2004; 38 (6): 565-581".

1.1.3.-CLASIFICACIÓN Y CONCEPTO DE NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA:

Las terapias neuromoduladoras se pueden agrupar en:

1.-No invasivas o no quirúrgicas, dentro de las que encontraríamos, el uso de terapias físicas como^{1,8,9}.

a.-La estimulación eléctrica o bien sobre el sistema nervioso periférico, en el caso del T.E.N.S (del inglés estimulación eléctrica transcutánea) y del P.E.N.S. (estimulación eléctrica percutánea). O bien sobre el sistema nervioso central como sería el caso la estimulación transcraneal con corriente directa.

b.-El uso de campos magnéticos, en el caso de la estimulación magnética transcraneal.

2.-Invasivas o quirúrgicas, que como ya definía Robaina también en el año 2008 ²³, “...sería el uso aquellas técnicas intervencionistas que alteran la transmisión de las señales neuronales mediante equipos implantables tanto eléctricos como químicos, con la finalidad de excitar, inhibir o modular la actividad de neuronas o redes neuronales para conseguir efectos terapéuticos...”. Dentro de esta definición se sugieren dos tipos de sistemas:

A.-Aquellos que implican la existencia de un generador de corriente eléctrica multiprogramable, o neuroestimulador¹, conectados a unos contactos distribuidos dentro de electrodos o sábanas eléctricas capaces de transmitir dicha corriente con una frecuencia, amplitud y voltaje predeterminada y con posibilidad de modificación extrínseca (a través de telemetría), a estructuras del sistema nervioso, que puede ser periférico, como en el caso, de sistemas para la estimulación de nervios periféricos, como central, que se podría dividir en:

a.- Estimulación medular, mediante sistemas de estimulación epidural de cordones posteriores¹.

b.- Estimulación de estructuras encefálicas ²⁵:

1.-Corticales, con la implantación de electrodos planos o sábanas multipolares a nivel epidural o subdural.

2.-Profundas, conocidas genéricamente, como técnicas de estimulación cerebral profunda (en inglés, D.B.S.(deep brain stimulation)), que precisan del implante de electrodos dentro o en las inmediaciones de estructuras profundas como núcleos de la base (pálido, subtálamo...), núcleos del tálamo, etc..., previamente mediante ayuda de técnicas estereotácticas con marco, y actualmente también mediante sistemas de neuronavegación sin marco¹.

B.- Aquellos que implican, la implantación de un sistema interno^{1,8-10}, para la infusión de fármacos al espacio epidural¹⁰, subaracnoideo intraventricular, a través de catéteres. Existen distintas formas para poder llevar a cabo la administración intraespinal de fármacos de una forma continuada en el tratamiento del dolor crónico. Los podemos clasificar, de una forma muy general¹⁰ en:

1. Sistemas externos, consistentes en catéteres simples implantados percutáneamente al espacio epidural o subaracnoideo con tunelización subcutánea a posteriori o no de los mismos¹⁰. La principal complicación de estos sistemas externos es la gran posibilidad de que en el punto de salida del catéter a la piel se desarrolle una infección local con el peligro de que la misma involucre al espacio epidural o subaracnoideo, produciendo abscesos epidurales, meningitis, procesos estos capaces de producir graves secuelas en forma de déficits neurológicos por compromiso medular y/o radicular asociado, e incluso un determinado riesgo de mortalidad. Para poder minimizar este hecho se deben extremar las medidas de asepsia durante la colocación del catéter y durante todo el tiempo que permanezca implantado. Está más indicado para la infusión de fármacos por vía epidural más que por vía intratecal dada la mayor probabilidad de este tipo de complicaciones, aconsejándose sólo esta última vía y en casos excepcionales, en pacientes en situación terminal.

La forma más sencilla para evitar que se produzca esta complicación es llevar a cabo la tunelización subcutánea del catéter^{11,12} con salida a piel del mismo a una distancia variable del punto de inserción ya que por un lado se reduce la posibilidad de desplazamiento del mismo por la manipulación del personal y/o maniobras bruscas no controlables del paciente, y por el otro lado, al ampliar la distancia de salida a piel con la zona de inserción a nivel raquídeo, se reducen las probabilidades de que cualquier microorganismo llegue a este último por mayor longitud de catéter no expuesto al exterior. Y aunque esta maniobra quirúrgica, es aconsejable en todas las situaciones, es siempre necesaria cuando precisemos un tratamiento con una duración superior a los 7 días¹⁰.

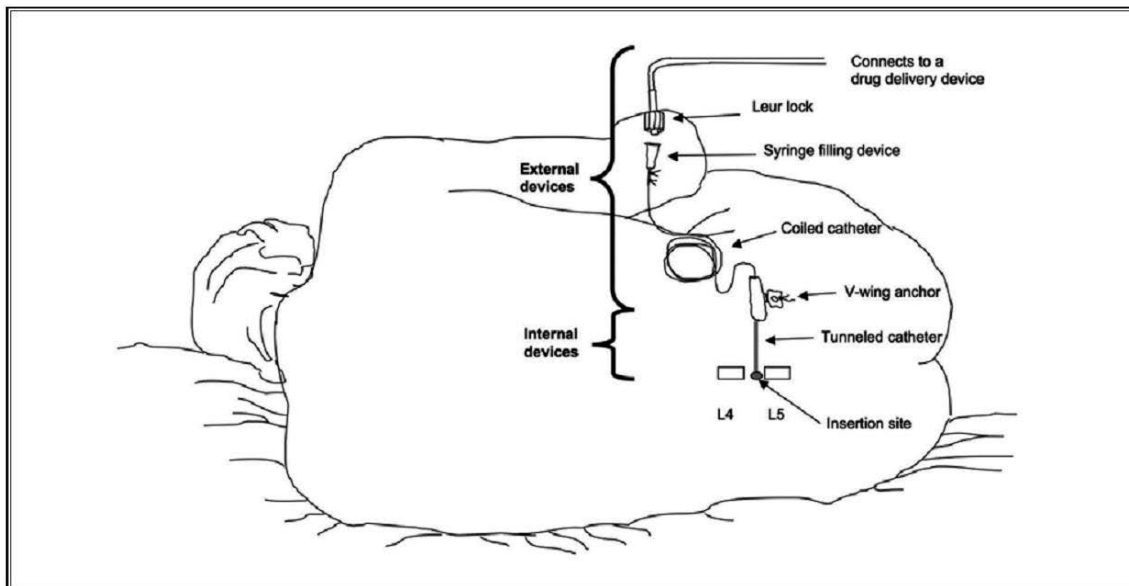


Figura 4.- Representación esquemática de un sistema de infusión externa. Sacado de “Denise Wilkes, MD et al. Intrathecal Catheter-Syringe Adaptor for Short-Term Intrathecal Analgesia with an Externalized Pump: A Case Report. Pain Physician 2010; 13:151-156”.

2. Sistemas parcialmente externos, en este tipo de sistemas el catéter espinal se tuneliza subcutáneamente hasta la pared anterior de la cavidad abdominal donde se conecta a un reservorio colocado subcutáneamente¹⁰. A dicho reservorio se accede percutáneamente mediante una aguja especial en ángulo recto, a través de la cual podemos realizar administraciones repetidas de fármacos o lo que se hace generalmente, que es conectarlo a un sistema de infusión externo.

Estos sistemas presentan un menor índice de infecciones frente a los sistemas externos, como demostraron De Jong y Kanssen en 1994, además de una mayor libertad de movimientos y comodidad para el paciente y por último un menor porcentaje de malfunción por desplazamiento del catéter¹¹ (Figura 5)

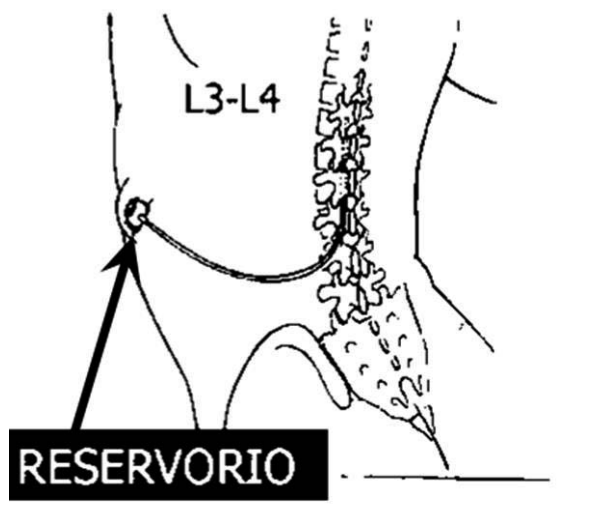


Figura 5.- Representación esquemática de un sistema de infusión externo.

3. Sistemas totalmente implantables (o bombas implantables para la infusión intratecal de fármacos) son aquéllos en los cuales, tanto el catéter como el sistema de infusión, se encuentran totalmente implantados^{1,9,10,13}. Presentan una serie de ventajas sobre el resto de los sistemas de infusión como: menor probabilidad de infección y una mejor calidad de vida del paciente que no se encuentra en la necesidad de permanecer conectado de una forma más o menos continua a una máquina¹⁰.

Como inconvenientes más importantes van a ser su alto coste y la necesidad de una intervención quirúrgica de mayor entidad de la que es necesaria para colocar un reservorio subcutáneo, precisando de una selección muy rigurosa de los pacientes¹⁰. Reservando estas técnicas para aquellos pacientes que presentan una expectativa de vida superior a los seis meses¹⁰ fecha a partir de los cuales parecen ser costoefectivos¹⁴.

Todos estos sistemas, independientemente del modelo se suelen implantar en la cavidad abdominal anterior y se conectan a un catéter colocado en el espacio intratecal y posteriormente tunelizado hasta la pared abdominal anterior^{9,10}. En todos ellos se utiliza el mismo sistema de acceso para rellenar una vez implantados; a través de la inyección percutánea del septo del depósito de medicación que existe en todos ellos, el tiempo entre los rellenados sucesivos va a depender de una serie de factores, de los cuales los más

importantes son: el volumen de medicación que pueden infundir en veinticuatro horas y la capacidad del depósito para la medicación del sistema¹⁰. Como característica común presentan un acceso directo al espacio intratecal que permite tanto la administración de dosis suplementarias de medicación (bolo), como la inyección de contraste radiológico en casos de dudas sobre la posición adecuada del catéter^{9,10}.

1.1.3.1.-Clasificación y descripción de los diferentes modelos de bombas implantables para la infusión intratecal de fármacos.

El primer sistema de infusión de morfina totalmente implantado se utilizó en el año 1981 en un paciente con dolor crónico oncológico que no respondía al tratamiento con opioides orales a altas dosis, al cual se le implantó un sistema de flujo continuo modelo Infusaid®¹⁰. Desde entonces, se han introducido en el mercado una serie de modelos de bombas cada vez más eficientes que se pueden dividir básicamente en dos tipos^{9,10}:

- 1.-Bombas para la infusión intratecal de fármacos de flujo fijo.
- 2.-Bombas para la infusión intratecal de fármacos multiprogramables.

Las bombas de flujo fijo, se pueden dividir en dos grupos según sea su mecanismo de infusión^{9,10}:

- 1.-Sistemas de flujo continuo por presión de un gas.
- 2.-Sistemas de flujo continuo que funcionan por un sistema de impulsión libre de gas.

En todos los casos se tiene que tener en cuenta las siguientes premisas para seleccionar la opción más adecuada para el paciente¹⁰:

1. La posibilidad o no de programación del sistema.
2. La velocidad de infusión en veinticuatro horas
3. La capacidad de volumen del reservorio del sistema .
4. Para qué fármacos o mezcla de ellos ha sido aprobado el sistema.

5. Cuáles son las concentraciones de éstos que están autorizadas para no dañar los componentes del sistema.

Existen determinadas circunstancias en las que estos componentes pueden verse dañados¹⁰:

1.-En caso de una interacción química entre los distintos fármacos administrados, lo cual puede acabar dañando el reservorio dedicado a la medicación o a los otros mecanismos del sistema.

2.-O bien por una alteración de la solubilidad favorecida por la mezcla de varios fármacos entre sí o por alguna interacción de los fármacos con los componentes materiales del sistema. El uso de dosis con concentraciones muy alta con la idea de aumentar en intervalo entre rellenos, puede incrementar la posibilidad de una precipitación del fármaco dentro del reservorio de medicación.

1.1.3.2.-Bombas de infusión intratecal de flujo fijo.

1.-Sistemas de flujo continuo por presión de un gas.

Como ejemplo de bomba de flujo constante por propulsión de gas, es la Infusaid® (Infusaid, Inc, Nordwood, Mass, USA)^{9,10,15}, que fue el primer sistema implantable usado para el tratamiento del dolor en 1981. Tiene un reservorio metálico coarrugado, donde se almacena el fármaco, con un volumen máximo de 50 ml, que está rodeado de una cámara rellena de un gas propelente (el gas Freón) que transmite una presión continua a dicho reservorio. Está hecha de titanio y permite el relleno percutáneo a través de un acceso central del silicona.

Su inconveniente principal estriba en que al depender de la presión de este gas propelente, la velocidad de vaciado puede verse afectada por los principios que modifican la presión de cualquier gas⁹ (Figura 6) como:

a.- Los cambios de altitud, produciéndose hasta un 45% de incremento de flujo, (incluso en los vuelos comerciales presurizados).

b.- Y un aumento de la temperatura corporal por encima de los 37° C, y así, cada °C de incremento supone un aumento del flujo entre un 10 y un 13%. La hipotermia produce el efecto contrario.

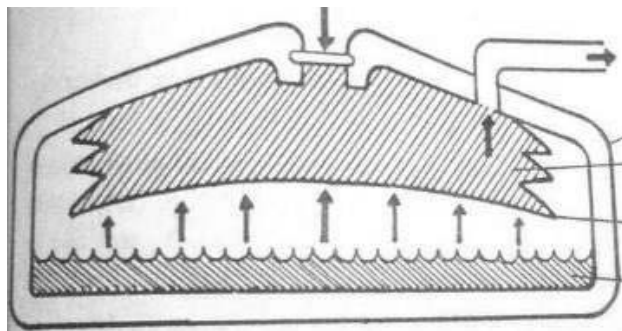


Figura 6.- Representación esquemática del funcionamiento de una bomba de flujo continuo por presión de gas.

2.-Sistemas de flujo continuo que funciona por un sistema de impulsión libre de gas.

Como ejemplo, de este sistema tenemos la AccuRx® (Advanced Neuromodulation Systems)¹⁰, que hasta el momento, es el único sistema de infusión de flujo continuo que funciona por un sistema libre de gas. Así, su mecanismo de impulsión está formado por un diafragma polimérico que cumple la doble función de fuente de presión y de pared trasera del sistema, de forma que permite la administración de fármacos a espacio intratecal con más precisión, pues no se presentan variaciones secundarias ni a los cambios de presión ni de temperatura que puede tener cualquier gas, garantizando el funcionamiento uniforme y constante del sistema. Se presenta con una gama muy amplia de flujos en veinticuatro horas; variando entre 0,4 ml /día hasta los 3,2 ml/día¹⁰.

1.1.3.3.-Bombas de infusión intratecal de flujo multiprogramable.

La casa Medtronic comercializó en 1984, la primera bomba para la infusión intratecal de fármacos multiprogramable, sistema SynchroMed EL® (Synchromed Infusión System (Medtronic INC)), posteriormente modificó este modelo incrementando el volumen posible de fármacos del reservorio sin

incrementar el perfil del mismo, lanzando en el año 2004 el modelo SynchroMed II®^{23,48}.

Presenta una serie de características generales: son sistemas totalmente implantables; se programan externamente mediante un sistema informático con capacidad para realizar telemetría; tiene diferentes modalidades de infundir los fármacos; tiene una gran precisión en la liberación de la dosis de fármaco previamente programada; presenta un amplio margen en los flujos que infunde; y es posible la reprogramación sin necesidad de cambiar la medicación^{9,10}.

El que sean programables va a permitir la utilización de una gran variedad de alternativas de infusión, dentro las mismas están: un sistema de infusión continua, una de infusión continua compleja (que permite la posibilidad de incrementar y disminuir el flujo a lo largo del día), una infusión mediante la aplicación de bolos simples y una alternativa de infusión consistente en la administración de bolos intermitentes^{9,10}.

Existe la ventaja de bajos flujos que estas bombas programables pueden infundir; es posible la administración de flujos comprendidos entre un máximo de 21,6 ml/día y un mínimo de 0,002 ml/día¹¹.

Funciona con una batería de litio con una vida media de 3-5 años, una vez agotada la batería es necesario reemplazarlo. Los sucesivos rellenados se hacen mediante una punción percutánea a través del septum central que tiene. Éste puede soportar hasta 500 punciones sin presentar problemas¹⁰. Aunque el número de punciones que puede soportar es menor que el de los otros sistemas de infusión; este hecho se compensa por el tiempo que se tarda en realizar los sucesivos rellenados del sistema, este tiempo puede llegar hasta los 60 días¹¹ y va a depender del flujo/día de medicación que administramos. En la actualidad estos sistemas están aprobados para ser utilizados con tres fármacos: morfina, baclofeno y ziconotida.

Por lo tanto y en resumen, presentan fundamentalmente las siguientes ventajas:

a.-La posibilidad de administrar dosis del fármaco previamente programadas.

b.-La presencia de múltiples programas de infusión.

c.-La posibilidad de variar parámetros como el flujo diario de la medicación de una forma no invasiva mediante la realización de una telemetría externa.

d.-La posibilidad de administrar los fármacos tanto por vía epidural como por vía intratecal.

e.-Una disminución realmente importante del riesgo de infección debido, sobre todo, a la menor manipulación que se hace sobre ellos, al prolongarse entre otras, el tiempo entre rellenos.

También presenta una serie de inconvenientes, de los cuales los más importantes son:

a.-Su alto coste, que hace necesaria la selección rigurosa de los posibles candidatos, siendo costo-efectivas a partir de los seis meses del implante^{10,14}.

b.-El que su vida media está limitada en el tiempo por la duración de la batería de litio.

c.-La necesidad de disponer de un sistema informático con capacidad de realizar telemetría externamente, llamado más sencillamente programador externo.

Recientemente Medtronic ha añadido otro dispositivo externo diferente al programador, denominado gestor de terapia personal (myPTM ®)¹⁶, que el paciente puede utilizar para activar la bomba para dar un bolo extra, además de la infusión continua, permitiendo en teoría la personalización del control del dolor y la espasticidad, al cubrir las variaciones de la intensidad de los síntomas. Dicho dispositivo permite al médico programar la dosis del bolo, el tiempo de duración del mismo, y el número total de bolos extras que puede recibir por día cada paciente. Para que exista una consciencia por parte del paciente de su activación, existe una señal tanto audible como visual que indica

la activación con éxito de un bolo. Su uso parece ser positivo según algunos estudios¹⁶ (Figura 7).



Figura 7.- Características de las bombas SynchroMed EL® y SynchroMed II de Medtronic, con posibilidad de programación telemétrica mediante programador externo, añadiéndose en la actualidad myPTM, un gestor personalizado de dosificación para el uso del paciente.

En 2012, la Food and Drug Administration aprobó dos nuevas bombas multiprogramables: Prometra® (Figura 8) y MedStream™ (Figura 9)¹⁶.

La bomba Prometra® tiene un sistema de depósito de metal, pero en lugar de una bomba peristáltica, tiene una bomba de válvula cerrada. La administración de fármacos se consigue mediante una serie de válvulas: una válvula de entrada y una válvula de salida. La presión positiva desde el

depósito empuja el fármaco a través de la válvula de entrada abierta a una cámara de dosificación. A continuación, la válvula de entrada se cierra y la válvula de salida se abre para la infusión de la droga. El fabricante clasifica éste, como un sistema de dosificación de precisión, debido a que los cambios de presión y temperatura ambientales no producen tantas fluctuaciones en la dosificación del fármaco como con las bombas peristálticas.



Figura 8.- Bomba Prometra®

La bomba MedStream™ de Codman también tiene un sistema de depósito de fuelle metálico. Posee un actuador cerámico entre otros componentes, que controla el suministro de los fármacos, con la ventaja de que no existen engranajes, motores o piezas giratorias que se estropeen, minimizando la posibilidad de riesgo de fallo mecánico de la misma¹⁶.



Figura 9.- Bomba MedStream™

1.1.3.4.-Descripción de la selección del paciente y de la técnica quirúrgica para el implante de bombas de infusión intratecal de fármacos.

Lo primero que hay que hacer es una selección adecuada del paciente desde el punto de vista clínico, eligiendo sólo aquellos casos que no hayan respondido otros tratamientos más conservadores y cuya esperanza de vida se estime a priori superior a los seis meses^{1,8-10,13}. También es preciso conocer la existencia de enfermedades intercurrentes que puedan hacer fracasar la técnica como son: la anemia aplásica, infección sistémica, alergias conocidas a metales o materiales de silicona o a los medicamentos que se van a infundir. El implante está totalmente contraindicada en caso de abuso activo de drogas por parte del paciente, por el alto riesgo existente de contraer enfermedades sistémicas y/o si presenta alteraciones psiquiátricas mayores^{9,17}. En el caso de la morfina, la respuesta previa al uso de opioides sistémicos indicará si el paciente puede ser un candidato para esta técnica.

Es fundamental que el paciente comprenda perfectamente el proceso, sus ventajas e inconvenientes.

Tras la selección clínica del caso, se debe realizar un test de eficacia del fármaco^{9,10,13,16,18,19} (morfina, baclofeno, ziconotida, etc), para la que existen entre otras posibilidades:

a.-La infusión mediante bolos intratecales a través de punciones lumbares de repetición cada 24 a 48 horas, con valoración de la respuesta clínica y la aparición de efectos secundarios.

b.-La implantación de un catéter subaracnoideo, conectado a un sistema externo de infusión, y aunque en teoría, sería esta la forma más fisiológica, en realidad existen muchos problemas para conseguir una infusión estable, existiendo un incremento del índice de infecciones y una limitación de la actividad del paciente durante el proceso, lo que dificulta la evaluación final.

En la actualidad no existe un consenso sobre cual de las dos formas es la más adecuada, y siempre existen defensores y detractores de cada una de ellas⁹.

Por último, pasado el proceso de selección tanto clínica como de test de eficacia intratecal del fármaco, se procede al implante de la bomba en quirófano^{9,10,16,19}, con medidas rigurosas de asepsia, y con ayuda de una anestesia general o local (esta última con una buena sedación) dependiendo de las características de cada caso. Es conveniente realizar profilaxis según el protocolo de infecciones del hospital, administrando el antibiótico 30 minutos mínimo antes del implante y si hace falta a lo largo del procedimiento^{9,16}.

La técnica de implante es básicamente la misma para todos los tipos de bombas^{9,10}. El paciente se coloca en decúbito lateral con el flanco donde se implantará la bomba. De esta manera se tienen acceso a la región lumbar y abdominal. Esta misma posición se adoptará en caso de revisiones del catéter o de la bomba una vez implantados los mismos si existen problemas con la infusión o se va a proceder al reemplazo de la bomba o alguno de los catéteres⁹.

La anestesia durante el implante estará condicionada por una serie de factores entre los que destacan los antecedentes clínicos, la edad, alteraciones físicas y las preferencias del cirujano y del paciente⁹. En general una anestesia local de la zona de punción, de la zona del implante de la bomba y del trayecto de los catéteres, suele ser suficiente. La administración de algún hipnótico y opiáceo en dosis bajas por vía intravenosa contribuye al confort del paciente a lo largo del procedimiento (Midazolam, Propofol, Fentanilo, Sufentanilo).

El catéter se implanta siempre en el espacio subaracnoideo mediante una punción lumbar con una aguja de Tuohy a nivel L3-L4^{9,10,16,20}. Una vez obtenido el L.C.R., el catéter primario se hace ascender bajo control de intensificador de imagen radiológico. Este aspecto de la técnica es muy importante puesto que evita la emigración caudal del catéter, así como los posibles bucles y acodamientos del mismo. En ocasiones, estos acodamientos, pueden originar dolor persistente por irritación radicular u obstrucción del flujo de L.C.R. a través del catéter⁹. El extremo distal del catéter se suele localizar a

nivel D12-L1, aunque en este punto no existe acuerdo, pudiéndose si se desea ascender algún nivel más. Solamente la cuarta parte de la medicación infundida a nivel lumbar puede alcanzar niveles cerebrales²⁰.

Una vez que se ha colocado la punta del catéter en el nivel deseado, se procede entonces a retirar el fiador metálico del interior del catéter y posteriormente se retira la aguja, y tras fijar el catéter a la fascia muscular, se tuneliza el mismo, hasta la altura de la cresta iliaca, donde se conecta subcutáneamente con el extremo distal del catéter secundario que viene de la bomba la cual se encuentra alojada en un bolsillo subcutáneo a nivel del flanco. Antes del implante, la bomba debe de vaciarse del líquido con el que viene relleno de fábrica y volver a rellenarse de la solución del fármaco libre de sustancias conservantes, con el que se pretende tratar al paciente. Posteriormente, una vez ya implantada la bomba subcutáneamente, se procederá a la programación de la misma mediante telemetría con un programador externo en el caso de las bombas multiprogramables.

El paciente debe permanecer ingresado un periodo mínimo comprendido entre 24-72 horas para descartar no sólo de complicaciones inmediatas, sino una adecuada infusión del fármaco^{9,20}.

1.1.3.5.-Complicaciones quirúrgicas más frecuentes descritas en la literatura.

Las complicaciones pueden presentarse como consecuencia del implante del catéter o de la bomba. No suelen ser muy frecuentes en los sistemas totalmente implantados^{9,10}.

Después del implante del catéter puede presentarse inmediatamente sangrado profuso⁹. Más tardíamente podrían existir cefalea, fístula de LCR, infección, malfunción del catéter y crisis vegetativas⁹.

Por lo tanto las complicaciones pueden ser:

El *sangrado* después de la punción o de la tunelización es frecuente, aunque no suele representar un problema serio. Sí podría serlo si el paciente

presenta previamente alteraciones no conocidas de la coagulación. El hematoma epidural es poco frecuente pero representa una complicación muy grave. Su incidencia se cifra en 1 caso por cada 220.000 procedimientos espinales. Puede deberse a la punción directa de una vena epidural y/o a una rotura o canalización de una vena epidural por el catéter. La clínica de esta complicación se presentará varias horas después del implante en forma de dolor lumbar intenso y progresivo, seguido de sensación de debilidad en los miembros inferiores, pudiendo evolucionar hacia un síndrome florido de compresión medular y/o de la cola de caballo en poco tiempo. El diagnóstico clínico debe confirmarse mediante una tomografía axial computarizada (T.A.C.) o una resonancia nuclear magnética (R.N.M.). La solución es claramente quirúrgica mediante la realización de una laminectomía descompresiva⁹.

Infección Subcutánea. Puede presentarse en el punto de punción lumbar, en el trayecto o en la zona del implante de la bomba. Esta complicación implica casi invariablemente la necesidad de explantar de todo el sistema. Es posible que si se autolimita la infección con el correspondiente tratamiento antibiótico, pudieran conservarse algunos de los elementos implantados. El estafilococo aureus suele ser el microorganismo más frecuentemente encontrado en los cultivos^{9,21}.

El *absceso epidural*, es una posibilidad a tener en cuenta aunque su presentación ha sido meramente anecdótica. El tratamiento sería exclusivamente quirúrgico⁹.

La meningitis bacteriana, es poco frecuente, aunque ante la más mínima sospecha de su existencia se debe explantar todo el sistema, identificarse el microorganismo causante e iniciar la correspondiente terapia antibiótica intravenosa específica.

La mayor parte de los problemas derivados de los sistemas totalmente implantados se presentan con los catéteres, afectando hasta un 34% de los pacientes⁹. Los más frecuentes son la emigración, anudamiento, rotura y oclusión^{9,16,22,23}.

El nuevo catéter Ascenda, lanzado por la casa Medtronic y aprobado por Food and Drug Administration en el año 2012, con un diseño más resistente, de difícil oclusión mecánica a pesar de los anudamientos y con un diseño de anclaje a la fascia más fuerte parece reducir estas complicaciones.

La formación de un granuloma de cuerpo extraño en la punta del catéter intratecal es una complicación poco frecuente, pero que debe tenerse en cuenta porque terminará por obstruirlo. En estas situaciones se produce un descenso progresivo en la eficacia del sistema. Una RNM podría poner de manifiesto la existencia del problema, obligando en algunos casos a la extirpación quirúrgica del catéter^{9,24}.

Las bombas multiprogramables de flujo variable, al tener una batería interna se agotan con el paso de los años, debiéndose reemplazar por una nueva cada 3 a 5 años. El sistema de catéteres puede en muchos casos, permanecer intacto.

La fiabilidad mecánica de las bombas multiprogramables actuales es muy elevada, hasta el punto que pueden descartarse fallos mecánicos casi por completo, aunque existen situaciones en las que se pueden producir fallos en la programación de la infusión y más raramente malfunción mecánica del motor, como cuando se realizan resonancias magnéticas de repetición²⁵. Son mucho más probables los fallos humanos durante la programación de la bomba.

1.2.-EL DOLOR.

1.2.1.-Concepto de dolor y clasificación del mismo.

Según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua en su 23 edición, y en su primera acepción, se definiría como “*Sensación molesta y afflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior.*”

En 1964, apareció la primera definición moderna al referirse al dolor como “una experiencia desagradable que se asocia primariamente a una lesión tisular o descrita como tal”. Más tarde, en 1994, el comité de Taxonomía de la International Association for the Study of the Pain (I.A.S.P.) lo define como “...una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con daño hístico real o potencial, descrita en términos de tal lesión y siempre es subjetiva”. En esta definición se establece en sí misma como una experiencia compleja que depende en gran medida del sujeto, y más específicamente de las influencias cognitivas, emocionales y educativas del mismo¹³.

Así, la definición moderna de dolor se comprende mejor por lo tanto si se considera la existencia de dos componentes:

1.-El nociceptivo o sensorial, que constituye la sensación dolorosa y es consecuencia de la transmisión de los estímulos lesivos por las vías nerviosas hasta la corteza cerebral.

2.-El afectivo o reactivo, que modela el llamado sufrimiento asociado al dolor, que puede variar en función de la causa, el momento y la experiencia del individuo, dado su dependencia de diferentes mecanismos psicológicos.

La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de ambos.

Aunque existen numerosos criterios de clasificación, los más utilizados se basan en el mecanismo neurofisiológico, en el aspecto temporal, en la intensidad, en la etiología y en la región afectada¹³.

Según el mecanismo neurofisiológico, el dolor puede ser clasificado como:

1.- *Dolor nociceptivo*: se origina por la estimulación de nociceptores periféricos, que traducen esta señal en impulsos electroquímicos que se transmiten al sistema nervioso central. A su vez se puede subclasificar en dolor somático: originado en la piel y en el aparato locomotor, se caracteriza por estar bien localizado y en dolor visceral: originado en las vísceras, se caracteriza por estar mal localizado y referido a zonas cutáneas a veces alejadas de la lesión.

2.- *Dolor neuropático*: se origina por una actividad neuronal anormal por lesión del sistema nervioso central o periférico. Es prolongado, severo, quemante, constante con paroxismos. Existen tres subgrupos de dolor neuropático: a) El generado periféricamente como las radiculopatías cervical o lumbar, las lesiones de los nervios espinales y las plexopatías braquial o lumbosacra, b) el generado centralmente que implica una lesión del sistema nervioso central (SNC) a nivel de la médula espinal o a un nivel superior, y c) el síndrome doloroso regional complejo (SDRC), denominado previamente distrofia simpática refleja o causalgia. Se caracteriza por alteración autonómica localizada en el área afectada, presentando el paciente cambios vasomotores, sudoración, edema y atrofia.

Según el aspecto temporal, se clasifica en agudo o crónico en función de la duración de los síntomas. Su mayor inconveniente es que la distinción entre ambas categorías es arbitraria, aunque se habla de dolor crónico cuando persiste más de tres meses. El criterio más importante para el diagnóstico es la relación del dolor crónico con aspectos cognitivos y conductuales. El dolor agudo supone una señal biológica muy importante de peligro y es necesario para la supervivencia y el mantenimiento de la integridad del organismo en un ambiente potencialmente hostil. Sin embargo, el dolor crónico produce una constelación de síntomas secundarios como la ansiedad o la depresión, y disminuye de forma significativa la calidad de vida. Este tipo de dolor ha dejado de tener un papel protector para el individuo y se convierte en una enfermedad

en sí misma con importantes repercusiones en todas las facetas del paciente (personal, familiar, social y laboral).

Según la intensidad, se debe medir en base a la información facilitada por el enfermo, para ello existen numerosas escalas tanto verbales como visuales, se utilizará la más adecuada para cada paciente. Las escalas más usadas son la numérica y la visual analógica. Se habla de dolor leve cuando el enfermo puntúa el dolor de 1 a 3 puntos sobre 10, moderado entre 4 a 6 y severo entre 7 y 10.

Según la causa, prestando atención al proceso o enfermedad que lo originó o con el que está relacionado, siendo menos útil que la clasificación desde el punto de vista neurofisiológico.

Según la región afectada, tendríamos una clasificación topográfica. Esta clasificación es estrictamente topográfica, es decir, la parte o región del cuerpo afectada (abdominal, torácica, cefálica, etc).

1.2.2.-Neuroanatomía y neurofisiología del dolor.

La neurona aferente de primer orden. Es la primera neurona que recoge el estímulo doloroso. Está situada en los ganglios espinales de la médula y en los ganglios sensitivos de los nervios craneales 5º, 7º, 9º y 10º. Del cuerpo celular sale un axón que se bifurca en uno periférico y otro central. El axón periférico viaja en el nervio periférico hacia la zona de inervación sensorial, dando lugar a las terminaciones nerviosas especializadas, los llamados nociceptores. Éstos son despolarizados por estímulos productores de lesión o amenaza de lesión. Los nociceptores son despolarizados (activados) por estímulos nocivos térmicos, mecánicos o químicos¹³. Tienen campos receptores relativamente pequeños. Algunos son activados por sólo un tipo de estímulo (p. ej., los mecanorreceptores de umbral alto), mientras que otros responden a más de un tipo (nociceptores polimodales). Cuando los nociceptores son estimulados se despolarizan en relación directa con la intensidad del estímulo y la frecuencia con la que se aplica. La despolarización se transmite pasivamente a lo largo de

la membrana del receptor y cuando alcanza un umbral en la unión del receptor con el axón al que está conectado, éste genera una despolarización del tipo todo o nada (potencial de acción transmembrana) que se propaga a lo largo de la membrana axónica.

La sensación provocada por la estimulación adecuada de los nociceptores cutáneos es de dolor punzante, ardiente o sordo. Los nociceptores musculares provocan un dolor más inespecífico, al igual que los situados en otros tejidos profundos, como articulaciones, tendones o periostio^{13,26}.

Los axones de los nervios periféricos se clasifican como fibras A, B y C. Las terminaciones distales de las fibras A y C son nociceptoras y por tanto transmiten estímulos dolorosos. Las fibras A son mielinizadas y se clasifican en cuatro subgrupos: α , β , γ y δ . Las fibras C no tienen vaina de mielina. La información nociceptiva recogida viaja hacia la médula espinal transmitida a lo largo de las fibras A δ y C a través de las raíces posteriores. Las fibras mielínicas A δ tienen entre 1 y 5 μm de diámetro y transmiten estímulos a una velocidad de conducción de 5 a 30 m/s, lo que conforma una vía rápida para la transmisión del dolor. Por otro lado, las fibras amielínicas C, poseen un diámetro entre 0.3 y 1.5 μm y desarrollan velocidades de conducción de 0.5 a 2 m/s, constituyendo una vía lenta para la transmisión de información^{13,26}.

Algunas fibras entran por las raíces anteriores de la médula espinal lo que explica que las rizotomías de las raíces dorsales no proporcionen alivio completo del dolor crónico²⁶.

Ambos tipos de fibras, proyectan a las neuronas localizadas en la Lámina I de Rexed del asta dorsal de médula, que constituye la clásica zona marginal, en donde se localizan neuronas piramidales, fusiformes y multipolares, cuyos axones van a constituir los tractos ascendentes espinotalámicos. Dichas neuronas se denominan neuronas de proyección tipo 3 o neuronas nociceptivas específicas de segundo orden. Las fibras tipo C, también emiten ramas colaterales a la sustancia gelatinosa de Rolando o Lamina II de Rexed, donde sinaptan con las interneuronas intralaminares,

también denominadas células centrales de Cajal, que envían eferencias a las lámina I, frenando el estímulo doloroso, y las neuronas interlaminares o células limitantes de Cajal, que sinaptan con neuronas de la misma lámina II de Rexed, y cuya función es potenciar el estímulo. Las fibras A δ , también dan colaterales, que sinaptan con las denominadas neuronas de rango dinámico amplio (del inglés wide dynamic range (W.D.R.)), o neuronas nociceptivas tipo 2, localizadas en las láminas IV, V y VI del asta dorsal, que también modulan el estímulo^{13,26}.

Vías nociceptivas ascendentes: La mayoría de los axones de las neuronas medulares de segundo orden cruzan la línea media por la comisura anterior y ascienden por el cuadrante anterolateral de la sustancia blanca de la médula, formando las vías nociceptivas ascendentes de las que se han identificado cinco tractos: el tracto espinotalámico anterior y lateral (T.E.T.A. y T.E.T.L.), el espinorreticular (T.E.R.), el espinomesencefálico (T.E.M.), el cervicotalámico (T.C.T.) y el de la columna dorsal postsináptico (T.C.D.P.S.). No todas las fibras cruzan la línea media, un pequeño porcentaje asciende por el mismo lado de la médula lo que explicaría el fracaso de las cordotomías anterolaterales en el control del dolor¹³.

Los axones de las segundas neuronas se proyectan en múltiples estructuras del tronco encefálico, por lo que pueden participar en varios componentes de la respuesta nociceptiva (sensorial, de alerta, autonómica, neuroendocrina y afectiva).

El tracto espinotalámico se caracteriza por una velocidad de propagación de impulsos de 8-40 m/s, localización espacial de estímulos poco precisa, gradación de la intensidad reducida, y mala capacidad para transmitir señales que se repitan o varíen con rapidez¹³.

Las neuronas nociceptivas de segundo orden que reciben preferentemente sinapsis de fibras nociceptivas A δ envían sus axones a constituir el fascículo neoespinotalámico, la mayoría de los cuales ascienden directamente hacia las neuronas del complejo ventrobasal del tálamo¹³.

Las neuronas nociceptivas tipo C, forman el denominado tracto paleoespinal del dolor, y proyectan axones a amplias zonas del tronco del encéfalo, como los núcleos de la formación reticular, región tectal del mesencéfalo y sustancia gris periacueductal. A partir de estos núcleos troncoencefálicos, múltiples neuronas de axón corto, transmiten la información en sentido ascendente hacia los núcleos intralaminares y ventrolaterales del tálamo, conformando el tracto reticulotalámico y también otras proyecciones hacia el hipotálamo, pudiendo comprender, que estos estímulos induzcan cambios cardiovasculares y ventilatorios, variaciones en la secreción hormonal y percepción de sufrimiento, lo que sugiere que las señales del dolor causan cambios homeostáticos y compartimentales, incluso antes de que alcancen la corteza cerebral^{13,26}.

Las neuronas del complejo ventrobasal del tálamo están implicadas en discriminar si un estímulo es mecánico o térmico, es inocuo o no, y la localización del lugar de procedencia del estímulo.

Las neuronas de los núcleos intralaminares y ventrolaterales del tálamo, participan en la discriminación de la intensidad y en la percepción del grado de sufrimiento causado.

Áreas corticales nociceptivas.

Las neuronas talámicas proyectan hacia la corteza somatosensorial primaria (S1), localizada en la circunvolución postcentral y que se extiende hasta la profundidad del surco central y secundaria (S2), que se localiza en el opérculo parietal. También proyectan axones a la corteza insular posterior y la corteza cingulada anterior (áreas 24 y 25 de Brodman)¹³.

Las áreas 1 y 3 A de la corteza somatosensorial primaria (S1) son las responsables de analizar e integrar la información dolorosa, y están organizadas de forma somatotópica. Así, son las encargadas de establecer si un estímulo es inocuo o no, identificar la zona corporal estimulada y analizar la intensidad del estímulo.

La S2, también presenta una organización somatotópica, aunque menos precisa, y es la encargada de detectar la lateralidad del estímulo (hemicuerpo derecho o izquierdo), de diferenciar las diferentes calidades del dolor (quemante, punzante, opresivo, etc)¹³.

Tanto S1 como S2, poseen conexiones con la corteza motora primaria, participando en el control cortical de los reflejos motores desencadenados por los estímulos dolorosos. También se proyectan hacia la corteza parietal posterior, implicada en la integración sensorial polimodal (tacto, propiocepción, visión), que determina el proceso de atención y de orientación hacia estímulos potencialmente lesivos¹³.

La corteza insular posterior, participa de la experiencia subjetiva del dolor y en discriminar entre estímulos térmicos, inocuos o lesivos. Está conectada anatómicamente con la corteza insular anterior, y ésta, a su vez, con la corteza orbitofrontal, que posee importantes conexiones con la amígdala, un centro de convergencia entre los sistemas sensoriales y el sistema límbico, y en la que los estímulos intero y exteroceptivos son evaluados de acuerdo con su relevancia^{13,27}.

La corteza cingulada anterior ^{44,54,55}, está implicada en el componente afectivo y emocional del dolor. Mantiene conexiones con:

1.-La corteza prefrontal implicada en funciones ejecutivas y de memoria de trabajo, pero también en modular el dolor y evitar el sufrimiento prolongado.

2.-La corteza orbitofrontal que desarrolla un papel esencial en la percepción afectiva del dolor.

3.-La amígdala, que envía proyecciones al núcleo accumbens del estriado ventral, que constituye un circuito subcortical indispensable para iniciar los comportamientos motivados, en este caso, por estímulos lesivos^{13,27}.

En definitiva, es en las estructuras subcorticales y corticales del encéfalo donde se origina la percepción consciente del dolor, actividades

subconscientes y respuestas neuromoduladoras efectoras (motoras), endocrinas y emocionales, iniciadas consciente o inconscientemente^{13,26,27}.

Vías descendentes.

Tienen como función básica, la modulación de la transmisión ascendente de la información nociceptiva. Así el primer filtro modulador, ocurriría a nivel del tálamo, en especial a nivel del núcleo reticular del mismo, formado por una banda de neuronas GABAérgicas, y que recibe conexiones corticotálámicas y talámicocorticales glutamatérgicas, y a su vez conectan a las neuronas del resto de los núcleos talámicos, especialmente a los núcleos interlaminares, ventrobasales y basolaterales, ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la transmisión de la información dolorosa¹³.

El segundo filtro modulador se produce a nivel de la sustancia gris periacueductal^{13,28}, que recibe aferencias por un lado de todas las áreas corticales del dolor, y por otro del hipotálamo y de la amígdala, además de colaterales de los tractos espinotalámicos y reticulotalámicos. Dichas conexiones están mediadas por péptidos opioides endógenos, que interaccionan con receptores opioides μ de las dendritas de las neuronas de la sustancia gris periacueductal^{13,29,30}, que a su vez proyectan conexiones con el núcleo magnocelular del rafe, locus coeruleus y el núcleo parabraquial y también al asta dorsal de la médula espinal, haciendo sinapsis con las neuronas intralaminares, las neuronas de tipo 2 y 3 y las aferencias primarias nociceptivas. También proyectan hacia el hipotálamo y al tálamo medial, ejerciendo sobre todas estas estructuras un efecto inhibitorio.

El tercer filtro lo formarán las neuronas del núcleo del tracto solitario, localizado en la parte dorsal del bulbo raquídeo, y las neuronas del núcleo parabraquial, en el zona dorsolateral del puente, que también proyectan axones descendentes al asta dorsal de la médula³¹. Son fundamentalmente glutamatérgicas y activan a las neuronas intralaminares GABAérgicas de la lámina II, ejerciendo un efecto analgésico¹³. La mayoría de las neuronas nociceptivas del núcleo del tracto solitario se proyectan al núcleo parabraquial,

mientras que la de este lo hacen a hipotálamo, amígdala, estría terminalis y sustancia gris periacueductal. Por sus conexiones límbicas, estos núcleos están relacionados con las emociones aversivas hacia el dolor (ansiedad, miedo), así como a cambios homeostáticos asociados al dolor (variaciones de la frecuencia cardíaca, ventilación, sudoración).

Todos estos datos anatómicos y neurofisiológicos apoyaría la teoría de la puerta de entrada, formulada en 1965 en un artículo de la revista Science, por P.D. Wall y R. Melzack¹³, en la que se propone como concepto novedoso, el de la modulación espinal y supraespinal de los estímulos dolorosos. A la que se ha añadido la teoría de la neuromatriz propuesta a posteriori por R. Melzack, en la que defiende la existencia de una red de circuitos neuronales en el encéfalo para recibir los estímulos nociceptivos sensoriales, asentada básicamente en el sistema límbico y conectada con múltiples áreas encefálicas, todo para explicar la aparición de dolores clínicos sin estímulos sensoriales específicos.

1.2.3.-Herramientas para la medida del dolor.

El dolor por lo tanto es un hecho personal, encerrado en el concreto e irrepetible interior del hombre. Para comprobar la intensidad del dolor de otro sería necesario convertirse en ese otro¹³. Todo esto hace difícil medirlo y cuantificarlo, y obliga a recurrir a diversas técnicas para su evaluación^{13,32}, incluyendo métodos verbales, conductuales y fisiológicos, para poder a posteriori tener una aproximación terapéutica apropiada.

1.2.3.1-Técnicas de evaluación mediante cuestionarios clínicos.

Son aquellas aplicadas durante la anamnesis, existiendo un número importante de ellas, que pueden ser divididas en:

1.-*Escalas unidimensionales*, que valoran un componente específico del dolor. Son de una fiabilidad aceptable y fácil de aplicar, aunque no contemplan la naturaleza multidisciplinaria del dolor, al informar sólo sobre una única dimensión (intensidad). Entre ellas, las más empleadas son:

a.-La Escala visual analógica (E.V.A.), en la que se solicita al paciente que sitúe la intensidad de su dolor en una línea de 10 cm, en la que en el extremo izquierdo se indica “no dolor” y en el derecho, “el peor dolor imaginable”.

El resultado se obtiene midiendo la distancia en cm desde el extremo izquierdo al punto señalado por el paciente. Un valor menor de 4 significa que el dolor es leve-moderado, de 4-6 es moderado-grave y si es mayor de 6 el dolor es muy intenso^{13,26,32} (Figura 10).



Figura 10.- Representación de una escala visual analógica,

Se emplea mucho por su fiabilidad, precisión y rápida aplicación, tanto en el ámbito clínico, como en investigación. En este último ámbito, tiene la ventaja de que puede emplearse un análisis estadístico paramétrico. Puede repetirse durante la evolución del proceso doloroso con la valoración de la respuesta al tratamiento y la comparación de diferentes tratamientos.

b.-La Escala verbal numérica, que es una simplificación de la EVA, en la que se pide al paciente que seleccione un número entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (dolor máximo). La escala verbal numérica (E.V.N.) puede ser escrita o hablada, y cumplimentada por el paciente o el médico. Es más aplicable en ancianos, aunque tiene menos fiabilidad que la EVA. A pesar de ello, tiene una buena correlación con la EVA, con una incidencia menor de no respondedores (un 2 frente a un 11%). En algunos casos puede ser más útil emplear el rango

de 0-100. Hay que tener en cuenta que se trata de una escala categórica y, por tanto, para su análisis estadístico se emplearán pruebas no paramétricas³².

Escala verbal descriptiva El paciente selecciona el adjetivo, denominado descriptor, que mejor se ajusta al dolor que presenta. Son más sencillas de realizar que las anteriores y emplean menos tiempo, aunque tienen una fiabilidad menor. Su principal inconveniente es la variabilidad interpersonal. Algunas de ellas gradúan numéricamente el dolor según la respuesta del paciente, como la escala de Keele³² (Figura 11)

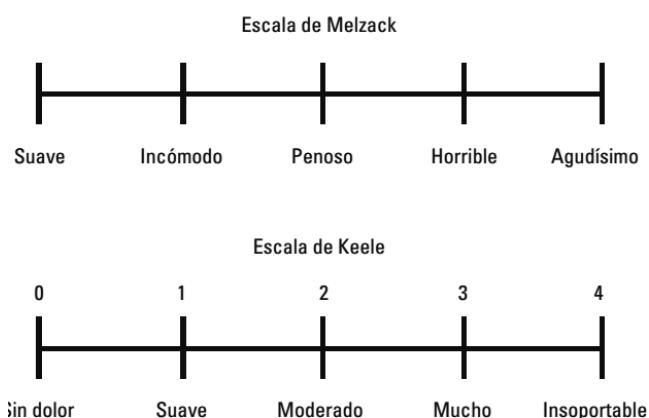


Figura 11.- Representación de las escalas de Melzack y Keele.

2.-Métodos multidimensionales, que son escalas psicométricas desarrolladas para evaluar distintos componentes del dolor, que aportan más información que los unidimensionales, y son especialmente útiles en el ámbito clínico en situaciones de cronicidad, o cuando se pretende una evaluación precisa en el contexto de un estudio clínico^{13,32}.

Entre ellos, el más conocido es el McGill Pain Questionnaire (MPQ), que ha demostrado ser reproducible entre personas de diferentes culturas, razas, educación y nivel socioeconómico, por lo que se ha utilizado ampliamente en muchos países. Hay varias versiones del M.P.Q. traducidas al español, de las cuales la MPQ-SV (McGill Pain Questionnaire, Spanish Version, en sus siglas en inglés (Figura 12)) es la que tiene mejores propiedades psicométricas, al valorar las dimensiones sensorial, emocional y evaluativa. Además de una

puntuación de cada categoría, se obtiene una valoración global de intensidad. El principal inconveniente es el tiempo necesario para elaborarlo, lo que dificulta su uso sistemático en la consulta^{13,32}.

Otros métodos multidimensionales, como el test de Latineen (que evalúa la intensidad, la frecuencia, el consumo de analgésicos, la incapacidad y el sueño) o el test de Nottingham (que valora el dolor, la energía, la movilidad física, el sueño, la reacción emocional y el aislamiento social) se emplean poco.

Mc Gill Pain Questionnaire, Versión Española (MPQ-SV)			
Categoría sensitiva	Incisión	Sensibilidad táctil	Categoría emocional
<i>Temporal I</i>	1. Como si cortara	1. Como si rozara	<i>Tensión emocional</i>
1. A golpes	2. Como una cuchillada	2. Como un hormigueo	1. Fastidioso
2. Continuo		3. Como si arañara	2. Preocupante
		4. Como si raspara	3. Angustiante
		5. Como un escozor	4. Exasperante
		6. Como un picor	5. Que amarga la vida
<i>Temporal II</i>	Constricción		
1. Periódico	1. Como un pellizco		
2. Repetitivo	2. Como si apretara		
3. Insistente	3. Como agarrotado		
4. Interminable	4. Opresivo		
	5. Como si exprimiera		
		Consistencia/matidez	Signos vegetativos
		1. Pesadez	1. Nauseante
<i>Localización I</i>	Tracción	Miscelánea sensorial I	Miedo
1. Impreciso	1. Tirantez	1. Como hinchado	1. Que asusta
2. Bien delimitado	2. Como un tirón	2. Como un peso	2. Terrible
3. Extenso	3. Como si estirara	3. Como un flato	3. Aterrador
	4. Como si arrancara	4. Como espasmos	
	5. Como si desgarrara		
<i>Localización II</i>	Térmicos I	Miscelánea sensorial II	Categoría evaluativa
1. Repartido (en una zona)	1. Calor	1. Como latidos	1. Débil
2. Propagado (a otras partes)	2. Como si quemara	2. Concentrado	2. Soportable
	3. Abrasador	3. Como si pasara la corriente	3. Intenso
Punción	4. Como hierro candente	4. Calambrazos	4. Terriblemente intenso
1. Como un pinchazo			
2. Como agujas			
3. Como un clavo			
4. Punzante	Térmicos II	Miscelánea sensorial III	
5. Perforante	1. Frialidad	1. Seco	
	2. Helado	2. Martillazos	
		3. Agudo	
		4. Como si fuera a explotar	

Figura 12.- Versión española del Mc Gill Pain Questionnaire.

1.2.3.2.-Técnicas de evaluación mediante pruebas fisiológicas.

La evaluación fisiológica del dolor puede realizarse mediante un amplio número de respuestas de este origen. Son útiles como complemento a los métodos de evaluación clínica, pero no deben emplearse como única fuente de información para la cuantificación del dolor¹³.

Entre estas pruebas se pueden incluir:

1.-La termografía, que es un método diagnóstico que contribuye a la evaluación y monitorización del enfermo con dolor crónico, ofreciendo un

“mapa térmico” del mismo, en el que se pueden observar anomalías en la emisión térmica radiante de la superficie del cuerpo, demostrando su utilidad en diferentes síndromes dolorosos (dolor neuropático, síndrome miofasciales, patología articular).

Por ejemplo, en la fase aguda del dolor neuropático se observa un área de hipertermia en la metámera o territorio del nervio, y en la fase crónica, un área de hipotermia¹³.

2.-Estudios electrofisiológicos, que son un conjunto de técnicas que estudian alteraciones de la vía somatoestésica, bien como afectación de la vía sensorial o asociado a la vía motora, sobre todo cuando el problema está en el sistema nervioso periférico, destacando que no existe una correlación entre las lesiones objetivas y la sintomatología subjetiva dolorosa. Dentro de estas técnicas tenemos:

a.-El electromiograma (E.M.G.), es un método diagnóstico que permite la valoración de la integridad de las células del asta anterior de la médula, los nervios periféricos, los músculos y algunas vías reflejas espinales.

b.-Las potenciales evocados, en los que se estudia la respuesta del sistema nervioso central a estímulos sensitivos externos, pudiendo:

1.-Demostrar anomalías del sistema sensitivo cuando los síntomas clínicos son ambiguos.

2.-Obtener pruebas de lesiones clínicamente ocultas, cuando la historia y la exploración clínica son normales

3.-Contribuir a delimitar la distribución anatómica de una lesión del sistema nervioso.

4.-Permitir la monitorización de la evolución de la enfermedad.

En el caso del dolor, los más empleados son los potenciales evocados somatosensoriales.

1.2.3.3.-Técnicas de evaluación mediante técnicas de imagen.

Dentro de estas han adquirido especial relevancia para el estudio del dolor, las técnicas de imagen funcional¹³, que están permitiendo configurar y definir la representación cerebral del dolor, haciendo más inteligible los mecanismos implicados en el procesamiento cortical y subcortical del mismo, haciendo posible el complejo espectro de la experiencia que este implica, desde el producido por un estímulo físico, hasta aquel que carece de un estímulo externo, pudiendo configurar y definir la representación encefálica del mismo.

Dentro de este grupo de pruebas diagnósticas, nos encontramos con:

a.-Tomografía por emisión de positrones.

Es una exploración que requiere la administración previa de un trazador marcado con un radioisótopo emisor de positrones, que según sus características fisicoquímicas se distribuirá por determinados tejidos y órganos. Los cambios locales del flujo sanguíneo cerebral reflejan las variaciones de la actividad neuronal detectada.

b.- Resonancia magnética funcional.

Que detecta los cambios en la oxigenación sanguínea de la sangre arterial y venosa comparándolo con el tejido adyacente, midiendo indirectamente los cambios locales de flujo cerebral que se producen con la activación neuronal, constituyendo una técnica no invasiva.

c.-Tomografía computerizada por emisión de fotones.

Requiere como en el P.E.T. la administración sistémica previa de un trazador marcado con un radioisótopo. Tiene una baja resolución espacial y elimina lentamente el trazador, lo que impide la repetición de estudios de activación neuronal en una misma sesión.

d.- La magnetoencefalografía.

Detecta la actividad neuronal a partir de los campos magnéticos generados natural y espontáneamente por las neuronas activas del cerebro.

1.2.3.4.-Importancia del dolor crónico resistente al tratamiento médico por vía sistémica. Epidemiología e importancia clínica, social y económica.

En un estudio de prevalencia en cinco países europeos publicado por P.C. Langley en el año 2011³³, informa que 49,7 millones de europeos han padecido dolor en el mes previo al estudio, de los que 11,2 millones padecían un dolor severo. Diariamente, un 8,85% de la población europea padece dolor, de los que un 3,47% es un dolor severo. Asevera, que las pérdidas económicas relacionadas con este hecho, pueden ser demostradas mediante deterioro de los índices de calidad de vida, pérdida de horas de trabajo o del mismo empleo, y sobreuso de los servicios públicos de salud. Y uno de los hallazgos más importante es que del grupo pacientes con dolor severo, sólo un 47,97%, es decir, sólo la mitad estaban satisfechos con la pauta terapéutica recibida.

1.2.4.-Papel de la infusión intratecal de fármacos en el tratamiento del dolor.

1.2.4.1.-Breve historia de la infusión intratecal de fármacos para el tratamiento del dolor.

Desde la formulación en 1965 de la " Teoría de la puerta de entrada de Melzack y Wall " ¹³, y el aislamiento y descripción de los receptores opiáceos el tejido nervioso en 1970 por Goldstein¹⁰, y su posterior aislamiento en encéfalo y en la médula, no pasó mucho tiempo hasta que en 1976, Yaks y Rudy demostraron el efecto analgésico de la morfina por vía espinal en experimentación con ratas¹⁰. Así, basándose en estos estudios, Wang et al, en

1979, usaron por primera vez morfina intratecal para control del dolor oncológico en un grupo de pacientes afectos de cáncer de vejiga, con excelentes resultados, demostrando que con pequeñas dosis de esta por esta vía, el efecto analgésico era muy superior¹⁰.

El término “analgesia medular selectiva” fue sugerido por Cousins et al, también en 1979, con objeto de destacar la diferencia existente entre la analgesia obtenida mediante un bloqueo con anestésicos locales y el conseguido mediante la administración de morfina por vía espinal¹⁰.

A partir de la realización de estos estudios se inició un periodo, que se puede denominar de crecimiento exponencial respecto a la administración espinal de opioides para la obtención de analgesia en pacientes con cuadros dolorosos refractarios a otros tipos de tratamientos más convencionales. Numerosas publicaciones han servido, durante estos últimos años, para dar a conocer tanto las indicaciones, como las complicaciones y los resultados generados por la administración espinal de opioides. Publicaciones de diversos autores, como Coombs, Krames, Auld, Onofrio, Cousins, Morgan y Madrid en la década de los años 80, demuestran los efectos favorables del tratamiento opioide espinal fundamentalmente en pacientes con dolor de origen oncológico, trabajos refrendados en la actualidad por multitud de autores también en pacientes con dolor crónico de etiología no oncológica.

La aparición de modificaciones en las técnicas, como el uso los nuevos sistemas implantables, siendo el primero de estos sistemas, la bomba de flujo fijo Infusaid® (Infusaid, Inc, Nordwood, Mass, USA) en 1981 por Onofrio BM et al³⁴, en un paciente oncológico. Posteriormente la introducción al mercado de modelos de flujo variable multiprogramables telemétricamente a mediados de los 80, con la SynchroMed® (Medtronic, Inc; Minneapolis, USA), han contribuido a mejorar los resultados, a pesar de que el coste se ha elevado por el grado de sofisticación de los nuevos elementos y equipos, refrendados en la actualidad por multitud de autores también en pacientes con dolor crónico de etiología no oncológica.

1.2.4.2.-Indicaciones y contraindicaciones de la neuromodulación quirúrgica mediante fármacos del dolor.

El paciente ideal es aquel que haya tenido una buena respuesta a los opiáceos por vía sistémica, cifrándose ésta en una disminución de la intensidad del dolor por lo menos el 50% del valor inicial, pero que ha presentado efectos adversos intolerables por esta ruta^{9,19}. Pero las premisas fundamentales básicas para aplicar esta técnica son que todos los tratamientos previos deben haber fallado y que los pacientes comprendan perfectamente la técnica, sus ventajas e inconvenientes^{9,10,16,19,20}.

Estaría contraindicado en todos aquellos casos en que exista una enfermedad intercurrente que haga fracasar la técnica como: la anemia aplásica, infección sistémica, alergias conocidas a metales o materiales de silicona o a los medicamentos que se van a infundir. Estando completamente contraindicada en los pacientes con de abuso activo de drogas dado el alto riesgo existente de contraer enfermedades sistémicas¹⁷, y ante la coexistencia de enfermedad psiquiátrica mayor⁹.

1.2.4.3.-Fármacos usados por vía intratecal para el tratamiento del dolor crónico.

1.2.4.3.1.- La morfina y su farmacología. Efectos positivos y secundarios de su uso por vía intratecal. Experiencia del uso.

La morfina, el fármaco más usado para el control del dolor crónico por vía intratecal subaracnoidea, es el alcaloide más importante obtenido de las semillas de la adormidera o planta del opio, *Papaver somniferum*. Siendo el prototipo de los agonistas opiáceos y se sigue extrayendo del opio debido a la dificultad que tiene su síntesis química³.

Posee un peso molecular relativamente alto, de 285, un pH de 4.78, una pKa de 8.9 y un coeficiente de partición de 0.7, parámetros estos que la hacen más bien hidrosoluble, y que atraviese mal las membranas biológicas (entre otras la barrera hematoencefálica), y un fármaco muy adecuado para su infusión por la vía intratecal²⁰.

En cuanto a su distribución por esta vía, se ha hablado desde los primeros tiempos, de un gradiente de distribución rostrocaudal en el L.C.R., calculándose que a la cisterna magna en un paciente con infusión crónica, sólo llega el 25% de lo infundido²⁰. Su metabolización y distribución en los tejidos por esta vía también parece decrecer desde el punto de entrada al espacio subaracnoideo hasta niveles superiores, según se ha comprobado tanto en modelos animales como en medidas metabólicas indirectas en humanos, comprobándose, la no existencia de cambios químicos en el L.C.R., que sugieran un proceso inflamatorio asociado a la presencia de un objeto extraño como el catéter en el espacio subaracnoideo o una reacción inmunológica local relacionada con la morfina.

Es un potente agonista de los receptores opiáceos μ , que están distribuidos a lo largo del neuroeje³¹. A nivel medular se encuentran en las láminas I y II de Rexed. Los receptores opiáceos incluyen los μ (mu), κ (kappa), y δ (delta), todos ellos acoplados a los receptores para la proteína G y actuando como moduladores, tanto positivos como negativos de la transmisión sináptica que tiene lugar a través de estas proteínas. Los sistemas opioides-proteína C incluyen el AMP-cíclico y el fosfolipasa-3C-inositol-1,4,5-trifosfato. Los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia se debe a los cambios en la percepción del dolor a nivel espinal que ocasionan al unirse a los receptores μ_2 , δ y κ , y a un nivel más elevado, a los receptores μ_1 y κ_3 . La morfina, al igual que otros opiáceos no muestra un efecto "techo" analgésico³.

Los opioides también actúan como moduladores de los sistemas endocrino e inmunológico. Así, inhiben la liberación de vasopresina,

somatostatina, insulina y glucagón, todo ello debido al bloqueo de los neurotransmisores GABA y acetilcolina.

Desde el punto de vista clínico, la estimulación de los receptores μ produce entre otros analgesia, euforia, depresión circulatoria, disminución del peristaltismo, miosis y dependencia.

En el caso de la morfina, los efectos secundarios pueden presentarse de forma aguda o crónica^{9,35}. En el caso de la infusión intratecal de morfina, los efectos secundarios de presentación aguda a destacan el prurito, náuseas y vómitos (hasta un 30% en la infusión aguda no existiendo una estadística clara en la infusión crónica), retención urinaria (entre el 42 y el 80% en la infusión aguda y sólo un 3% en la crónica) y depresión respiratoria. Entre los segundos destacan por orden de frecuencia de presentación el estreñimiento (hasta el 30%), somnolencia, trastornos cognitivos, sudoración profusa, ganancia o pérdida de peso, disminución de la libido (en hombres puede llegar al 96%), amenorrea, retención de líquidos con edemas de miembros inferiores (entre el 3 y el 16%), en relación muchos de estos síntomas con alteraciones a nivel hipofisario como el hipogonadismo hipogonadotrófico, que debe ser siempre tenido en cuenta en el seguimiento después del implante^{35,36}.

Otros efectos secundarios pero menos frecuentes serían la tendencia a padecer infecciones y a la recurrencias de las mismas (ya que como ya se comentó tiene un efecto inmunomodulador), disfunciones oculares, vértigo, disfunciones termorreguladoras, hiperalgesia^{9,35}.

Con respecto a la evidencia clínica hasta no hace más allá de dos años, esta era aparentemente buena, pero estaba basada en estudios de series de casos no aleatorizados lo que hacía complicado obtener una respuesta adecuada sobre el beneficio real de la morfina por esta vía³⁷⁻⁴⁰, hasta que en el año 2013 J. H. Raphael⁴¹ ha hecho un primer intento de estudio aleatorizado doble ciego, no consiguiendo los objetivos propuestos en el estudio debido a limitaciones relacionada con la muestra.

El problema que siempre se plantea en esta terapia, entre otros, es la escalación de dosis a largo plazo, existiendo incluso la necesidad de creación de algoritmos predictivos para pronosticarla, como el intento realizado por R. Duarte et al en el año 2012⁴².

1.2.4.3.2.- La ziconotida y su farmacología. Efectos positivos y secundarios descritos de su uso por vía intratecal. Experiencia del uso.

La Ziconotida se trata de un análogo sintético de un conopéptido, presente en el veneno de un caracol marino piscívoro, el *Conus magnus*, y cuya capacidad como analgésico empleado en dolor crónico grave, es la capacidad como bloqueante reversible, selectivo y de alta afinidad sobre los canales de calcio de tipo N sensibles al voltaje (C.C.N.)⁴³, que se encuentran mayoritariamente situados sobre los nervios aferentes nociceptivos que utilizan principalmente sustancia P como mediador en las láminas I y II del asta dorsal de la médula, y que regulan la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica en vías neuronales implicadas en el procesamiento medular del dolor.

Tras la administración intratecal, su efecto analgésico máximo se alcanza al cabo de algunas horas, aunque una pequeña población de pacientes puede tardar hasta más de 24 horas en obtener el efecto máximo.

Parece ser eficaz tanto en cuadros dolorosos de tipo nociceptivo como en aquellos de etiología neuropática, sin que se haya descrito hasta el momento el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico, que no se ve afectado por los analgésicos opiáceos, ni viceversa, obteniéndose efectos analgésicos con la administración conjunta con opiáceos, baclofeno o clonidina⁴³.

Sólo es eficaz en administración intratecal, dado que en la circulación sistémica es rápidamente degradada por las proteasas plasmáticas.

Su uso por vía intratecal fue aprobado en el 2004 por la Food and Drug Administration.

Presenta un perfil toxicológico complejo, ya que tanto la intensidad como la frecuencia están determinadas por la titulación, no aconsejándose que los incrementos de la dosis sea mayor de 2,4 µg/día y el intervalos lo de variación posológica recomendado es de al menos 48 horas, llegando en cualquier caso a un máximo de 21,6 µg/día.

Los efectos adversos más comúnmente descritos son de naturaleza neurológica: vértigo (45%), náuseas (35%), nistagmo (27%), confusión mental (25%), trastornos en el caminar (18%), dificultades de la memoria (13%), visión borrosa (14%), cefalea (13%), astenia (13%) y vómitos (13%).

Como en el caso de la morfina, no existen estudios randomizados aleatorizado y existe una tendencia a usar este fármaco en combinación con la morfina⁴⁴.

1.3.-LA ESPASTICIDAD.

1.3.1.-Definición.

La espasticidad es un trastorno del reflejo de estiramiento, que se manifiesta clínicamente como un aumento del tono muscular que se hace más evidente con los movimientos de estiramiento más rápidos. Es una consecuencia común de lesiones que dañan las motoneuronas superiores que causan el síndrome del mismo nombre. Así, en 1980, Lance publicó esta definición frecuentemente citada: *“la espasticidad es un trastorno motor caracterizado por un aumento dependiente de la velocidad de los reflejos tónicos de estiramiento (tono muscular), con reflejos osteotendinosos exagerados, que resulta de la hiperexcitabilidad de los mismos, siendo uno de los componentes del síndrome de la motoneurona superior”* ^{45,46}.

Se ha recomendado que, en el ámbito clínico, se pueda considerar la espasticidad como el conjunto de todos los síntomas positivos del síndrome de la motoneurona superior (hiperreflexia, espasmos, hipertonía, liberación de reflejos primitivos).

Por un lado, todo este cortejo clínico puede llegar a ser muy incapacitante y limitante. Aunque, en ciertas situaciones, este cuadro también incluye algunos aspectos beneficiosos para el paciente, dotando a los músculos del tono necesario para la bipedestación, las transferencias e incluso la marcha.

1.3.2.-Neuroanatomía de la espasticidad.

En sujetos sanos, se extienden los reflejos están mediados por las conexiones excitatorias entre las fibras aferentes la de los husos musculares y las α -motoneuronas. El estiramiento pasivo del músculo excita los husos

musculares, lo que lleva a la descarga de las fibras la intrahusales que estimulan a su vez las α -motoneuronas correspondientes, mediados por conexiones mono u oligosinápticas. Estas a su vez, envían un impulso eferente al músculo, haciendo que este se contraiga⁴⁶.

Registros de EMG de superficie en un sujeto normal en reposo muestran claramente que los estiramientos musculares pasivos, practicados en las velocidades utilizadas en la práctica clínica para evaluar el tono muscular, no producen ninguna contracción refleja del músculo estirado. Por ejemplo, la grabación de la EMG de los flexores del codo durante la extensión del codo impuesta, sin reflejo de estiramiento aparece en el bíceps cuando el desplazamiento pasiva se produce en las velocidades generalmente utilizados durante el examen clínico del tono muscular (60 -180 grados por segundo). Este sólo puede ser valorado en condiciones normales a velocidades de estiramiento de la articulación, por encima de 200 grados por segundo. Por lo tanto, el reflejo de estiramiento no es la causa del tono muscular en sujetos sanos, siendo debido en estos a factores biomecánicos⁴⁶.

En el caso de pacientes con espasticidad evaluados en reposo (totalmente relajado) esta se ha visto que se debe a un reflejo de estiramiento exagerada.

Dentro de la hipertonía, existen dos componentes, uno activo, que corresponde al incremento del reflejo de estiramiento de la espasticidad, y otro pasivo o no reflejo, que se debe a la fibrosis muscular relacionada con la reducción del número de sarcómeras y el aumento del tejido conectivo⁴⁶.

La opinión comúnmente aceptada, es que ese incremento del reflejo de estiramiento se debe a un procesamiento anormal en la médula espinal de una entrada normal a partir de los husillos, aunque también se ha sugerido que las fibras aferentes II intrafusales, que son dependiente de la longitud, podrían ser responsables de la contracción muscular en condiciones isométricas que se ven a menudo después de la fase dinámica del reflejo de estiramiento en los pacientes con espasticidad⁴⁶.

Por otro lado, los fenómenos de distonía espástica, secundarios a una contracción al unísono de grupos musculares agonistas y antagonistas alrededor de una articulación, no dependen de los reflejos espinales sino de fenómenos eferentes, debidos a pérdida de inhibición recíproca tras la orden voluntaria cortical. Es sensible al estiramiento muscular y longitud.

El reflejo de estiramiento muscular se vé modulado por una serie de eferencias supraespinales, Así, en 1946, Magoun y Rhines, en estudios animales, descubrieron un poderoso mecanismo inhibitorio en la formación reticular bulbar, en una zona inmediatamente dorsal a las pirámides, llamada formación reticular bulbar ventromedial, cuya estimulación puede suprimir cualquier tipo de actividad muscular, incluyendo la actividad reflejo de estiramiento, tanto en descerebración y en animales intactos. Estudios llevados a cabo con la aplicación local de la esticnina fueron los primeros en demostrar que dicha estructura recibe influencias facilitadoras de la corteza premotora⁴⁶. Mientras, que la destrucción de la corteza motora primaria o la interrupción de sus proyecciones piramidales en el tronco cerebral⁴⁶ causa una debilidad flácida, lesiones corticales más extensas, con la participación premotora y áreas motoras suplementarias, son seguidos por aumento de la actividad de el reflejo debido a la inhibición de la formación reticular bulbar ventromedial [tramo 31]. Las influencias inhibitoras se llevan a cabo hasta la médula espinal por el tracto reticulospinal dorsal, que se extiende muy cerca del tracto corticoespinal lateral (tracto piramidal) en la mitad dorsal del cordón lateral⁴⁶.

Por otra parte, la estimulación de la formación reticular del tronco cerebral dorsal del diencefalo basal (formación reticular dorsal) puede facilitar o exagerar cualquier tipo de actividad muscular, incluyendo la actividad reflejo de estiramiento⁴⁶. Dicha estructura, al contrario que la primera, no recibe eferencias de la corteza motora o premotora, y su proyecciones hacia la médula utilizan el tracto reticulospinal medial en el funículo anterior, junto con el tracto vestibuloespinal. Este último, importante en los gatos para el desarrollo de la hipertonia, parece ser de menor importancia en los primates.

Los estudios en seres humanos proporcionaron resultados en consonancia con los obtenidos en animales. En primer lugar, la espasticidad no está relacionado con el sistema piramidal. Así, un daño selectivo a la vía piramidal en el nivel del pedúnculo cerebral⁴⁶ y en el nivel de las pirámides¹⁸ no es seguida por la espasticidad. En segundo lugar, la espasticidad se debe a la pérdida o reducción de las influencias inhibitorias realizadas por el tracto dorsal reticuloespinal. Sección de la mitad dorsal del cordón lateral, realizada para tratar el parkinsonismo, fue seguida de espasticidad⁴⁷. En tercer lugar, la espasticidad se mantiene a través de las influencias de facilitación llevadas a cabo por el tracto reticuloespinal medial. Y como ya se dijo previamente, El tracto vestibuloespinal juega un papel menor. Sección del tracto vestibuloespinal en el funículo anterior de la cuerda, llevado a cabo por Bucy con la esperanza de aliviar hipertonía, resultó en una reducción transitoria permanente, pero no en la espasticidad⁴¹. En contraste, una amplia cordotomía anterior unilateral o bilateral, que es probable que hubiera destruido tanto el tracto vestibuloespinal y el tracto reticuloespinal medial, fue seguido por una dramática reducción de la espasticidad⁴⁸. Por último, algunas observaciones están en consonancia con el hallazgo en los animales que el sistema corticobulbar facilitador proviene de la corteza premotora. De hecho, pequeñas lesiones capsulares en la extremidad anterior de la cápsula interna, donde se encuentran las fibras de las áreas premotora, tienden a estar asociados con hipertonía espástica, mientras que los que están confinados a la extremidad posterior no son⁴⁹.

En conclusión, las lesiones cerebrales causan espasticidad cuando se interrumpen las fibras corticobulbares facilitadoras, lo que conduce a la inhibición de la formación reticular ventromedial, desde el cual el tracto dorsal reticuloespinal toma su origen. Lesiones medulares incompletas causan espasticidad cuando destruyen el tracto reticuloespinal dorsal, y no dañan al tracto reticuloespinal medial. En la lesión completa de la médula espinal, se pierden tanto las influencias de facilitación y inhibitorias sobre el reflejo de

estiramiento. Como todas estas extensiones inhiben la fisiológica reflejo de retirada del flexor, espasmos flexores son predominantes²⁶.

1.3.3.-Herramientas para la medida de la espasticidad.

Aunque generalmente la hipertonía suele ser fácil de reconocer clínicamente, su cuantificación resulta bastante compleja. La gran cantidad de escalas clínicas existentes y su subjetividad, la discrepancia entre la espasticidad percibida por el paciente y la medición clínica, así como la falta de correlación general entre las medidas neurofisiológicas y la hipertonía, otorgan una especial dificultad metodológica a la hora de realizar una medición válida y fiable del grado de espasticidad presente.

Por otro lado, existe un equilibrio entre los signos beneficiosos y adversos producidos por la espasticidad, en general, establecerá en qué medida se produce un impacto sobre la vida diaria del sujeto. En este sentido, una adecuada valoración de todos los signos cobra una vital importancia y resulta clave para la evaluación de la eficacia de los tratamientos pudiendo mejorar la optimización de los mismos y hacerlos lo más individualizados posibles.

Podemos dividirlos en:

A.-Escalas clínicas dentro de las que podemos incluir:

1.- Escala de Ashworth y escala de Ashworth modificada.

La escala original se describió en 1964 para clasificar los efectos de un fármaco antiespástico en la esclerosis múltiple. En ella, el examinador debe movilizar de forma manual la extremidad del paciente, en la totalidad del rango articular posible, y percibir la resistencia producida por el estiramiento de un músculo específico que se genera ante su movimiento pasivo. Está concebida como un examen cualitativo, con una gradación de valores ordinales en un

rango de 0-4. Es, sin duda, la medida más extendida y utilizada para la cuantificación de la hipertonía de cualquier articulación, aunque existen limitaciones metodológicas derivadas de su propio diseño conceptual, así como en los constructos de validez y fiabilidad, por lo que algunos autores recomiendan cautela en la interpretación de sus resultados.

Posteriormente, con el fin de aumentar la sensibilidad en los grados inferiores Bohannon y Smith crearon la escala de Ashworth modificada, añadiendo a esta escala un nuevo ítem. De esta forma, el grado 1 fue dividido en dos subcategorías, en función de si la resistencia se producía al final del arco de movimiento (grado 1) o durante la mitad final de éste (grado 1+).

2.- La escala de Tardieu

Se propuso como una alternativa a la escala de Ashworth con objeto de evaluar la hipertonía. Está basada en una evaluación de carácter ordinal del tono muscular, midiendo la intensidad de la reacción del músculo ante diferentes velocidades de estiramiento muscular, por lo que la intensidad, la duración, la velocidad y el ángulo serán las cuatro variables a tener en cuenta al evaluar la hipertonía.

Durante la realización de la prueba se mide el momento de resistencia a un estiramiento muscular a velocidad rápida, definido como 'R1'. El estiramiento lento del músculo, a lo largo de todo el arco de movimiento posible, se define como 'R2'. Según la escala de Tardieu, la relación entre R1 y R2 es más importante que las mediciones individuales.

Una amplia diferencia entre R1 y R2 indica la presencia de un componente dinámico muscular, mientras que una pequeña diferencia significa la presencia de una contractura muscular predominantemente fija.

3.-La escala de Oswestry

Mide el estadio, la distribución del tono muscular y la calidad de movimientos aislados, con una medida ordinal. La función se evalúa por el grado de movimiento, ya sea útil o inútil. También considera la influencia de la

postura, los reflejos descendentes del tronco cerebral y medulares sobre el tono⁵⁰.

4.-La escala del tono aductor de caderas

La escala del tono de los aductores es una evaluación ordinal del tono muscular en un grupo de músculos específicos, los aductores de la cadera, apropiada para pacientes cuyo tratamiento se centra en reducir la posición de la pierna en aducción. La puntuación que se otorga depende de la facilidad de movimiento pasivo de la cadera en abducción.

5.- La Australian Spasticity Assessment

Este instrumento se basa en gran medida en la respuesta muscular al estiramiento pasivo, relacionada, a su vez, con la longitud del músculo. Es una herramienta fiable, ya que permite categorizar al paciente, mediante criterios descriptivos y excluyentes entre sí, entre todas las posibilidades de estratificación. Es una escala inspirada en controlar ambigüedades de la escala de Ashworth, de su versión modificada y de la escala Tardieu.

6.- Las escalas de frecuencia de espasmos

Estas escalas valoran la frecuencia de espasmos en los pacientes, distribuyéndolos en un rango de 0 a 4 en función de su periodicidad. La escala de frecuencia de espasmos de Penn fue la original y valora los espasmos sufridos por el paciente en una hora. La reproducibilidad test-retest de esta escala se consideró moderada y se ha demostrado su correlación con la funcionalidad en pacientes con lesión medular. Sin embargo, muestra una correlación muy baja con el grado de espasticidad percibida por el paciente³. Posteriormente, se desarrolló una escala de frecuencia de espasmos alternativa, que contabiliza los espasmos a lo largo del día.

7.-La escala NINDS

La valoración de los reflejos osteotendinosos se suele realizar con la escala del reflejo miotático del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), que valora entre 0 y 4 puntos la actividad del reflejo miotático.

8.- Las escalas que miden el impacto sobre las actividades funcionales, ofrecen el punto de vista del paciente y pueden aportar información importante acerca de los síntomas que más interfieren en las actividades diarias de éste y determinar cuáles pueden tener un aspecto beneficioso.

9.- Las escalas específicas en función de la patología presente, como por ejemplo esclerosis múltiple, lesión medular, etc.

B.- Técnicas de evaluación biomecánica.

1.-Dinamometría isocinética, mediante el uso de dinamómetros isocinéticos que permiten movilizar de forma pasiva y controlada una extremidad o el tronco del paciente a una velocidad constante, registrando de forma objetiva la resistencia ofrecida al movimiento, se ha encontrado en múltiples estudios una correlación positiva con escalas clínicas como la escala de Ashworth, proponiéndose como una medida de validación de otras técnicas.

2.- Dinamómetros de mano o miómetros, intentando establecer sistemas de medida más portátiles que el previo.

3.- Técnica del péndulo o de Wartenberg, descritas por ese autor, y en la que se cuantifica y describe el movimiento de la pierna después de su caída desde una posición horizontal, mientras se ordena al paciente que se relaje. La medición de la espasticidad se obtendrá teniendo en cuenta el número, el tiempo y la amplitud de las oscilaciones; y estará cuantificada a través de un electrogoniómetro, un tacómetro o un dinamómetro isocinético, los cuales obtienen un patrón sinusoidal del movimiento provocado. También identifica el ángulo que alcanza la extremidad al final de su rango normal de movimiento y el ángulo al cual el músculo espástico frena dicho movimiento.

Las limitaciones de su uso son: que sólo es posible su aplicación en algunos grupos musculares (no siendo el caso de los músculos del tronco o cuello), es difícil de aplicar en casos de espasticidad grave y los resultados del test pueden verse afectados por otros procesos patológicos de la articulación que se va a explorar (artritis, artrosis).

C.- Técnicas de valoración neurofisiológicas.

Son pruebas que utilizados de forma aislada, no tienen una correlación relevante con la valoración clínica, aunque son realmente importantes para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos y pueden ser de gran utilidad en combinación con las técnicas biomecánica. Dentro de ellas tenemos:

1.- El reflejo H, que ofrece información sobre la excitabilidad de la α -motoneurona, tras la activación de las aferencias tipo Ia. Así, diferentes parámetros del mismo se han utilizado como medidas indirectas de espasticidad observándose un incremento de la amplitud de esta medida, sugiriendo un incremento de susodicha excitabilidad. Aunque su variación se ha detectado también en sujetos sanos, pudiendo depender, a su vez, de otros factores, como la posición del sujeto, la localización de los electrodos, el número de medidas recogidas o la actividad muscular basal.

2.- El reflejo tendinoso

Es evocado por un estímulo mecánico que suele ser aplicado por el golpeteo del martillo sobre la parte distal del tendón, activando los receptores del huso muscular, que a su vez activa vías aferentes Ia. Se suele evocar con mayor frecuencia en la rodilla (reflejo rotuliano) y en el tobillo (reflejo aquíleo)²⁸. Comparte algunos mecanismos centrales medulares con reflejo H, a excepción de que participan los receptores musculares y sólo se produce conducción ortodrómica. De esta forma, los parámetros asociados al reflejo tendinoso también pueden tener utilidad a la hora de valorar la excitabilidad de la α -motoneurona²⁸, con un aumento de la amplitud y una disminución del umbral en pacientes espásticos.

3.- El Reflejo de estiramiento

El reflejo de estiramiento es evocado por un estímulo propioceptivo que suele ser un estiramiento pasivo del músculo. Su valoración es compleja y suele aplicarse a articulaciones como el tobillo, la rodilla y el codo. Su hiperexcitabilidad puede ser medida por medio de diferentes variables, como la disminución su latencia o el aumento de su amplitud. Muestra una correlación

con la escala de Asworth modificada]. Sin embargo, su mayor problema, es su su gran variabilidad intersujeto, que dificulta la interpretación de los resultados y puede enmascarar diferencias entre pacientes y controles.

1.3.4.-Importancia de la espasticidad rebelde al tratamiento médico por vía sistémica. Epidemiología e importancia clínica, social y económica.

En España, la espasticidad afecta: al 20-30% de los pacientes que han sufrido un accidente isquémico cerebral (aproximadamente 2-3 casos/100 habitantes), al 12 a 13% de las personas que han sufrido un TCE moderado o grave (que representan 2-3 casos /1000 habitantes), al 70-78% de los casos con lesión medular (la han sufrido 26 casos/100000 habitantes), al 84% de los pacientes con esclerosis múltiples (representan 60 casos/100000) y del 70 al 80% de los pacientes con parálisis cerebral infantil (la padecen 2 /1000 nacidos vivos). Dichas cifras representan un número total de entre 300000 y 400000 personas afectadas.

Aunque no todos esos pacientes van a precisar de la implantación de una bomba para la infusión de baclofeno, estos datos dan una idea aproximada del problema, que no correctamente tratado afecta tanto al paciente como al cuidador y aumenta el coste de los cuidados médicos; ya que implica dolor, limitación en la movilidad y de la función; perjuicio de las actividades profesionales y sociales y disminución de la percepción de calidad de vida, siendo en muchas ocasiones causa de depresión psíquica. Por lo tanto, desde un punto de vista económico supone cifras millonarias tanto en costes directos como indirectos.

1.3.5.-Papel de la infusión intratecal de fármacos en el tratamiento de la espasticidad.

1.3.5.1.-Breve historia de la infusión intratecal de fármacos para el tratamiento de la espasticidad.

Las primeras técnicas para el tratamiento quirúrgico de la espasticidad, fueron neuroablativas, así en 1898, Sherrington demostró la utilidad de la sección de las raíces dorsales, que trataron de modificar Fraioli y Guidetti en 1977 mediante una radiculotomía parcial.

En 1945, Munro sugirió la lesión asociada a estas a la de las raíces ventrales en los casos más resistentes al tratamiento.

En 1972, Sindou propuso la utilidad de la lesión de la zona de entrada de las raíces posteriores (DREZ)⁵¹.

No fue hasta 1984, cuando Penn y Kroin, introdujeron el uso intratecal de baclofeno en clínica, específicamente en pacientes con espasticidad de origen medular. Un año más tarde, en 1985, Dralle et al comprobaron su utilidad en espasticidad de origen encefálico. Su uso fue definitivamente aprobado por la Food and Drug Administration en 1992. En España, se comenzó a realizar el primer ensayo multicéntrico a principios de los años noventa cuyos resultados, fueron publicados por J. Vidal et al en el año 2000, observando una disminución muy importante en el tono y espasmos en los 72 casos estudiados⁵².

1.3.5.2.- El baclofeno y su farmacología. Efectos positivos y secundarios de su uso por vía intratecal. Experiencia del uso.

El baclofeno es un agonista de los receptores GABA_B, comportándose como un neurotransmisor inhibitor, que se unen a estos receptores, causando hiperpolarización de la membrana y la restricción de la entrada de calcio a las

terminales nerviosas presinápticas. Esto inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios tipo glutamato y aspartato tanto a nivel mono como polisináptica, dando como resultado la reducción de las contracciones musculares y del tono muscular exacerbado secundario al incremento del reflejo de estiramiento de los pacientes espásticos.

Estos receptores GABA_B, están presentes abundantemente en la corteza, vías corticoespinales y el asta dorsal (en la láminas II y III de Rexed) de la médula espinal, pero los más sensibles al efecto del baclofeno, son los localizados a nivel medular.

Puede administrarse por vía oral o por vía intratecal. La administración oral tiene una vida media de 1-5 horas y requiere dosis diarias altas para realizar un efecto adecuado, debido a la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, con un incremento de la probabilidad de efectos secundarios.

La administración intratecal por ejemplo, en formas de bolos, reduce los parámetros de severidad de espasticidad en aproximadamente una hora, y el aclaramiento en el L.C.R. se produce a un ritmo de 30 ml/h, observándose que tan sólo el 25% de la droga administrada, llega a la cisterna magna. Por otro lado, los efectos secundarios sistémicos se reducen considerablemente por esta vía, aunque existen peligros inherentes a los descuidos en la dosificación por esta vía, así, Coffey et al, en el año 2002, describe el “síndrome de abstinencia de baclofeno intratecal”, en el que una interrupción brusca de la medicación, puede conllevar fatiga, somnolencia, estado confusional, convulsiones y muerte, si no se procede a infundir niveles suficientes de la medicación en el L.C.R.. Por otro lado, el exceso de dosificación produce síntomas como flacidez muscular, somnolencia y mareos.

1.3.5.3.- Indicaciones y contraindicaciones de la neuromodulación con baclofeno por vía intratecal.

La indicación del baclofeno intratecal se reduce a pacientes con clínica de espasticidad severa e incapacitante que no han respondido a otras modalidades de tratamiento, incluidas las medidas farmacológicas sistémicas (baclofeno vía oral entre otros) y los protocolos de rehabilitación intensivos, de los cuales únicamente se debe seleccionar aquellos casos que responden a los test de infusión intratecal de baclofeno, tanto en forma de bolo a través de punciones intratecales cada 24 a 48 horas

Las contraindicaciones serían la coexistencia de enfermedades intercurrentes que puedan hacer fracasar la técnica y pongan en grave riesgo al paciente durante el procedimiento como: la anemia aplásica, infección sistémica, alergias conocidas a metales o materiales de silicona o hipersensibilidad o alergia al baclofeno. También estaría totalmente contraindicada en caso de abuso activo de drogas por parte del paciente, por el alto riesgo existente de contraer enfermedades sistémicas y/o si presenta alteraciones psiquiátricas mayores.

1.3.5.4.- Experiencia clínica basada en la evidencia del uso del baclofeno por vía intratecal.

En una revisión reciente del año 2014 de Amanda McIntyre et al, en la que se analizó estadísticamente tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva en búsqueda de estudios que cumplieran los siguientes criterios⁵³:

1.- Que el 50% o más del tamaño de la muestra sufrió una lesión medular traumática o no traumática.

2.-Que el tamaño muestral estuvieran representado por un mínimo de tres sujetos.

3.-Que todos los sujetos fueran portadores de bomba implantable para la infusión intratecal de baclofeno.

4.-Que todos los sujetos tenían un tiempo de duración de las lesiones causantes de los síntomas de espasticidad superior a los seis meses.

Dichos criterios los cumplían un total de ocho estudios dentro de un conjunto de 616 artículos evaluados, que comprendían en su conjunto 162 pacientes en los que se evaluaron: la mejoría de la espasticidad, la severidad de los espasmos, la mejoría de las diferentes áreas funcionales y cognitivas, el escalonamiento de las dosis diarias de baclofeno intratecal a lo largo de su seguimiento y los eventos adversos relacionados con el tratamiento. Todos ellos cumplían un grado de evidencia 4, es decir, estaba representado por estudios observacionales de series de casos.

Los resultados globales que se observaron fueron:

1.- Una mejoría de los datos de espasticidad con una reducción de los valores de la escala modificada de Asworth desde una cifra de 3,84 con una desviación de $\pm 0,23$ antes de la implantación de la bomba a una puntuación de 1,80 con una desviación $\pm 0,32$ después de la implantación que fue significativa ($p < 0,005$).

2.-También se comprobó una reducción de las escalas de espasmos entre dos y tres puntos con respecto a la puntuación de partida, también significativa.

3- En los estudios (tres en total) que se evaluaron la hiperreflexia, esta mejoraba también significativamente.

4.-Desde el punto de vista funcional, se observó una mejoría estadísticamente significativa en todas las áreas estudiadas, a excepción de la capacidad para comer de forma independiente y subir escaleras, en la primera porque la mayoría de los individuos lo hacían previamente al tratamiento y en el segundo caso, porque sólo dos personas podían subir escaleras antes del tratamiento. No observándose diferencias en el plano cognitivo.

Los puntos en que hubo una mejoría más drástica desde el punto de vista funcional, fueron la mejoría de la capacidad para bañarse, vestir la parte

inferior del cuerpo, y las transferencias. En el caso de las personas que se encontraban con una discapacidad severa, se vio un aumento de las facilidades para su cuidado por terceras personas que resultó en una reducción del tiempo y el esfuerzo necesarios para realizar las diferentes tareas por parte de los cuidadores.

5.- En relación con la dosis diaria de baclofeno intratecal necesarias para mantener el efecto terapéutico, aumentaron en todos los estudios, desde el inicio del estudio hasta su finalización, siendo el rango promedio de aumento de la dosis entre 127,2 a 343,6 g / día. Se indicó, que aunque la mayoría de los sujetos (hasta un 70%) tuvieron un cierto nivel de tolerancia a la medicación. Pero de los 162 individuos incluidos en esta revisión, diez desarrollaron tolerancia completa, siete de los cuales, la tuvieron después de un descanso de la medicación. Los sujetos que tuvieron un mayor aumento de dosis fueron aquellos que

6.- Con respecto a efectos adversos, no se incluyeron ningún fallecimiento aunque sí hubieron dos tipos de eventos:

a.- Los relacionados con el sistema de infusión: las más frecuentes estaban relacionadas con el catéter (por ejemplo, extrusión, desplazamientos, roturas, bloqueos. También se informó de infecciones y seromas en el sitio de la incisión de la bomba.

b.- Los relacionadas con la infusión del fármaco o médicas de otro tipo: Un total de tres sujetos experimentaron convulsiones, uno debido a la retirada rápida de baclofeno secundario a un mal funcionamiento del catéter, mientras que los otros dos no estaban en relación con el tratamiento baclofeno. Por último, tres sujetos experimentaron sobredosis por baclofeno, relacionadas con un error en el manejo de la bomba, o el fallo de la misma, y que se caracterizó por flacidez muscular, somnolencia y mareos.

JUSTIFICACIÓN

La indicación de bombas implantables multiprogramables, para el tratamiento del dolor crónico no oncológico y la espasticidad comenzó en el Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrin, a finales de los años 80 y principio de los 90 del pasado siglo XX, por lo que a lo largo de estos años, el equipo médico multidisciplinar que conforma la Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional ha adquirido una amplia experiencia al respecto.

Hasta el momento, aunque dicha experiencia ha sido positiva, no ha podido ser evaluada, desconociéndose el comportamiento clínico de los pacientes tratados de ambos problemas de salud (espasticidad y dolor crónico no oncológico) a lo largo de su seguimiento en comparación con lo publicado.

Este estudio surgió ante dicha necesidad de evaluación de los resultados, y la comparación con los mismos con lo descrito en la literatura, para valorar si existen rasgos diferenciados en nuestros pacientes, que ayuden a posteriori a la toma de decisiones, a la realización de guías y vías clínicas.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental del presente estudio es la recogida de la experiencia de los últimos 25 años de neuromodulación quirúrgica mediante bombas para la infusión intratecal de fármacos en el Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín, en el tratamiento del dolor crónico no oncológico y la espasticidad, y aclarar si existía algún dato diferenciador con respecto al resto de lo visto en la literatura publicada, en forma de: distribución de diagnósticos, mejoría o empeoramiento de parámetros clínicos (intensidad del dolor entre otras o de grado de hipertonía y rigidez en caso de los pacientes con espasticidad), estudio de la necesidad de reemplazos de bombas, de la frecuencia de complicaciones o de abandono del tratamiento. Todo esto con la idea de valorar el grado de eficacia de dichos tratamientos en nuestro centro

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.-TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los resultados obtenidos en 90 pacientes de ambos sexos, a los que se les implantó una bomba interna programable, para la neuromodulación química mediante la infusión intratecal continua de fármacos entre enero del año 1990 y junio del año 2015 (ambos inclusive) en la Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional del Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín (antes Clínica de Nuestra Señora del Pino) situado en la Provincia de Las Palmas, y perteneciente a la Red de Hospitales Públicos del Servicio Canario de la Salud.

La misma es Unidad de referencia para el tratamiento médico y quirúrgico de tercer nivel, del dolor crónico de origen no maligno y de la espasticidad de las Áreas de Salud del Norte de la Isla de Gran Canaria y de toda la Isla de Lanzarote.

La población de estudio fue dividida en dos grupos bien diferenciados:

1. 32 pacientes en los que el objetivo fue el tratamiento de la espasticidad refractaria.
2. 58 pacientes en los que el propósito final, fue el tratamiento del dolor crónico no maligno.

En el primer grupo se incluyeron todos aquellos pacientes, con diferentes patologías causantes de espasticidad no abordables con tratamiento médico por vía sistémica y/o con rehabilitación, y en los que dicho síntoma implicaba un deterioro tanto de su calidad de vida (por dificultad para la movilización por sí mismos o por sus cuidadores y por el dolor intenso que dicha clínica implica), como limitación para la aplicación de estrategias terapéuticas para el cuidado y/o recuperación de áreas funcionales

deterioradas o perdidas (por ejemplo, sedestación en sillas de ruedas, transferencia entre diferentes medios (cama-silla), estrategias para el autocuidado (micción, cuidado de heridas y úlceras, etc), y cuya enfermedad de base implicaba una esperanza de vida amplia previa al implante.

En el segundo grupo se englobaban todos aquellos casos con diferentes enfermedades causantes de dolor crónico no abordables con tratamiento médico por vía sistémica, rehabilitador y/o quirúrgico, y en los que dicho síntoma era de por sí la causa de un detrimento de la calidad de vida con reducción de la capacidades para el autocuidado, la movilidad, la realización de tareas de relación social, la capacidad laboral, y por último, y no menos importante e interrelacionada con el resto, la esfera psicológica. Todos los sujetos a estudio presentaban un grado de incapacidad que les impedía la incorporación a un medio laboral, incluso diferente al de la actividad que realizaban previamente a la implantación. La esperanza de vida de estos pacientes también era amplia a priori.

4.2.-MÉTODO.

4.2.1.-Recogida de datos.

Como paso previo a la recogida de datos, se pidió la valoración y aprobación del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Centro, así como su clasificación por parte de la Agencia Española del Medicamento (ANEXOS).

Las fuentes para la recogida de los datos fueron por un lado la historia clínica en papel de cada paciente, y por otro, dos Sistemas de Información Electrónica: el programa DRAGO (Implantado recientemente en toda la red de

Hospitales del Servicio Canario de la Salud) y el sistema de información de intranet TABAIBA (propio del Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín) desarrollado por el Servicio de Informática del mismo, a instancias de su Dirección Gerencia, y cuyo desarrollo tuvo lugar antes que la implantación de la anterior programa).

Para facilitar la recogida, los datos fueron registrados inicialmente en un formulario en papel previamente diseñado, y vertidos posteriormente en una base de datos realizada con el programa Excel 2013, del paquete Microsoft Office 2013, en cuyo registro se eliminó cualquier dato de índole personal, que supusiera la vulneración de la ley de protección de datos.

4.2.2.-Variables.

Las variables obtenidas se dividieron en:

1. Demográficas.
2. Relacionadas con la clínica preimplante.
3. Relacionadas con la selección del Test del Fármaco Intratecal (baclofeno, morfina, ziconotida, clonidina).
4. Relacionadas con el implante, la escalada de dosificación intratecal de fármacos, la respuesta a la misma a lo largo de la evolución temporal del caso, las relacionadas con la necesidad de reemplazo de la bomba.
5. Complicaciones quirúrgicas.
6. Efectos secundarios de la medicación intratecal.
7. La finalización y/o explante del sistema.
8. Pérdida por exitus o migración a otros centros o regiones.

4.2.2.1.- Variables demográficas: se recogieron:

A.-Edad

B.-Sexo.

C.-Fecha de nacimiento.

4.2.2.2.- Variables relacionadas con la situación clínica pre-implante

4.2.2.2.1 Tratamiento por espasticidad:

A.-Diagnóstico, encontrándose entre otras entidades: lesión raquímedular traumática, traumatismo craneoencefálico (T.C.E.), parálisis cerebral congénita, mielomeningocele, mielopatía cervical, síndrome del hombro rígido, paraplejia hereditaria familiar, esclerosis múltiple, lesión dorsal D6, neurofibroma dorsal, isquemia de tronco cerebral, mielitis aguda transversa, que fueron agrupados en lesión raquímedular traumática, lesión raquímedular degenerativa (mielopatía cervical), lesión raquímedular congénita (mielomeningocele), lesión con afectación difusa del neuroeje (parálisis espástica hereditaria familiar y esclerosis múltiple),

B.-Causa de la lesión (Traumática secundaria a accidente laboral, de tráfico o doméstico, autoinmune, congénita, genética hereditaria, tumoral no maligna, isquémica, postquirúrgica)

C.-Región/es anatómicas afectas (que podrían ser medular, encefálica, ambas y musculoesquelético)

D.-Nivel de la lesión (si la afectación era medular, se definió si el nivel estaba por encima o por debajo de D1 (nivel límite para valorar si la afectación era únicamente de miembros inferiores o estaba también afectados los miembros superiores). Si la afectación era encefálica y englobaba múltiples sistemas a lo largo del encéfalo, se aplicó el concepto de lesión cerebral difusa. Por otro lado, en la implicación únicamente de los sistemas neurológicos encefálicos relacionados con la motricidad y su modulación, se aplicó el

término de lesión encefálica. Cuando la afectación englobaba sistemas propios medulares como cerebrales, se propugnó por lesión con afectación difusa multisistemas medulares y encefálicos. Por último, hubo un caso con afectación muscular por un mecanismo autoinmune al que se definió por afectación muscular.

E.-En cuanto al déficit o clínica, se plantearon varias posibilidades: tetraplejía, tetraparesia, paraplejía, paraparesia y rigidez muscular.

F.-La coexistencia de más de una entidad causante de dolor asociada o no, fue incluida dentro de la denominación polipatología dolorosa coexistente, por las implicaciones que podía tener sobre el manejo del caso, así como la coexistencia o no de tratamientos coagulantes y/o antiagregantes.

4.2.2.2.2 Tratamiento por dolor crónico:

- Diagnóstico, en el que se encontró entre otras posibilidades: schwannoma del nervio radial, necrosis avascular de la cabeza del fémur, neuralgia posradioterapia, neuritis postherpética, fracturas vertebrales, cordoma L4, síndrome postlaminectomía lumbar, enfermedad de Paget, dolor crónico músculoesquelético generalizado, síndrome de Arnold Chiari intervenido, artritis reumatoide, artritis psoriásica, dolor en hemicuerpo postinfarto cerebral, dolor en hemicuerpo de causa no clara, dolor talámico, desestructuración de la articulación coxofemoral por Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neurosjögren, lesión medular traumática, estenosis de canal lumbar, lesión del nervio ciático poplíteo externo, polineuropatía sensitivomotora. Lo que constituía una variedad muy amplia de entidades para su manejo estadístico, que precisó su agrupación en las siguientes categorías diagnósticas:
 - Categoría A.- Cuadro de dolor por desaferentización por afectación de nervio periférico donde se incluyó: Schwannoma del nervio radial, neuralgia posradioterapia, Neuritis postherpética, Lesión del nervio ciático poplíteo externo, polineuropatía sensitivo-motora.

- Categoría B.-Cuadro de dolor predominantemente neuropático por afectación del sistema nervioso central (medular y/o encefálico) de diferentes causas: Lesión medular traumática, Neurosjögren, Síndrome de Dolor Talámico, Dolor en hemicuerpo de causa no clara, Dolor en hemicuerpo postinfarto cerebral.
 - Categoría C.-Cuadro de dolor musculoesquelético por afectación del aparato locomotor a múltiples niveles (axial y/o periférico) con dolor fundamentalmente nociceptivo: Artritis psoriásica, artritis reumatoide, Desestructuración de la articulación coxofemoral por Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Enfermedad de Paget, cuadro de dolor crónico musculoesquelético generalizado, necrosis avascular de la cabeza del fémur.
 - Categoría D.-Cuadro de persistencia del dolor axial tras un procedimiento quirúrgico o por proceso degenerativo: síndrome postlaminectomía lumbar, síndrome de Arnold Chiari intervenido, estenosis de canal lumbar.
 - Categoría E.-Síndrome del dolor regional complejo tipo 1 como entidad con características diferenciadas.
- Tipo de dolor relacionado con el diagnóstico: Neuropático, mixto o nociceptivo.
 - Coexistencia de más de una entidad causante de dolor asociado.
 - Si el paciente estaba o no anticoagulado ó antiagregado.
 - Si previamente se intentaron otras técnicas intervencionistas del dolor (como por ejemplo bloqueos facetarios, bloqueos radicales selectivos, DREZ, etc).
 - La existencia de un intento de neuromodulación eléctrica previa, especificando:
 - Fracaso de primera fase de neuroestimulación: Si o no.
 - Implantación definitiva de neuroestimulador previo: Si o no.

- Años con neuroestimulador implantado.
- Toma de opiáceos previos a la implantación de bomba, cual, dosis equivalente de morfina oral del mismo en mg.

4.2.2.3.- Variables relacionadas con el test diagnóstico de fármaco intratecal:

destinados a la selección de casos preimplantes (Sí o no). El fármaco fue Baclofeno en el caso del grupo de espasticidad, y en el grupo de dolor, el fármaco fundamental fue la morfina, también estaban la ziconotida y la clonidina (no hubieron pacientes con bupivacaína).

A.-Vía o fórmula de realización de dicho Test: bolo a través de punción lumbar o infusión continua intratecal a través de catéter subaracnoideo mediante bomba de infusión externa.

B.-Dosis positivas del test en microgramos del fármaco.

C.-Tiempo de ingreso en días para la realización del test.

4.2.2.4.- Variables relacionadas con el propio implante:

Debido a la posible incompatibilidad del volumen del implante con la anatomía de la bomba, en el grupo de pacientes con espasticidad se añadió, la pregunta: ¿fue posible la implantación en el acto operatorio de la bomba o no? (en algunos pacientes nos encontramos con imposibilidad técnica para realizar el implante).

En ambos grupos (dolor y espasticidad) se especificaron:

- Fecha del implante.
- Edad en años del paciente en el momento del implante.
- Modelo de bomba programable telemétricamente implantado.
- Días de ingreso para la realización del implante.

- Escalada de las dosis del fármaco, en las que se tuvieron en cuenta las dosis de partida y las dosis máxima de fármaco por año de implante tanto de baclofeno en el caso del grupo de espasticidad como de morfina en el caso del grupo de dolor medidas en microgramos/día, como las dosis a la finalización del tratamiento o a junio de 2015.
- Respuesta clínica. Para ella se tuvieron en cuenta sólo aquellas herramientas de medidas que se usaron de forma homogénea en la totalidad de los casos desde el principio (enero del año 1990).

En el caso del grupo de espasticidad rebelde, se escogieron como medidas, los resultados de:

- La escala para la medición de la hipertonia de Asworth Modificada.
- La escala de frecuencia de espasmos de Penn.
- Gradación porcentual de la satisfacción global del paciente con respecto al control de los síntomas: al mes, al año, a los cinco años y al final del implante o a junio de 2015.

Con respecto a la escala de Asworth, sin duda, la medida más extendida y utilizada para la cuantificación de la hipertonia de cualquier articulación. Aunque en la actualidad se utilizan para la valoración de la espasticidad secundaria a cualquier enfermedad neurológica, la escala original se describió en 1964 para clasificar los efectos de un fármaco antiespástico en la esclerosis múltiple.

En ella, el examinador debe movilizar de forma manual la extremidad del paciente, en la totalidad del rango articular posible, y percibir la resistencia producida por el estiramiento de un músculo específico que se genera ante su movimiento pasivo. Está concebida como un examen cualitativo, con una gradación de valores ordinales en un rango de 0-4. Aunque algunos autores recomiendan cautela en la interpretación de sus resultados constituye una herramienta ampliamente aceptada y que fue usada en nuestros pacientes desde el inicio de este tratamiento.

Ante las limitaciones derivadas de su propio diseño conceptual, así como las relacionadas con su validez y fiabilidad, Bohannon y Smith crearon la escala de Ashworth Modificada (E.A.M.), añadiendo a esta escala un nuevo ítem, con el fin de aumentar la sensibilidad en los grados inferiores. De esta forma, el grado 1 fue dividido en dos subcategorías, en función de si la resistencia se producía al final del arco de movimiento (grado 1) o durante la mitad final de éste (grado 1+). Aunque sigue teniendo sus limitaciones en la valoración de la hipertonía de miembros inferiores, fundamentalmente, por ser estas más pesadas y algo difíciles de explorar, la aplicación desde los primeros casos de esta herramienta en nuestros pacientes, nos ha permitido uniformar de forma sencilla los resultados de los mismos, en este aspecto (Figura 13). (Gómez-Soriano *et al* 2012.)

Figura 13.- Escala de Ashworth versus Escala de Ashworth Modificada (E.A.M.)

	ORIGINAL	MODIFICADA
Grado 0	Sin aumento del tono.	Sin aumento del tono.
Grado 1	Aumento ligero del tono, dando una sacudida cuando el miembro es flexionado o extendido.	Aumento ligero del tono muscular, manifestado por una mínima resistencia al final del movimiento de flexión o extensión
Grado 1+		Aumento ligero del tono muscular, manifestado por una resistencia mínima en el resto (menos de la mitad) de la amplitud de movimiento
Grado 2	Aumento más pronunciado del tono, pero el miembro se flexiona con facilidad	Aumento más pronunciado del tono muscular en la mayoría de la amplitud del movimiento, pero la parte afectada se mueve con facilidad
Grado 3	Aumento considerable del tono; movimiento pasivo difícil.	Aumento considerable del tono; movimiento pasivo difícil
Grado 4	Miembro rígido en flexión o extensión	Miembro rígido en flexión o extensión

Otra medida frecuente a tener en cuenta, es la relacionada con la existencia de espasmos reflejos asociados a la hipertonía, y para ello la escala más usada ha sido la escala de espasmos de Penn, que valora la frecuencia de espasmos en los pacientes en una hora y los distribuye en un rango de 0 a 4 en función de su periodicidad (Figura 14). La reproductividad del test-retest de esta escala se consideró moderada y se ha demostrado su correlación con la funcionalidad en pacientes con

lesión medular, y siempre hay que asociarla al uso de otras herramientas (Gómez-Soriano et al 2012)

Figura 14.- Escala de frecuencia de espasmos de Penn.

Grado	DESCRIPCIÓN
Grado 0	Sin espasmos
Grado 1	Espasmos inducidos por estimulación
Grado 2	Espasmos espontáneos infrecuentes, que ocurren menos de una vez a la hora
Grado 3	Espasmos espontáneos que ocurren más de una vez a la hora
Grado 4	Espasmos que ocurren más de 10 veces a la hora

- Grado de satisfacción porcentual global por parte del paciente, es decir, el grado de mejoría percibido en general que tenía el control de dichos síntomas, aunque este no es el único factor que incide sobre la calidad de vida de estos pacientes. Se tuvo en cuenta dicho porcentaje al mes, al año, a los cinco años y a junio de 2015 (o a la finalización del tratamiento).

En el caso del grupo de dolor intratable, se tomó como medida básica, la de la intensidad del dolor mediante la E.V.A. (escala visual analógica), que aunque no es el único aspecto a considerar dentro de dicho síntoma, si es un predictor significativo tanto de la complejidad de su manejo, como del tiempo necesario para el control del mismo. Así, según Hjerstad M. et al, sobre una revisión completa de la literatura, el grado de intensidad del dolor, constituye la experiencia clínica más relevante, independientemente de la propia enfermedad, y la E.V.A. constituye una metodología estándar de evaluación de la misma, de fácil uso por los especialistas y el personal sanitario y de sencilla comprensión por parte de los pacientes afectados.

Se representa, habitualmente, como una línea horizontal de 10 cm con anclajes a ambos extremos que van desde: *no hay dolor* hasta *el peor dolor imaginable*. Se le pide al paciente que, simplemente haga una marca en la línea para indicar la intensidad del dolor (Figura 15). Esta tiene una correlación numérica para el investigador al medirla con una regleta

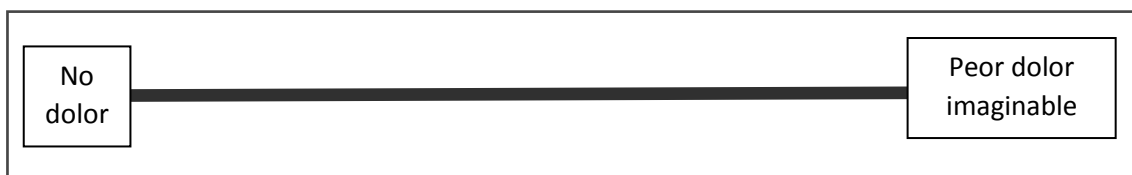


Figura 15.- E.V.A. que se le presenta al paciente, quien tiene que marcar la intensidad del dolor en la línea con una X

Fue publicada por primera vez en 1921, por Hayer y Patterson, empleados de la empresa Scott Paper, como un método de evaluar a los trabajadores, por parte de los supervisores.

En 1976, Scott y Huskisson plantearon su aplicación al dolor, con el razonamiento de que, a pesar de su subjetividad, esta escala permitiría una cuantificación relativa y sencilla de este síntoma.

Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contiene número o palabras descriptivas, y al paciente por lo tanto no se le pide que describa su dolor con palabras específicas.

En diversos estudios, se ha comprobado que es un instrumento sólido, fácil de rellenar, sensible al cambio, y con validez, a pesar de su unidimensionalidad.

En este estudio, se recopiló las cifras de dicha medida presente en la historia de los diferentes casos, antes del implante, inmediatamente después del mismo, y a lo largo de los años hasta el final del tratamiento o a junio de 2015.

En el caso de coexistencia de dolor intratable y espasticidad, se asignó el paciente al grupo de espasticidad, y se recogió los datos correspondientes a ambos grupos.

- Necesidades de reemplazos de la bomba (es decir, sustitución de la misma por una nueva), y específicamente:
 - Fecha de reemplazo.

- Causa del reemplazo, si fue por agotamiento de la batería de la bomba o por complicaciones: infección, decúbito, malfunción mecánica, etc.
 - Años entre reemplazos.
- Necesidad o no de medicación opiácea sistémica posterior al implante, y dosis (en el grupo de dolor intratable), y específicamente:
 - Fármaco usado.
 - Dosis de morfina oral equivalente en mg.

4.2.2.5.- Variable “complicaciones quirúrgicas”: se tuvieron en cuenta

- Tipo de complicación, como:
 - Infección de la bomba o parte del sistema.
 - Desplazamiento de catéter subaracnoideo.
 - Obstrucción del catéter subaracnoideo.
 - Decúbito de la bomba.
 - Fístula pericatóter subaracnoideo.
 - Desconexión precoz del catéter subaracnoideo.
 - Torsión de la bomba.
 - Hematoma del colgajo relacionado con la bomba.
 - Desconexión del catéter a la bomba.
 - Falsa malfunción del sistema.
 - Fallo mecánico de la bomba.
- Fecha de revisión de revisión del sistema por dicha complicación.
- Tiempo de ingreso relacionado con la revisión de cada complicación.

4.2.2.6.- Variable “efectos secundarios de los fármacos usados por vía intratecal”.

4.2.2.7.- Variable “causas de retirada definitiva del sistema”:

- Causas
 - Intolerancia a opiáceos intratecales.
 - Deseo expreso del paciente:
 - Deseo de seguir con opiáceos sistémicos.
 - No deseo de seguir con el tratamiento intratecal por inefectivo.
 - No efectividad del sistema, entre otras posibilidades, por detección de una enfermedad maligna posteriormente al implante.
 - La reducción progresiva de necesidades de medicación intratecal para control de los síntomas:
 - Por mejoría o resolución de la enfermedad de base.
- Fecha en la que se explantó o no se recambió la bomba agotada (el paciente podría preferir no explante definitiva del sistema, entre otras causas por no pasar nuevamente por el quirófano).
- Periodo de ingreso en días que se precisó para el explante, si lo hubo.

4.2.2.8.- Variable “pérdida del caso por exitus o migración del paciente” a otro centro o región, recogiendo la fecha y la causa.

4.3.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Por último, para realizar el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa SPSS en su versión 15.0. El nivel de significación estadística se estableció para una $p < 0,05$. Desde el punto de vista descriptivo, las variables cuantitativas fueron tratadas analizando los índices de centralización y dispersión: media aritmética, desviación típica. Las variables cualitativas se trataron analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías así como las frecuencias relativas. Una vez comprobada la normalidad de las variables con el test de Kolmogorov Smirnov. Se aplicó el test de la chi cuadrado y la corrección de Fisher en caso de que fuera necesario para testar las asociaciones entre las variables cualitativas y el test de McNemar para datos apareados. Para comparar las diferencias de medias se utilizó la U de Mann Whitney y sus intervalos de confianza al 95% así como el test de Wilcoxon para datos apareados.

RESULTADOS

Se analizaron 90 pacientes, de los cuales 32 fueron tratados de espasticidad y 58 de dolor crónico.

5.1.-PACIENTES CON ESPASTICIDAD.

5.1.1.-Datos demográficos y diagnósticos.

5.1.1.1.- Distribución por edad y sexo.

De los 32 pacientes con espasticidad, 19 fueron hombres (59,4%) y 13 mujeres (40,6%), con una edad media de 37,6 años (13-68 años), (Tabla I)

5.1.1.2.- Diagnósticos. Los diagnósticos comprendían (Tabla I):

- Lesión medular en 18 casos (56,2%), de los que 12 (66,7%) fueron de origen traumático y los 6 restantes (33,3%), eran de origen variado con menos de dos representantes cada una (isquemia medular, mielitis aguda transversa, mielomeningocele, mielopatía degenerativa cervical, lesión dorsal de causa incierta y neurofibroma dorsal).
- 2.-Lesión encefálica en nueve casos (28,1%), de las cuales: 4 (44,4%) fueron por T.C.E., 2 (22,2%), por parálisis cerebral congénita y el resto, 3 (33,33%) correspondían a misceláneas con menos de 1 representante cada una (infarto cerebral hemorrágico, lesión hemorrágica cerebral, isquemia de tronco encefálico).
- 3.-Esclerosis múltiple en 3 casos (9,4%)
- 4.-Misceláneas, en el que se incluyeron 2 categorías, con menos de 2 representantes cada una (en forma de parálisis cerebral familiar y de síndrome de hombre rígido).

En conjunto, las causas de tales diagnósticos fueron: traumática en 16 casos (50%), inmunológico o autoinmune en cinco (16,6%), congénito o

hereditario en 4 (12,5%), vascular en 4(12,5%), tumoral en 2 (6,25%) y degenerativo en un caso (3,1%). (Tabla 1).

Tabla 1.- Datos clínicos y diagnósticos de los pacientes tratados por espasticidad en el periodo 1990 y 2015.

EDAD MEDIA (AÑOS)		CASOS	I.C. 95%	
37,6		32	13-68	
SEXO		CASOS	%*	
Hombres		19	59,4	
Mujeres		13	40,6	
TOTAL		32	100	
DIAGNÓSTICO		CASOS	%*	%**
Lesión Medular	Traumática	12	70,5	37,5
	Misceláneas	6	29,4	15,6
	TOTAL	18	100	53,1
Lesión Cerebral	T.C.E.	4	44,4	12,5
	P.C.C.	2	22,2	5,7
	Misceláneas	3	33,3	9,3
	TOTAL	9	100	28,1
Esclerosis Múltiple		3	100	9,4
Misceláneas	Síndrome del hombre rígido	1	50	3,1
	Parálisis cerebral familiar	1	50	3,1
	TOTAL	2	100	6,2
	TOTAL	32		100
CAUSAS		Casos	%**	
Traumática		16	50	
Inmunológico/autoinmune		5	16,6	
Congénita/Hereditaria		4	12,5	
Vascular		4	12,5	
Tumoral		2	6,2	
Degenerativa		1	3,1	

%* es el porcentaje relacionado con la categoría (por ejemplo lesión medular traumática con respecto al global de lesión medular).

%** es el porcentaje con respecto al conjunto de los 32 pacientes con clínica de espasticidad

5.1.2.- Datos relacionados con la clínica.

Las regiones afectadas fueron: únicamente medular en 20 casos (62,5%) o únicamente encefálica en 8 casos (25%) ó bien producía una enfermedad difusa del neuroeje en 4 (12%).

Esto era causa de pérdida de fuerza en las cuatro extremidades en forma de tetraparesia o tetraplejía en 20 casos (62,5%), en las dos extremidades inferiores en forma de paraparesia o paraplejía en 9 (28,1%), y otras clínicas no habituales en 2 casos (6,25%) (una clínica era de hemiplejía y otra de intensa rigidez muscular.). La clínica neurológica deficitaria estaba presente en 31 casos (96,87%) de los que 9 (29%) tenían una pérdida completa de movilidad (3 tetratraplejías, y 6 paraplejías) y 22 (70,9%) tenían una pérdida parcial (tetraparesia en 17, paraparesia en 4 y 1 caso de hemiparesia). En el caso del síndrome del hombre rígido la clínica cursó con intensa rigidez muscular. (Tabla 2).

Tabla 2.- Clínica de los pacientes tratados por espasticidad en el periodo 1990 y 2015.

Región Afectada		Casos	%**	
Medular		20	62,5	
Encefálica		8	25	
Difusa		4	12,5	
TOTAL		32	100	
Extremidades afectas		Casos	%**	
Cuatro extremidades		21	65,6	
Dos extremidades inferiores		9	28,1	
Otras		1	3,1	
TOTAL		32	100	
Déficit Neurológico		Casos	%*	%**
SI	Paresia	9	29	28,1
	Plejía	22	71	68,7
	TOTAL	31	100	96,8
NO		1	100	3,1
TOTAL		32	100	

%* Sobre el total de los que presentan déficit (31)

%** Sobre el total de los pacientes tratados (32)

5.1.3.- Comorbilidad asociada.

Asociado al déficit neurológico: 17 casos padecían polipatología dolorosa (53%), 20 (37,5%) precisaban de antiagregación y 5 (15,6%) de anticoagulación. (Tabla 3).

Estaba descrito el uso del baclofeno oral previo al implante en sólo 7 casos (21,9%) (Tabla 3).

Tabla 3.- Comorbilidad asociada y tratamiento oral con baclofeno previos al implante en los pacientes tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.

COMORBILIDAD ASOCIADA		Casos	%
Polipatología dolorosa	Si	17	53,1
	No	15	46,9
	TOTAL	32	100
Antiagregación	Sí	12	37,5
	No	20	62,5
	TOTAL	32	100
Anticuagulación	Si	5	15,6
	No	27	84,4
	TOTAL	32	100
TRATAMIENTO CON BACLOFENO ORAL		Casos	%
Si		7	21,8
No		25	78,2
TOTAL		32	100

5.1.4.- Test de baclofeno intratecal e implante.

A todos los pacientes se les realizó un test intratecal de baclofeno, fundamentalmente en forma de bolos a través de punción lumbar (B.P.L.) en 30 casos (93,8%) y mediante una perfusión continua del fármaco a través de catéter subaracnoideo en 2 casos (Tabla 4).

La dosis de respuesta al test de baclofeno estuvo situada en el rango entre 51 y 100 µg en 19 casos (59,3%), entre 25 y 50 µg en 12 (37,5%) y en sólo 1 caso (3,1%) la respuesta se consideró positiva por encima de 100 µg (Tabla 4).

El tiempo medio de ingreso para la realización del test fue de 5,8 días con un mínimo de 3 y un máximo de 18 días (Tabla 4).

El implante de la bomba precisó un ingreso medio de 3 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 15 días (Tabla 4).

Tabla 4.- Datos relacionados con el test de baclofeno y el implante de la bomba de los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

Fórmula para la realización del Test		Casos	%
B.P.L		30	93,8
Perfusión por Catéter Subaracnoideo		2	6,2
TOTAL		32	100
Rango de dosis de baclofeno en µg		Casos	%
25-50		12	37,5
51-100		19	59,3
>100		1	3,1
TOTAL		32	100
TIEMPO DE INGRESO MEDIO (días)	Media	Mediana (máximo-mínimo)	Desviación Típica
Para el Test	5,6	5,0 (3-18)	3,0
Para el Implante	3,8	3,0 (1-15)	2,6

Hubo 1 paciente que llegó a precisar una dosis de 2000 µg/día y otro, en el que se dejó de infundir baclofeno intratecal durante un periodo de 11 años tras el que reinició el tratamiento.

Tres pacientes (9,3%) superaron el 21º año de tratamiento, llegando dos de ellos (el 6,2%), al vigésimo cuarto año. De los 3 casos (no son medias), 1 paciente requirió un incremento de las dosis hasta alcanzar los 475 µg/día al año de tratamiento y otro se mantuvo estable en esos tres años en una dosis media anual de 120 µg/día.

El implante definitivo de la bomba fue técnicamente posible en 31 pacientes, pero en un paciente hubo una incompatibilidad de espacio con el bolsillo abdominal que hizo imposible el implante final.

En 1 caso, el paciente, procedía de otro centro donde se le había implantado previamente una bomba, que no era funcionante desde hacía más de 2 años, y que tuvo que ser planteado como un nuevo caso. El resto de pacientes eran casos propios desde el inicio.

En todos los pacientes, se implantó de entrada, un modelo multiprogramable de la serie Synchromed de Medtronic, Syncromed EL en 25 casos (78,1%) y Syncromed II en 7 (21,9%), variando únicamente el modelo en función del año de implantación (inferior o superior al año 2004).

El tiempo de ingreso que se precisó para la realización del implante y la evolución posterior del paciente fue de $3,6 \pm 2,6$ días con un mínimo de 1 día y un máximo de 15.

La programación empleada fue básicamente en modo simple continuo en 28 casos (87,5%) y el resto en modo continuo complejo (Figura 16).

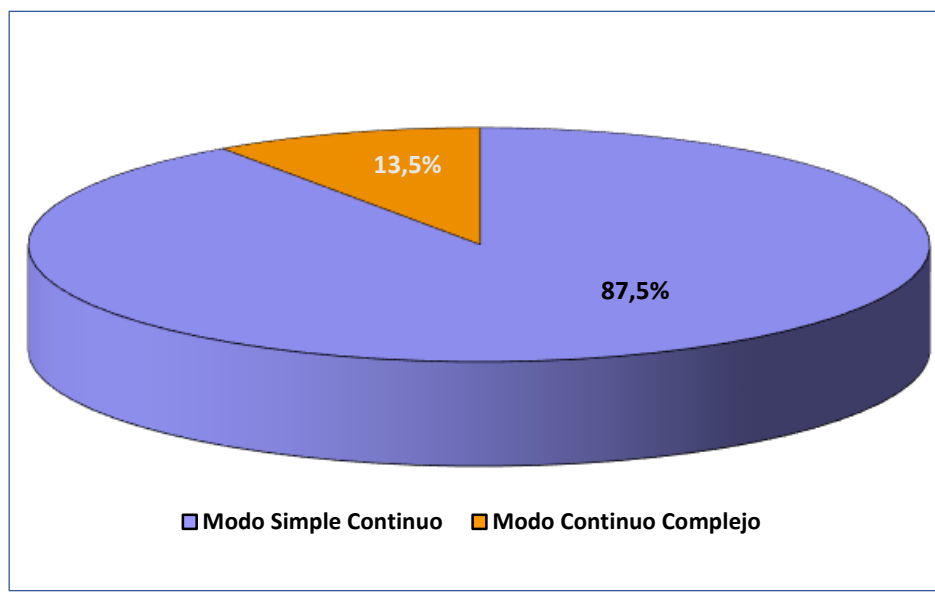


Figura 16.- Distribución según el tipo de programación de la bomba para la infusión intratecal de baclofeno, de los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

5.1.5.- Evolución de la dosis media anual en $\mu\text{g}/\text{día}$ recibida por los pacientes posteriores al implante, se partió de una dosis inicial de $174,2 \mu\text{g}/\text{día} \pm 117,1$, que se incrementó al año del implante a $310 \pm 217,9 \mu\text{g}/\text{día}$ ($n=29$), a partir de dicha fecha las fluctuaciones de las dosis media anual oscilaron en un rango de dosis que no llegaron a superar los $411,5 \pm 404,8 \mu\text{g}/\text{día}$ ($n=20$) (dosis media máxima alcanzada al quinto año del implante), con un valor mínimo de $265,6 \pm 241,6 \mu\text{g}/\text{día}$ ($n=14$) (dosis media máxima alcanzada al noveno año del implante) (Tabla 5).

El periodo que osciló entre los rellenos del reservorio de la bomba fue de 3 meses en 20 casos (64,5%) y 2 meses en 11 (35,5%).

La media de tiempo de tratamiento con la bomba de los 32 pacientes fue de $10,2 \pm 8,3$ años (Tabla 6).

En 15 casos de 31 (48,4%), los pacientes precisaron de un primer reemplazo, con una media de duración del primer implante de 7,3 años, y una mediana de 5,8 años, siendo el mínimo de duración de dicha bomba de 4 años y el máximo de 16.

En 11 pacientes (35,4%) se necesitó de un segundo reemplazo, con una vida media de la segunda bomba de 6,6 años, una mediana de 7,0 años con un mínimo de duración de 4 años y un máximo de 9.

En 6 casos (19,3%) se precisó de un tercer reemplazo, con una vida media de la tercera bomba de 7,5 años y una mediana de 7,4 años. El tiempo mínimo de duración de la tercera bomba fue de 4 años y el máximo de 11.

Hubo 1 solo paciente (3,3%) que requirió de un cuarto reemplazo de bomba, con 1,8 años de vida media del cuarto implante (Tabla 6).

Tabla 5.- Evolución de las dosis en $\mu\text{g}/\text{día}$ de baclofeno, en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015, durante los primeros 21 años de tratamiento.

Periodo	n	Media (años)	Mediana (Do Min.-Do Max) (años)	Desviación típica(años)
Inicio	31	174,2	150,0 (21-500)	117,1
AÑO 1	29	310,4	275,0 (21-1000)	217,9
AÑO 2	25	329,0	269,0 (21-1000)	251,1
AÑO 3	23	224,3	300, 0 (21-980)	236,6
AÑO 4	21	383,2	310,0 (21-1500)	343,7
AÑO 5	20	411,5	312,0 (21-1850)	404,8
AÑO 6	18	367,2	295,0 (0-2000)	459,1
AÑO 7	18	327,6	290,0 (0-1350)	340,7
AÑO 8	18	293,5	273,5 (0-1000)	271,7
AÑO 9	16	265,6	267,0 (0-1000)	241,6
AÑO 10	15	268,0	275,0 (0-1000)	255,65
AÑO 11	14	280,5	275,0 (0-1000)	253,2
AÑO 12	14	277,9	275,0 (0-1000)	288,85
AÑO 13	13	288,8	287,0 (0-1000)	263,6
AÑO 14	12	320,4	278,0 (0-1000)	267,8
AÑO 15	12	310,5	237,0 (0-1000)	283,1
AÑO 16	9	333,7	218,0 (0-1000)	332,4
AÑO 17	8	392,8	298,0 (50-1000)	335,5
AÑO 18	8	405,0	311,5 (50-1000)	341,8
AÑO 19	7	403,86	375,0 (120-849)	250,7
AÑO 20	5	297,6	319,0 (120-499)	145,6
AÑO 21	4	292,2	167,5 (120-499)	167,5

*Todas las dosis (Do) están expresadas en $\mu\text{g}/\text{día}$

** Do. Max: Dosis máxima; Do. Min.: Dosis mínima.

5.1.6.- Causas de los reemplazos, fueron las siguientes (Tabla 6):

En el primer reemplazo: 15 casos (92,3%) por agotamiento de la batería de la bomba y 1 caso por decúbito.

En el segundo reemplazo: 8 casos por agotamiento de la batería de la bomba (72,7%), 2 por decúbito del reservorio de la bomba (18,1%) y 1 caso por fallo mecánico de la bomba (9,0%).

En el tercer reemplazo: 3 casos (50%) por agotamiento de la batería, 2 (33,3%) por decúbito del reservorio de la bomba y 1 caso por complicaciones secundarias al desplazamiento del catéter subaracnoideo (16,6%),

La causa del cuarto reemplazo fue el decúbito de la bomba.

En total, 4 pacientes (12,9% sobre una n=31) precisaron de 1 solo reemplazo de la bomba, 5 pacientes (16,1%) precisaron 2 reemplazos, 5 casos (16,1%) precisaron 3 reemplazos y un cuarto reemplazo, fue necesario en 1 paciente (3,2%).

Tabla 6.- Necesidad de reemplazo en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

			1 ^{er} Reemplazo	2 ^o Reemplazo	3 ^{er} Reemplazo	4 ^o Reemplazo
n			15	11	6	1
%			48,4	35,4	19,3	3,3
Media en años			7,31	6,6	7,5	1,8
Mediana en años			5,88	7,0	7,4	1,8
Desviación típica en años.			8,3	1,7	2,8	
Valor máximo en años.			4	4	4	
Valor mínimo en años.			16	9	11	
Causas	Agotamiento Batería	n	12	8	3	0
		%	92,3	72,8	50	0
	Complicaciones	n	1	3	3	1
		%	7,7	27,2	50	100

*Los porcentajes están calculados sobre los 31 pacientes que han seguido con el implante definitivamente

En todos los reemplazos se cambió la bomba por otra multiprogramable de flujo variable de la serie Synchomed de Medtronic salvo en 1 caso, en el que se decidió implantar un modelo de flujo fijo usando la bomba Tricumed® de la casa Cardiva, debido a la estabilidad de las dosis del paciente a lo largo de su evolución previa con el modelo Synchomed de Medtronic.

5.1.7.- Evolución clínica postimplante.

5.1.7.1.- Evolución de la puntuación de la escala de Ashworth modificada (E.A.M.).

De los 30 pacientes que fueron seguidos durante un mínimo de 12 meses después del implante: 20 pacientes (66,6%) con afectación de miembros superiores antes del procedimiento, tenían afectación severa (3, 4) mientras que 28 pacientes (93,3%) no tenían espasticidad o ésta era leve (0,1 y 1+) durante el postoperatorio y 2 casos (6,6%) tenían una puntuación moderada de 2. Post-implante, ningún paciente presentó puntuación alta, $p < 0,01$ (Tabla 7)

En los miembros inferiores, en el periodo previo al implante, la puntuación era alta (3 y 4) en 29 casos (96,6%), existiendo un sólo caso con una puntuación de 2. Mientras que el periodo postimplante, 24 casos (80%) tenían una puntuación baja (0,1 y 1+) y en 6 casos (20%) fue moderada de 2 (Tabla 7).

En los miembros inferiores, en el periodo previo al implante, la puntuación era compatible con una espasticidad severa (3 y 4) en 29 casos (96,6%), existiendo 1 solo caso con una puntuación de 2 (espasticidad moderada). Mientras que el periodo postimplante, 24 casos (80%) no tenían espasticidad o era leve (0,1 y 1+), siendo moderada (2) en 6 casos (20%). Post-implante, ningún paciente presentó datos de espasticidad severa, $p < 0,01$ (Tabla 7).

Tabla 7.- Distribución de las puntuaciones de la escala de Ashworth modificada tanto en el periodo pre- como postimplante, en los pacientes tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.

Puntuación de la E.A.M.	MIEMBRO SUPERIOR PREIMPLANTE			MIEMBRO SUPERIOR POSTIMPLANTE			MIEMBRO INFERIOR PREIMPLANTE			MIEMBRO INFERIOR POSTIMPLANTE		
	n	%*	%**	n	%*	%**	n	%*	%**	n	%*	%**
0	7	21,9	23,3	10	31,3	33,3	0	0	0	2	6,3	6,6
1	0	0	0	14	43,8	46,6	0	0	0	11	34,4	36,6
1+	0	0	0	4	12,5	13,3	0	0	0	11	34,4	36,6
2	3	9,4	10,0	2	6,3	6,6	1	3,1	3,3	6	18,8	20
3	13	40,6	43,3	0	0	0	12	37,5	40	0	0	0
4	7	21,9	23,3	0	0	0	17	53,1	23,3	0	0	0
TOTAL	30	93,8	100	30	93,8	100	30	93,8	100	30	93,8	100

%* Porcentaje con respecto a los 32 pacientes estudiados.

%**Porcentaje con respecto a los 30 pacientes a los que se ha valorado la escala de Ashworth modificada.

5.1.7.2.- Evolución de la puntuación de la escala de espasmos de Penn (E.E.P.).

En esos 30 pacientes, la puntuación de la escala de espasmos de Penn sufrió también una mejoría sustancial. Así, en los miembros superiores en el periodo preimplante, indicaba espasmos severos (3 y 4) en 17 casos (56,6%) mientras que en el periodo postimplante las puntuaciones fueron de no existencia de espasmos, espasmos leves (puntuación de 1) o espasmos moderados (puntuación de 2) en 29 casos (96,7%), $p < 0,01$ (Tabla 8).

Esta tendencia con la reducción de los valores de la escala de espasmos de Penn, se objetivó también en los miembros inferiores, mostrando 27 pacientes (90%), una puntuación de espasmos severos en el periodo preimplante, mientras en el periodo postimplante 29 casos (96,7%), mostraron una falta de espasmos, espasmos moderados o moderados $p < 0,01$ (Tabla 8).

Tabla 8.- Distribución de las puntuaciones de la escala de espasmos de Penn tanto en el periodo pre- como postimplante, en los pacientes tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.

Puntuación de la E.E.P	MIEMBRO SUPERIOR PREIMPLANTE			MIEMBRO SUPERIOR POSTIMPLANTE			MIEMBRO INFERIOR PREIMPLANTE			MIEMBRO INFERIOR POSTIMPLANTE		
	n	%*	%**	n	%*	%**	n	%*	%**	n	%*	%**
0	7	21,9	23,3	8	25,0	26,7	1	3,1	0	3	9,4	10,0
1	2	6,3	6,7	17	53,1	56,7	1	3,1	0	20	62,5	66,7
2	4	12,5	13,3	4	12,5	13,3	1	3,1	0	6	18,8	20,0
3	12	37,5	40,0	1	3,1	3,3	14	43,8	46,7	1	3,1	3,3
4	5	15,6	16,7	0	0	0	13	40,6	43,3	0	0	0
TOTAL	30	93,8	100	30	93,8	100	30	93,8	100	30	93,8	100

%* Porcentaje con respecto a los 32 pacientes estudiados.

%**Porcentaje con respecto a los 30 pacientes a los que se ha valorado la escala de espasmos de Penn..

5.1.7.3.- Evolución del porcentaje de mejoría global percibido.

El porcentaje percibido de mejoría global inicial (valorado en la primera consulta ambulatoria después del implante), fue mayor o igual al 70% en 28 casos (87,5% sobre una n=32), 19 casos tuvieron una mejoría igual o superior al 85%(63,3% sobre n=30), 1 solo caso, mostró una mejoría inferior al 50% (Tabla 9).

Al año del implante, de los 21 casos (65,6% sobre n=32) en los que se estimó el porcentaje de mejoría global, 20 (95,2% sobre una n=21) presentaban una percepción de mejoría superior al 70%, de los que 15 (71,5% sobre una n=21) presentaban una mejoría igual o superior al 80%. Un sólo caso presentaba una mejoría inferior al 50% (Tabla 9).

A los cinco años del implante, fueron 19 los pacientes a los que se estimó el porcentaje de mejoría global (59,3% sobre una n=32), de los que 17 (89,4% sobre una n=19) tenían una puntuación igual o superior al 70%, y de los

que 10 (58,6% sobre una n=19) tenían una puntuación superior al 80% (Tabla 9).

En junio de 2015 (fin del periodo del estudio) o al final del tratamiento (media de seguimiento de 10,2 $\pm$ 8,3 años) se contabilizaron un total de 30 casos a los que se les pudo estimar el porcentaje de mejoría global (93,8% sobre una n=32), de los que 24 (80% sobre una n=30) refirieron una mejoría superior al 70%. La mejoría fue igual o superior al 80% en 15 (50% sobre una n=30). 5 pacientes (16% sobre una n=30) presentaron una puntuación inferior al 50% (Tabla 9).

Tabla 9.- Evolución del porcentaje percibido de mejoría global en los pacientes tratados de espasticidad entre los años 1990 y 2015.

	%	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mejoría Global al Inicio	30	1	3,1	3,3	3,3
	60	1	3,1	3,3	6,7
	70	1	3,1	3,3	10
	75	4	12,5	13,3	23,3
	80	4	12,5	13,3	36,7
	85	2	6,3	6,7	43,3
	90	15	46,9	50	93,3
	100	2	6,3	6,7	100
	Total	30	93,8	100	
Mejoría Global al año	30	1	3,1	4,8	4,8
	75	5	15,6	23,8	28,6
	80	9	28,1	42,9	71,4
	85	2	6,3	9,5	81
	90	3	9,4	14,3	95,2
	100	1	3,1	4,8	100
	Total	21	65,6	100	
Mejoría Global a los 5 años	0	1	3,1	5,3	5,3
	40	1	3,1	5,3	10,5
	70	1	3,1	5,3	15,8
	75	6	18,8	31,6	47,4
	80	3	9,4	15,8	63,2
	85	3	9,4	15,8	78,9
	90	4	12,5	21,1	100
	Total	19	59,4	100	
Mejoría Global en junio de 2015 o al final del tratamiento	10	1	3,1	3,3	3,3
	30	3	9,4	10	13,3
	45	1	3,1	3,3	16,7
	60	1	3,1	3,3	20
	75	9	28,1	30	50
	80	4	12,5	13,3	63,3
	85	3	9,4	10	73,3
	90	6	18,8	20	93,3
	100	2	6,3	6,7	100
	Total	30	93,8	100	

5.1.7.4.- Complicaciones.**a.- Complicaciones técnicas relacionadas con el implante.**

De los 31 casos a los que se les pudo implantar definitivamente la bomba, en 14 casos se presentó algún tipo de complicación. Así, 6 pacientes (19,4%) precisaron revisión quirúrgica por complicaciones relacionadas con movilización del catéter subaracnoideo (Cat. Subarac), 6 por obstrucción del catéter subaracnoideo (19,4%), 6 (19,4%) por decúbito de la bomba, 3 (9,7%) por infección del sistema y 4 (13,2%) complicaciones menores con un solo representante cada una (Tabla 10).

Tabla 10.- Descripción de las complicaciones técnicas relacionadas con el implante de una bomba para la infusión intratecal de baclofeno en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y el 2015, y número de complicaciones por paciente.

Revisión Quirúrgica	COMPLICACIÓN		n	%*	%**
SI	Desplazamiento Cat. Subarac.	1	5	16,1	15,7
		2	1	3,3	3,1
		TOTAL	6	19,4	18,8
	Decúbito de bomba	1	3	9,7	9,4
		2	3	9,7	9,4
		TOTAL	6	19,4	18,8
	Obstrucción Catéter	1	5	16,1	15,7
		2	1	3,3	3,1
		TOTAL	6	19,4	18,8
	Infección del sistema		3	9,7	9,4
	Fístula pericatóter		1	3,3	3,1
	Desconexión catéter a la bomba		1	3,3	3,1
	Torsión de la bomba		1	3,3	3,1
Fallo mecánico bomba		1	3,3	3,1	
TOTAL		25	81,1	78,2	
NO	Seroma en el lugar de implante		1	3,3	3,1
TOTAL			26	84,4	81,3
Nº DE COMPLICACIONES POR PACIENTE			n	%**	
NO COMPLICADOS			18	56,2	
COMPLICADOS	1 COMPLICACIÓN		6	18,7	
	2 COMPLICACIONES		2	6,2	
	3 COMPLICACIONES		4	12,5	
	4 COMPLICACIONES		2	6,2	
TOTAL			32	100	

*Sobre el total de los 31 casos a los que se les pudo implantar la bomba definitivamente

**Sobre el total de los 32 pacientes estudiados.

Hubo un caso de seroma postquirúrgico importante (3,3% sobre una n=31), que no precisó revisión quirúrgica.

De los 14 casos que se complicaron: seis tuvieron una sola complicación, 2 pacientes 2 complicaciones, 4 tuvieron 3 y 2 casos se complicaron en 4 ocasiones.

b.- Efectos adversos de la infusión de baclofeno.

El único efecto adverso relacionado con la infusión de baclofeno intratecal a largo plazo fue la existencia de una respuesta anómala a bajas dosis de infusión en 4 de los 31 pacientes que pudieron ser implantados definitivamente (12,9%), 2 de ellos (6,4%), quisieron la retirada definitiva de la bomba por mejoría del déficit o la enfermedad de base.

5.1.7.5.- Causas de pérdida de casos a lo largo del seguimiento.

En 5 casos (15,6% sobre una n=32), se procedió a la retirada definitiva de la bomba. Uno de ellos, ya comentado, en el posoperatorio inmediato, por intenso dolor, secundario a la incompatibilidad de espacio de la bomba en el reservorio. En otros 4, fue por expreso deseo del paciente, bien por un resultado no óptimo a lo largo de la evolución del implante en 2 casos (6,3% sobre una n=32), o bien por mejoría del déficit o de la enfermedad de base que hacía poco práctico para el paciente el continuar con el implante en otros 2 casos (6,3%).

En otros 2 pacientes (6,3%), no se retiró la bomba pero tampoco se prosiguió con la infusión ante una reducción de la respuesta al fármaco.

De los 32 pacientes, 11 fallecieron, todos por causas ajenas al implante, y secundarias a la enfermedad de base (Tabla 11).

En 2 casos (6,3%) fue imposible su seguimiento por emigración a otra provincia o región en uno de ellos, y por cambio a un proveedor de salud diferente financiado por la mutualidad de accidente de trabajo correspondiente y diferente a esta Unidad.

Tabla 11.- Descripción de los éxitos en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

		n	%	% válido	% acumulado
NO EXITUS		21	65,6	65,6	65,6
EXITUS	AMILOIDOSIS INTESTINAL	1	3,1	3,1	68,8
	EXTRAHOSPITALARIA	4	12,5	12,5	81,3
	INSUFICIENCIA CARDIACA	1	3,1	3,1	84,4
	LINFOMA NO HODKIN	1	3,1	3,1	87,5
	SEPSIS PULMONAR	1	3,1	3,1	90,6
	SEPSIS RESPIRATORIA	1	3,1	3,1	93,8
	SEPSIS URINARIA	1	3,1	3,1	96,9
	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	1	3,1	3,1	100,0
	Total Exitus	11	34,2	34,2	
	TOTAL	32	100,0	100,0	

Dolor y espasticidad.

En la evolución clínica de un paciente acabó haciéndose más relevante la sintomatología dolorosa (EVA =9) que la previa de espasticidad, por lo que se cambió la infusión de baclofeno por morfina al tercer año. Con la morfina se obtuvo una baja respuesta de la espasticidad (que ya no era el objetivo principal del tratamiento) pero buena respuesta al dolor, con una puntuación E.V.A. mantenida en 5 puntos a los 5 años. Al final, precisó la retirada definitiva del sistema ante imposibilidad técnica de un nuevo implante en la última revisión quirúrgica.

5.1.7.6. Comparación de pacientes con lesión medular y lesión encefálica.

Los pacientes con lesión medular y lesión encefálica fueron las categorías diagnósticas mayoritarias, con el 84,4% de los diagnósticos de espasticidad (27 casos). Así el diagnóstico de lesión medular se apreció en 18 casos (56,2% de los mismos) coexistiendo lesión encefálica en 9 pacientes (33,3%) (Tabla 1).

Si comparamos la distribución del sexo entre ambos diagnósticos, observamos que no hubo una diferencia significativa entre hombres y mujeres con una p de 0,573 (Tabla 12)

La media de edad de los pacientes con lesión encefálica fue de 27,5 años (IC95%: 19,7-35,3). La media de edad de los pacientes con lesión medular fue de 38,7 años (IC95%: 28,9-48,5). La diferencia de edad media no presentó significación estadística (Tabla 12 y Figura 17).

Tabla 12.- Diferencias entre edad y sexo entre los pacientes con espasticidad con lesión medular y lesión encefálica tratados entre 1990 y 2015.

Diagnóstico					
		LESIÓN MEDULAR n(porcentaje)	LESIÓN ENCEFÁLICA n(porcentaje)	Total n(porcentaje)	p
SEXO					
Hombre		12 (70,6%)	5(29,4%)	17(100%)	0,573
Mujer		6(60,0%)	4(40,0%)	10(100%)	
TOTAL		18	9	27(100%)	
EDAD (años)	Media	38,7	27,5		
	Mediana (Min-Max)	31,0 (13-68)	25 (17-46)		
	DT	19,5	10,1		
	I.C. 95%	(28,9-48,5)	(19,7-35,3)		

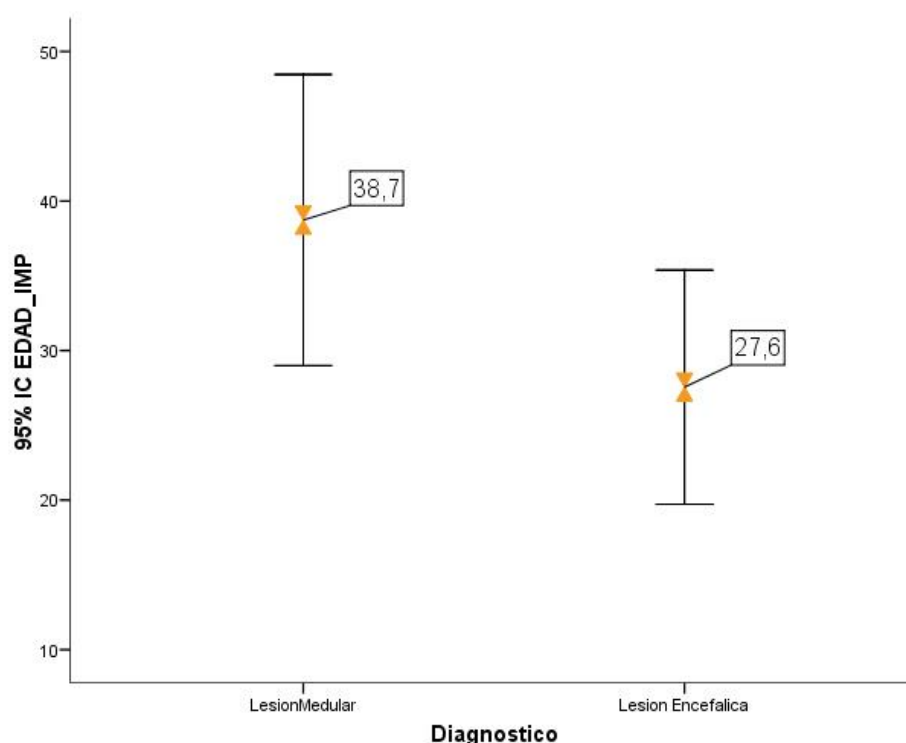


Figura 17.- Representación gráfica de la diferencia entre los índices de confianza con respecto a la media de las edades de los lesionados medulares frente a los pacientes con lesión encefálica en los casos tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

Respecto a la dosis inicial, aunque la dosis media anual en µg/día de baclofeno intratecal sólo se mostró más alta de forma significativa al primer año del implante con respecto a la inicial en los pacientes con lesión medular ($p < 0,005$), el incremento de las mismas a lo largo de todo el seguimiento no fue significativo en ninguno de los dos grupos (Tablas 13 y 14).

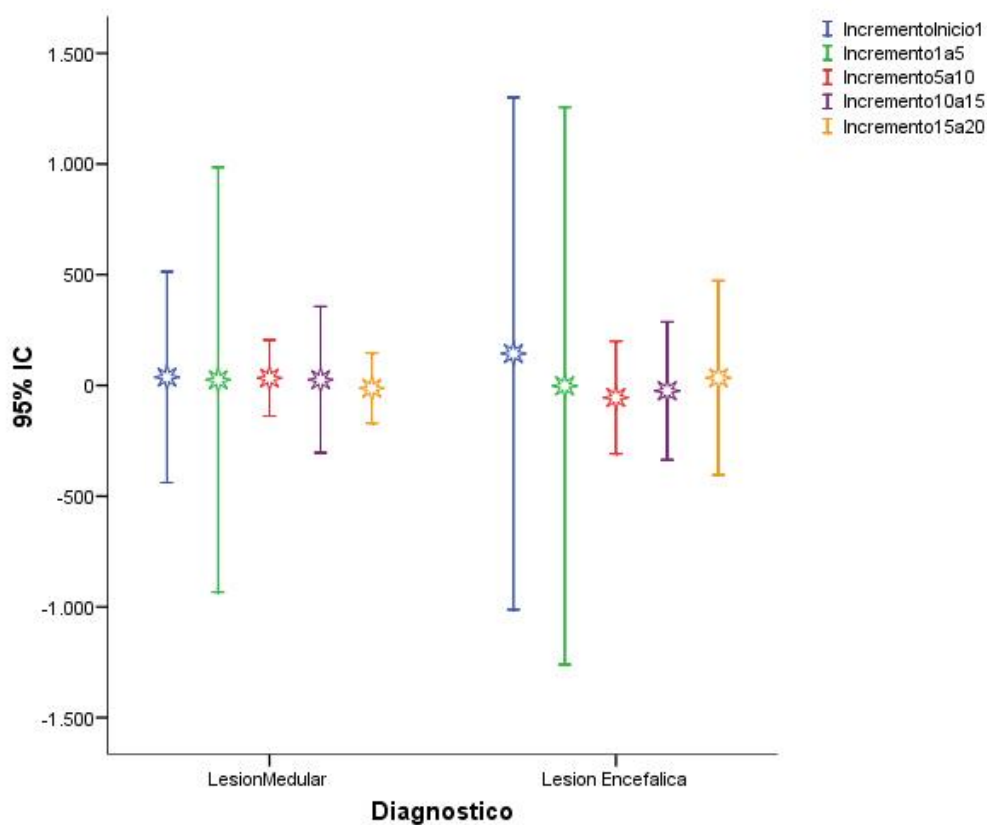
Tabla 13.- Comparación de la evolución de las medias, medianas y desviaciones típicas de las dosis en µg/d por año a lo largo de los primeros 20 años de implante de los pacientes con lesión medular frente a encefálica tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.

Periodo (años)	Lesión medular		Lesión encefálica	
	n	Mediana (Do Min.-Do Max) (años)	n	Mediana (Do Min.-Do Max) (años)
Inicio	18	100(21-200)	8	225(100-500)
AÑO 1	17	178(21-600)	5	402,5 (178-1000)
AÑO 2	17	187(21-1000)	5	334(225-597)
AÑO 3	15	210 (21-980)	5	379(275-635)
AÑO 4	13	234 (21-1500)	5	358 (285-598)
AÑO 5	12	288 (21-1850)	5	324 (250-435)
AÑO 6	11	290 (21-2000)	5	304 (180-535)
AÑO7	11	300 (21-1350)	5	280 (150-500)
AÑO 8	11	258 (21-1000)	5	289 (124-478)
AÑO 9	9	234 (21-1000)	5	324 (124-500)
AÑO 10	8	197,5 (21-1000)	5	299 (124-500)
AÑO 11	7	300 (34-1000)	5	250 (75-500)
AÑO 12	7	300 (34-1000)	5	250 (50-500)
AÑO 13	6	306,5 (50-1000)	5	250 (25-565)
AÑO 14	6	290 (50-1000)	4	255,5 (231-647)
AÑO 15	6	262 (50-1000)	4	225 (189-715)
AÑO 16	4	235 (50-1000)	4	268,5 (200-747)
AÑO 17	4	235 (50-1000)	3	246 (200-801)
AÑO 18	4	215 (50-1000)	3	313 (200-849)
AÑO 19	3	375 (120-600)	3	271 (200-849)
AÑO 20	2	235 (120-350)	2	259,5 (200-319)

Tabla 14.- Comparación de los incrementos de las dosis en µg/d por año a lo largo de los primeros 20 años de implante de los pacientes con lesión medular frente a lesión encefálica tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.

Periodo (años)	Lesión medular				Lesión encefálica		
	n	Mediana (Do Min.-Do Max)	p		n	Mediana (Do Min.-Do Max)	p
INICIO –AÑO 1	17	50(-50-400)	0,878	8	70(-30-900)	0,138	
AÑO 1-AÑO 5	12	50,5 (-75-1400)		0,345	5		-60 (-130-97)
AÑO 5-AÑO 10	8	0(-57-113)	0,500		5	-35 (-126- 132)	1,000
AÑO 10-AÑO 15	6	0 (-95-52)		0,317	2	-24,5(-267-215)	
AÑO 15-AÑO 20	2	-12,5 (-25-0,0)	1		499 (499-499)		

Figura 18.- Representación gráfica de las dosis medias de tratamiento de los pacientes con lesión medular frente a los pacientes con lesión encefálica tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.



Por otro lado la puntuación de la escala de Ashworth modificada mostraba una mayor afectación significativa ($p < 0,05$) de los miembros superiores entre los pacientes con lesión encefálica que con lesión medular. Así, 8 casos (100%) con lesión cerebral mostraba una espasticidad severa (3 y 4 puntos en la escala de Ashworth modificada), mientras que en los pacientes con lesión medular alcanzaban dicha puntuación 8 pacientes de 17 (47,1%) (Tabla 15).

Los valores en miembros inferiores antes del implante eran igualmente altos en ambos grupos, no existiendo diferencias significativas entre los mismos ($p = 0,319$) (Tabla 15).

En el periodo postimplante, tanto los pacientes con lesión medular como encefálica, mostraron una importante reducción de la puntuación de Ashworth tanto en miembros superiores como inferiores, sin diferencias entre ambos grupos (Tabla 15).

También la escala de espasmos de Penn mostró una reducción de la puntuación entre el periodo previo al implante como posterior al mismo, tanto en miembros superiores como inferiores en ambos grupos, no existiendo una diferencia significativa entre la distribución de los valores entre lesionados cerebrales y medulares.

Así, aunque la severidad de los espasmos era mayor tanto en miembros superiores como en miembros inferiores en lesionados cerebrales en el periodo preimplante, la diferencia de puntuación entre ambos grupos no fue significativa, con una $p = 0,08$ en miembros superiores y $p = 0,06$ en miembros inferiores (Tabla 16).

Hubo una reducción de la puntuación en ambos grupos tanto en miembros superiores como inferiores, con una diferencia entre ellos no significativa ($p < 0,05$) (Tabla 16).

Tabla 15.- Comparación de la puntuación de la escala de Ashworth modificada (E.A.M.) entre los pacientes con lesión medular versus lesión encefálica tratados entre 1990 y 2015.

DIAGNÓSTICO				p
EAM EN M. SUP. PREIMPLANTE	LESIÓN MEDULAR	LESIÓN ENCEFÁLICA	TOTAL	
NO ESPASTICIDAD	7(41,2%)	0	7(28%)	0,037
ESPASTICIDAD LEVE	0	0	0	
ESPASTICIDAD MODERADA	2(11,8%)	0	2(8%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	8(47,1%)	8(100%)	16(64%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN SUP. POSTIMPLANTE				0,062
NO ESPASTICIDAD	8 (47,1%)	0	8(32%)	
ESPASTICIDAD LEVE	8 (47,1%)	7 (87,5%)	15 (60%)	
ESPASTICIDAD MODERADA	1(5,9%)	1(12,5%)	2(8%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	0	0	0	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. PREIMPLANTE				0,319
NO ESPASTICIDAD	0	0	0	
ESPASTICIDAD LEVE	0	0	0	
ESPASTICIDAD MODERADA	7(41,2%)	5(62,5%)	12(48%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	10(58,8%)	3(37,1%)	13(52%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. POSTIMPLANTE				0,783
NO ESPASTICIDAD	1(5,9%)	0	8(32%)	
ESPASTICIDAD LEVE	12 (70,6%)	6 (75,3%)	15 (60%)	
ESPASTICIDAD MODERADA	4(23,5%)	2(25%)	6(24%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	0	0	0	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	

Tabla 16.-Comparación de la puntuación de la escala de espasmos de Penn de los pacientes con lesión medular versus lesión encefálica tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

DIAGNÓSTICO				p
EEP EN M. SUP. PREIMPLANTE	LESIÓN MEDULAR	LESIÓN ENCEFÁLICA	TOTAL	
NO ESPASMOS	6(35,3%)	0	6(24%)	0,08
ESPASMOS LEVES	1(5,9%)	1(12,5%)	2(8%)	
ESPASMOS MODERADOS	3(17,6%)	0	3(12%)	
ESPASMOS SEVEROS	7(41,2%)	7(87,5%)	14(56%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN SUP. POSTIMPLANTE				0,062
NO ESPASMOS	6 (35,3%)	0	6(24%)	
ESPASMOS LEVE	8 (47,1%)	6(42,9%)	14(56%)	
ESPASMOS MODERADA	3(17,6%)	1(12,5%)	4(16%)	
ESPASMOS SEVEROS	0	1(12,5%)	1(4%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. PREIMPLANTE				0,270
NO ESPASMOS	0	1(12,5%)	1(4%)	
ESPASMOS LEVE	0	0	0	
ESPASMOS MODERADA	1(5,9%)	0	1(4%)	
ESPASMOS SEVEROS	16(94,1%)	7(87,5%)	23(92%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. POSTIMPLANTE				0,268
NO ESPASMOS	2(11,8%)	0	2(8%)	
ESPASMOS LEVE	10(58,8%)	6(75%)	16(64%)	
ESPASMOS MODERADA	5(29,4%)	1(12,5%)	6(24%)	
ESPASMOS SEVERA	0	1(12,5%)	1(4%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	

Inicialmente hubo una mejoría global percibida superior al 70% en más del 80% de ambos grupos, no existiendo diferencias significativas entre ambos ($p = 0,324$) (Tabla 17).

Dichos porcentajes de percepción, fueron similares a lo largo del periodo de seguimiento no existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos en dichos porcentajes ($p > 0,05$) (Tabla 17)

Tabla 17.- Comparación de la puntuación del porcentaje percibido de mejoría global de los pacientes con lesión medular versus lesión encefálica tratados por espasticidad entre 1990 y 2015.

DIAGNÓSTICO					
PERIODO	% DE MEJORÍA GLOBAL	LESIÓN MEDULAR	LESIÓN ENCEFÁLICA	TOTAL	p
INICIAL	<70	1(5,9%)	1(12,5%)	2(8%)	0,324
	≥70	16(94,15)	7(87,5%)	23(92%)	
	TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
AL AÑO	<70	0	1(20%)	1(5,3%)	0,086
	≥70	14(100%)	4(80%)	18(94.7%)	
	TOTAL	14(100%)	5(100%)	19(100%)	
AL 5º AÑO	<70	0	1(20%)	1(5,9%)	0,11
	≥70	12(100%)	4(80%)	16(94,1%)	
	TOTAL	12(100%)	5(100%)	17(100%)	
AL FINAL*	<70	1(5,9%)	3(37,5%)	4(16%)	0,11
	≥70	16(94,1%)	5(62,5%)	21(84%)	
	TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	

*Al final del periodo del estudio (junio de 2015) o al final del tratamiento.

En cuanto a la necesidad de reemplazo, esta fue discretamente superior en los pacientes con lesión medular, pero esta diferencia no fue significativa ($p=0,074$) (Tabla 18).

Tabla 18.- Necesidad de reemplazos de bomba de pacientes tratados de espasticidad por lesión medular frente a los que padecían una lesión cerebral entre 1990 y 2015.

DIAGNÓSTICO					
PERIODO	NECESIDAD DE REEMPLAZO DE BOMBA	LESIÓN MEDULAR	LESIÓN ENCEFÁLICA	TOTAL	p
INICIAL	SI	9(50%)	4(44,4%)	13(48.1%)	0,074
	NO	9(50%)	5(55,6%)	14(51,9%)	
	TOTAL	18(100%)	9(100%)	27(100%)	

Por último, aunque el número de complicaciones fue superior en el grupo de lesión encefálica con un 55,6% frente al 38,9% del grupo de lesiones medulares, esta diferencia no fue significativa ($p=0,675$) (Tabla 19).

Tabla 19.- Complicaciones quirúrgicas de los pacientes tratados de espasticidad por lesión medular frente a los que padecían una lesión cerebral entre 1990 y 2015.

DIAGNÓSTICO				
COMPLICACIONES	LESIÓN MEDULAR	LESIÓN ENCEFÁLICA	TOTAL	p
SI	7(38,9%)	5(55,6%)	12(44.4%)	0,675
NO	11(61,1%)	4(44.4%)	15(55,6%)	
TOTAL	18(100%)	9(100%)	27(100%)	

5.1.7.7.- Comparación de los pacientes en función de la severidad del déficit neurológico.

En cuanto a la severidad del déficit se obtuvo la evolución de las dosis medias anuales en forma de $\mu\text{g}/\text{día}$ de 28 pacientes, de los cuales 8 (28,6%) padecían un déficit completo (plejía) y 20 (71,4%) un déficit parcial (paresia), no encontrándose incrementos significativos de las dosis medias en ambos grupos (grupo de plejía y grupo de paresia) a lo largo de su seguimiento (Tabla 20).

Tabla 20.- Comparación de los incrementos de las dosis en $\mu\text{g}/\text{d}$ por año a lo largo de los primeros 20 años de implante de los pacientes con plejía frente a los que padecían paresia, tratados por espasticidad entre los años 1990 y 2015.

Periodo (años)	PLEJIA			PARESIA		
	n	Mediana (Do Min.-Do Max)	p	n	Mediana (Do Min.-Do Max)	p
INICIO –AÑO 1	8	51,5 (-50-175)	0,753	20	100(-30-900)	0,929
AÑO 1-AÑO 5	6	28,0 (-75-523)		14	24 (-130-1400)	
AÑO 5-AÑO 10	5	-75,0(-798-(-25))	0,080	10	10 (-57- 132)	0,499
AÑO 10-AÑO 15	3	0 (0,0-25)	0,109,	9	0 (-267-215)	0,237
AÑO 15-AÑO 20	2	249,5 (0,0-499)	0,317	3	0 (-25-69)	0,655

La escala modificada de Ashworth se pudo valorar en 29 casos, de los cuales 8 (27,6%) padecían plejía y 21 (72,4%) paresia. En ambos grupos, se observó una mejoría de las puntuaciones de forma significativa entre el periodo preimplante y el posterior, pero no una diferencia de dichas puntuaciones entre ambos en cada uno de los periodos (Tabla 21).

Tabla 21.- Comparación de la puntuación de la escala de Ashworth modificada de los pacientes tratados de espasticidad con clínica de plejía con respecto a aquellos con clínica de paresia entre 1990 y 2015.

SEVERIDAD DEL DÉFICIT				p
EAM EN M. SUP. PREIMPLANTE	PLEJIA	PARESIA	TOTAL	
NO ESPASTICIDAD	4 (50 %)	3(14,3%)	7(24,1%)	0,100
ESPASTICIDAD LEVE	0	0	0	
ESPASTICIDAD MODERADA	0	3(14,3%)	3(10,3%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	4(50%)	15(71,4%)	19(65,5%)	
TOTAL	8(100%)	21(100%)	29(100%)	
EAM EN SUP. POSTIMPLANTE				0,062
NO ESPASTICIDAD	4 (50%)	5(23,8%)	9(31%)	
ESPASTICIDAD LEVE	4 (50%)	14 (66,7%)	18 (62,1%)	
ESPASTICIDAD MODERADA	0	2(9,5%)	2(6,9%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	0	0	0	
TOTAL	8(100%)	21(100%)	29 (100%)	
EAM EN M.I. PREIMPLANTE				0,183
NO ESPASTICIDAD	0	0	7(28%)	
ESPASTICIDAD LEVE	0	0	0	
ESPASTICIDAD MODERADA	2(25,2%)	11(52,4%)	13(44,8%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	6(75%)	10(47,6%)	16(55,2%)	
TOTAL	8(100%)	21(100%)	29(100%)	
EAM EN M.I. POSTIMPLANTE				0,783
NO ESPASTICIDAD	0	1(4,8%)	1(3,4%)	
ESPASTICIDAD LEVE	6 (75%)	16 (76,2%)	22 (75,9%)	
ESPASTICIDAD MODERADA	2(25%)	4(25%)	6(20,7%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	0	0	0	
TOTAL	8(100%)	21(100%)	29(100%)	

Algo parecido ocurrió con la puntuación de la escala de espasmos de Penn, en la que también hubo una mejoría significativa entre los periodos preimplante y postimplante, pero no una diferencias entre miembros superiores e inferiores en ninguno de los periodos estudiados (Tabla 22).

Tabla 22.- Comparación de la puntuación de la escala de espasmos de Penn en los pacientes tratados de espasticidad entre 1995 y 2015 según la severidad de la clínica.

SEVERIDAD DEL DÉFICIT				p
EEP EN M. SUP. PREIMPLANTE	PLEJIA	PARESIA	TOTAL	
NO ESPASMOS	3(37,5%)	3(14,3%)	6(20,7%)	0,299
ESPASMOS LEVES	1(12,5%)	1(4,8%)	2(6,9%)	
ESPASMOS MODERADOS	0	4(19%)	4(13,8%)	
ESPASMOS SEVEROS	4(50,0%)	13(61,9%)	17(58,6%)	
TOTAL	8(100%)	21(100%)	29(100%)	
EAM EN SUP. POSTIMPLANTE				0,124
NO ESPASMOS	3 (37,5%)	4(19%)	7(24,1%)	
ESPASMOS LEVE	4 (50,0%)	13(61,9%)	17(58,6%)	
ESPASMOS MODERADA	0	4(19%)	4(13,8%)	
ESPASMOS SEVEROS	1(12,5%)	0	0	
TOTAL	8(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. PREIMPLANTE				0,664
NO ESPASMOS	0	1(4,8%)	1(3,4%)	
ESPASMOS LEVE	0	0	0	
ESPASMOS MODERADA	0	1(4,8%)	1(3,4%)	
ESPASMOS SEVEROS	8(100%)	19(90,5%)	27(93,1%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. POSTIMPLANTE				0,283
NO ESPASMOS	1(12,5%)	1(6,9%)	2(6,9%)	
ESPASMOS LEVE	4(50%)	16 (76,2%)	20 (69%)	
ESPASMOS MODERADA	2(25%)	4(66,7%)	6(20,7%)	
ESPASMOS SEVERA	1(12,5%)	0	1(3,4%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	

Los porcentajes de mejoría global se mantuvieron por encima del 70% en más del 70% de los casos en todos los periodos estudiados salvo en el quinto año del grupo de plejia, donde se redujo dicho indicador a un 66,7% de los pacientes, aunque este dato implicó una diferencia significativa entre el porcentaje de mejoría global del grupo de paresia o el de plejia en todos los periodos del estudio (inicio, al año, a los cinco años o al final del implante o del periodo de estudio (junio de 2015) ($p>0,05$) (Tabla 23).

Tabla 23.- Porcentaje de mejoría global según la severidad del déficit entre los pacientes tratados de espasticidad entre el año 1990 y 2015.

SEVERIDAD DEL DÉFICIT					
PERIODO	% DE MEJORÍA GLOBAL	PLEJIA	PARESIA	TOTAL	p
INICIAL	<70	1(12,5%)	1(4,8%)	2(6,9%)	0,540
	≥70	7(94,15)	20(87,5%)	27(93,1%)	
	TOTAL	8(100%)	21(100%)	29(100%)	
AL AÑO	<70	1(14,3%)	0	1(4,8%)	0,143
	≥70	6(85,7%)	14(100%)	20(95,2%)	
	TOTAL	7(100%)	14(100%)	21(100%)	
AL 5º AÑO	<70	2(33,3%)	0	2(10,5%)	0,11
	≥70	4(66,7%)	13(100%)	17(89,5%)	
	TOTAL	6(100%)	13(100%)	19(100%)	
AL FINAL*	<70	2(25%)	4(19%)	6(20,7%)	0,110
	≥70	6(75%)	17(81%)	23(79,3%)	
	TOTAL	8(100%)	21(100%)	29(100%)	

Tampoco hubo una diferencia significativa ni en la necesidad de reemplazo de bombas ($p=0,261$) ni en el porcentaje de complicaciones ($p=0,959$) entre el grupo de plejia y el grupo de espasticidad (Tablas 24 y 25).

Tabla 24.- Necesidad de reemplazos de bomba en función de la severidad del déficit en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

SEVERIDAD DEL DÉFICIT				
NECESIDAD DE REEMPLAZO DE BOMBA	PLEJIA	PARESIA	TOTAL	p
SI	5(55,6%)	10(45,5%)	15(48.4%)	0,261
NO	4(44,4%)	12(54,5%)	16(51,6%)	
TOTAL	9(100%)	22(100%)	31(100%)	

Tabla 25.- Complicaciones en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015, en función de la severidad del déficit.

SEVERIDAD DEL DÉFICIT				
COMPLICACIONES	PLEJIA	PARESIA	TOTAL	p
SI	4(44,4%)	10(45,5%)	14(45.2%)	0,959
NO	5(55,6%)	12(54,5%)	17(54,8%)	
TOTAL	9(100%)	22(100%)	31(100%)	

5.1.7.8.- Comparación en función de si la causa de la lesión fue traumática o no.

En función de la causa, se pudo hacer el seguimiento de la media de dosis anual en 14 casos (48,3%) con un origen de la lesión no traumático y en 15 (51,7%) con un origen no traumático, no apreciándose una diferencia significativa en las necesidades de incremento de la dosis media anual en los primeros 20 años del estudio en ninguno de los dos grupos (Tabla 26).

Tabla 26.- Comparación de los incrementos de las dosis en función de si la causa de la lesión fue traumática o no.

Periodo (años)	NO TRAUMÁTICA			TRAUMÁTICA		
	n	Mediana (Do Min.-Do Max)	p	n	Mediana (Do Min.-Do Max)	p
INICIO –AÑO 1	14	70(-50,0-900,0)	0,237	15	60(-30-400)	0,169
AÑO 1-AÑO 5	9	113,0(-130,0-1400)		11	-24 (-101-388)	
AÑO 5-AÑO 10	6	0,0(-798-132))	0,715	9	71,1 (-126- 113)	0,441
AÑO 10-AÑO 15	6	0 (-267,0-215,0)	0,565	9	0(-95-52)	0,237
AÑO 15-AÑO 20	1	499 (499-499)		3	0(-25-69)	

La puntuación de la escala de Ashworth modificada, mejoró entre el periodo pre y posimplante tanto en miembros superiores como inferiores no existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos en ninguno de los momentos (Tabla 27).

Similar en este sentido, fue el comportamiento de las puntuaciones de la escala de espasmos de Penn entre los periodos pre y postimplantes pero sin que existiera una diferencia significativa entre ambos grupos en el mismo momento del estudio (Tabla 28).

Respecto al porcentaje de mejoría global percibido, éste fue superior al 70% en más del 70% de los casos en todos los periodos del estudio tanto en los pacientes con causa traumática como no traumática, salvo al final del estudio o del implante en los pacientes lesión de causa no traumática, en los

que se redujo al 68,7%, no existiendo una diferencia significativa en este parámetro entre ambos grupos en los mismo periodos del estudio (Tabla 29).

No existió tampoco una diferencia significativa tanto en la necesidad de reemplazo con una $p = 0,074$, como en el número de complicaciones entre ambos grupos (Tablas 30 y 31).

Tabla 27.- Comparación de la puntuación de la escala de Ashworth modificada de los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015 según la causa.

CAUSA				p
EAM EN M. SUP. PREIMPLANTE	NO TRAUMÁTICA	TRAUMÁTICA	TOTAL	
NO ESPASTICIDAD	2(12,5%)	5(35,7%)	7(23,3%)	0,192
ESPASTICIDAD LEVE	0	0	0	
ESPASTICIDAD MODERADA	1(6,3%)	2(14,3%)	3(10%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	13(81,3 %)	7(50%)	20(66.7%)	
TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	
				0,287
EAM EN SUP. POSTIMPLANTE				
NO ESPASTICIDAD	4 (25%)	6(42,9%)	10(33,3%)	
ESPASTICIDAD LEVE	10(62,5%)	8 (57,1%)	18 (60%)	
ESPASTICIDAD MODERADA	2(12,5%)	0	2(6,7%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	0	0	0	
TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	
				0,287
EAM EN M.I. PREIMPLANTE				
NO ESPASTICIDAD	0	0	0	
ESPASTICIDAD LEVE	0	0	0	
ESPASTICIDAD MODERADA	9(56,3%)	4(28,6%)	13(43,3%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	7(41,2%)	10(58,8%)	17(56,7%)	
TOTAL	17(100%)	8(100%)	25(100%)	
				0,976
EAM EN M.I. POSTIMPLANTE				
NO ESPASTICIDAD	1(6,3%)	1(7,1%)	2(6,7%)	
ESPASTICIDAD LEVE	12 (54,5%)	10 (71,4%)	22 (73,3%)	
ESPASTICIDAD MODERADA	3(18,8%)	3(21,4%)	6(20%)	
ESPASTICIDAD SEVERA	0	0	0	
TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	

Tabla 28.- Comparación de la puntuación de la escala de espasmos de Penn en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015 en relación a la causa.

CAUSA				p
EEP EN M. SUP. PREIMPLANTE	NO TRAUMÁTICA	TRAUMÁTICA	TOTAL	
NO ESPASMOS	2(12,5%)	5(35,7%)	7(23,3%)	0,296
ESPASMOS LEVES	2(12,5%)	0	2(6,7%)	
ESPASMOS MODERADOS	2(12,5%)	2(14,3%)	4(13,3%)	
ESPASMOS SEVEROS	10(62,5%)	7(50%)	17(56,7%)	
TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	
EAM EN SUP. POSTIMPLANTE				0,153
NO ESPASMOS	3 (18,8%)	5(35,7%)	8(26,7%)	
ESPASMOS LEVE	12(75%)	5(35,7%)	17(56,7%)	
ESPASMOS MODERADA	1(6,3%)	3(21,4%)	4(13,3%)	
ESPASMOS SEVEROS	0	1(7,1%)	1(3,3%)	
TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	
EAM EN M.I. PREIMPLANTE				0,405
NO ESPASMOS	1(6,3%)	0	1(3,3%)	
ESPASMOS LEVE	1(6,3%)	0	1(3,3%)	
ESPASMOS MODERADA	1(6,3%)	0	1(3,3%)	
ESPASMOS SEVEROS	13(81,3%)	14(100%)	27(90%)	
TOTAL	16(100%)	14(100%)	25(100%)	
EAM EN M.I. POSTIMPLANTE				0,128
NO ESPASMOS	2(12,%)	1(7,1%)	3(10%)	
ESPASMOS LEVE	13(81,3%)	7 (50%)	20(66,7%)	
ESPASMOS MODERADA	1(6,3%)	5(35,7%)	6(24%)	
ESPASMOS SEVERA	0	1(7,1%)	1(3,3%)	
TOTAL	16(100%)	8(100%)	30(100%)	

Tabla 29.- Comparación de la puntuación del porcentaje percibido de mejoría global según la causa de la lesión en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

CAUSA					
PERIODO	% DE MEJORÍA GLOBAL	NO TRAUMÁTICA	TRAUMÁTICA	TOTAL	p
INICIAL	<70	1(6,3%)	1(7,1%)	2(6,7%)	0,540
	≥70	15(93,7%)	13(92,9%)	28(93,3%)	
	TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	
AL AÑO	<70	0	1(8,3%)	1(4,8%)	0,788
	≥70	9(100%)	11(91,7%)	20(95,2%)	
	TOTAL	9(100%)	12(100%)	19(100%)	
AL 5º AÑO	<70	1(12,5%)	1(9,1%)	2(10,5%)	0,811
	≥70	7(87,5%)	10(90,9%)	17(89,5%)	
	TOTAL	6(100%)	13(100%)	19(100%)	
AL FINAL*	<70	5(31,3%)	1(7,1%)	6(20,0%)	0,100
	≥70	11(68,7%)	13(54,2%)	24(80%)	
	TOTAL	16(100%)	14(100%)	30(100%)	

Tabla 30.- Necesidad de reemplazo en función de la causa en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y el 2015.

CAUSA					
PERIODO	NECESIDAD DE REEMPLAZO DE BOMBA	NO TRAUMÁTICA	TRAUMÁTICA	TOTAL	p
INICIAL	SI	6(35,3%)	9(60%)	15(46.9%)	0,074
	NO	11(64,7%)	6(40%)	17(53,1%)	
	TOTAL	17(100%)	15(100%)	32(100%)	

Tabla 31.- Complicaciones en función de si la causa en los pacientes tratados de espasticidad entre 1990 y 2015.

CAUSA				
COMPLICACIONES	NO TRAUMÁTICA	TRAUMÁTICA	TOTAL	p
SI	6(35,3%)	8(53,3%)	14(43.8%)	1,054
NO	11(64,7%)	7(46.7%)	18(56,3%)	
TOTAL	17(100%)	15(100%)	32(100%)	

5.2. PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

5.2.1.- Datos demográficos y diagnósticos.

5.2.1.1.- Distribución por edad y sexo.

De los 58 pacientes con dolor crónico, 34 fueron mujeres (58,6%) y 24 hombres (41,4%), con una edad media de $54,7 \pm 16,3$ años (Tabla 32)

5.2.1.1.- Diagnósticos.

Tras asignar a cada una de los casos una categoría ya previamente especificada (Tabla 32 y 33), la distribución fue la siguiente:

1.-La categoría mayoritaria fue la D con 27 casos (el 46,5%), en la que el diagnóstico preponderante fue el síndrome postlaminectomía lumbar con 19 casos (70,3% sobre $n=27$).

2.-En segundo lugar, la categoría C con 16 casos (27,5% sobre $n=58$).

3.-Las categorías A y B contribuyeron, con 7 casos (12% sobre una $n=58$).

4.-La categoría E, contribuyó con un solo caso (Tablas 32 y 33).

Tabla 32.- Datos demográficos más categorías diagnósticas en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

EDAD	Nº casos	Edad Media	Mediana (Ed. Max-Ed. Min)		Desviación Típica (años)
	58	54,7	52,0 (21-93)		16,3
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SEXO	HOMBRE	24	41,4	41,4	41,4
	MUJER	34	58,6	58,6	100
	TOTAL	58	100	100	
CATEGORÍA DIAGNÓSTICAS	A	7	12	12	12
	B	7	12	12	24
	C	16	27,5	27,6	51,5
	D	27	46,4	46,5	97,9
	E	1	1,7	1,7	100
	TOTAL	58	100	100	

Tabla 33.- Diagnósticos y asignación de los mismos a una categoría diagnóstica de los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

DIAGNÓSTICOS Y CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	DIAGNÓSTICO	n	%	CATEGORÍA
	LESIÓN CIÁTICO POPLÍTEO EXTER	1	1,7	A
	NEURALGIA POSTRADIOTERAPIA	1	1,7	A
	NEURALGIA DEL TRIGÉMINO	2	3,4	A
	NEURITIS POSTHERPÉTICA DORSAL	1	1,7	A
	POLINEUROPATÍA SENCITIVO-MOTORA	1	1,7	A
	SCHWANOMA DEL NERVIO RADIAL	1	1,7	A
	CAVERNOMA MEDULAR	1	1,7	B
	DOLOR HEMICUERPO DE CAUSA NO FILIADA	1	1,7	B
	DOLOR HEMICUERPO POSTINFARTO CEREBRAL	1	1,7	B
	DOLOR TALÁMICO	3	5,2	B
	LESIÓN MEDULAR TRAUM	1	1,7	B
	NEUROSJÖGREN	1	1,7	B
	ARTRITIS PSORIÁSICA	1	1,7	C
	ARTRITIS REUMATOIDE	4	6,9	C
	CEFALEA INTRATABLE	1	1,7	C
	DESESTRUCTURACIÓN ART. COXOFEMORAL	1	1,7	C
	DOLOR CRÓNICO MÚSCULOESQUELÉTICO	7	12,1	C
	ENFERMEDAD DE PAGET	1	1,7	C
	NECROSIS AVASCULAR DE LA CABEZA DEL FÉMUR	1	1,7	C
	S. ARNOLD CHIARI INTERVENIDO	2	3,4	D
	CORDOMA L4 INTERVENIDO	1	1,7	D
	ESTENOSIS CANAL LUMBAR	1	1,7	D
	FRACTURAS VERTEBRALES OSTEOPORÓTICAS	1	1,7	D
	MIELOPATÍA CERVICAL INTERVENIDA	1	1,7	D
	SIRINGOMIELIA CERVICAL INTERVENIDA	1	1,7	D
	SÍNDROME POSTLAMINECTOMÍA LUMBAR	19	32,8	D
	SDRC TIPO1	1	1,7	E
	TOTAL	58	100	

5.2.2.- Datos relacionados con la clínica.

Como dato clínico más importante se tuvo en cuenta el tipo de dolor y la intensidad del mismo. Con respecto al tipo de dolor, este tenía características de dolor mixto en 29 casos (el 50% con respecto a una n=58), era neuropático en 16(26,6% sobre una n=58) y nociceptivo en 13 (22,4%) (Tabla 34).

La intensidad del dolor se valoró en 54 de los 58 pacientes en los que se implantó definitivamente la bomba. El valor inicial de EVA fue mayor de 8 en todos ellos, con una media de $9,5 \pm 0,6$ puntos.

5.2.3.- Comorbilidad asociada.

53 pacientes de los 58 (91,3%), padecían uno o más cuadros asociados con la sintomatología dolorosa (p.e. diabetes mellitus, artropatías degenerativas de otras localizaciones, etc) (Tabla 34).

De los 58 pacientes, 28 casos (48,3%) precisaban antiagregación y 5 (8,6%) anticoagulación (Tabla 34).

Tabla 34.- Clínica y comorbilidad en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

TIPO DE DOLOR	TIPO	n	%*	%**	% acumulado
	MIXTO	29	50	50	50
	NEUROPÁTICO	16	27,6	27,6	77,6
	NOCICEPTIVO	13	22,4	22,4	100
	TOTAL	58	100	100	
E.V.A. PREIMPLANTE	PUNTUACIÓN				
	10	31	53,4	57,4	57,4
	9	20	34,4	37	94,4
	8	3	5,1	5,5	100
	TOTAL	54	93,1	100	
POLIPATOLOGÍA DOLOROSA	NO	5	8,6	8,6	8,6
	SI	53	91,4	91,4	100
	TOTAL	58	100	100	
ANTIAGREGACIÓN	NO	30	51,7	51,7	51,7
	SI	28	48,3	48,3	100
	TOTAL	58	100	100	
ANTICUAGULACIÓN	NO	53	91,4	91,4	91,4
	SI	5	8,6	8,6	100
	TOTAL	58	100	100	

5.2.4.- Tratamientos preimplante.

5.2.4.1.- Toma de opiáceos sistémicos.

El 100% de los pacientes consumían o habían consumido previamente algún opiáceo sistémico, de los cuales, el más frecuente fue el parche transdérmico de fentanilo en 33 casos (56,9%), le seguía la morfina oral en su fórmula retard (MST) en 18 casos (31%) y los 7 pacientes restantes (12%) en forma de oxicodona, buprenorfina en parche transdérmico, sevredol, tapentadol retard y tramadol retard. Diez pacientes desarrollaron una intolerancia importante a opiáceos sistémicos. La dosis media en mg de morfina equivalente fue de $199,1 \pm 120,5$ mg, con una mediana de 180 mg, (rango: 30 mg - 450 mg). (Tablas 35).

5.2.4.2.- Técnicas intervencionistas del dolor.

De los 58 pacientes, 43 (74,1%) no habían respondido a técnicas intervencionistas del dolor (bloqueos periféricos y neuroaxiales entre otros) (Tabla 35).

A 18 pacientes (31%) se les indicó una primera fase de neuroestimulación dorsal y/o cervical de cordones posteriores. Dicha fase de selección fue superada por 10 de ellos (55,5% de los 18) y se les implantó un neuroestimulador definitivo, que fue efectivo durante una media de $4,1 \pm 1,9$ (rango: 0,8 – 9) años (Tabla 35).

RESULTADOS DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS POR DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Tabla 35.- Tratamiento recibido previamente por los pacientes con dolor crónico tratados entre 1990 y 2015

CONSUMO DE OPIÁCEOS		f	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
	SI	58	100	100	100
	TOTAL	58	100	100	
OPIÁCEO SISTÉMICO CONSUMIDO	BUPRENORFINA_TTS	1	1,7	1,7	1,7
	FENTANILO TTS	33	56,9	56,9	58,6
	MST	18	31	31	89,7
	OXICODONA	2	3,4	3,4	93,1
	SEVREDOL	1	1,7	1,7	94,8
	TAPENTADOL	1	1,7	1,7	96,6
	TRAMADOL RETARD	2	3,4	3,4	100
	TOTAL	58	100	100	
INTOLERANCIA A LOS OPIÁCEOS	NO	48	82,8	82,8	82,8
	SI	10	17,2	17,2	100
	TOTAL	58	100	100	
TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS DEL DOLOR	NO	15	25,9	25,9	25,9
	SI	43	74,1	74,1	100
	TOTAL	58	100	100	
NEUROESTIMULACIÓN QUIRÚRGICA	NO	40	69	69	69
	SI	18	31	31	100
	TOTAL	58	100	100	
FRACASO DE LA PRIMERA FASE	NO	10	55,5	55,5	55,5
	SI	8	44,5	44,5	100
	TOTAL	18	100	100	
NEUROESTIMULACIÓN DEFINITIVA	NO	8	44,5	44,5	44,5
	SI	10	55,5	55,5	100
	TOTAL	18	100	100	

5.2.4.3.- Test de selección preimplante e implante de bomba.

Todos los pacientes pasaron una fase de test de infusión de fármacos intratecales, que fue realizada mayoritariamente mediante bolos a través de punción lumbar en 44 pacientes (75,9%), aunque en 13 casos se optó por

perfusión continua a través de catéter subaracnoideo lumbar (22,4%) y en 1 solo caso, se realizaron bolos a través de catéter subaracnoideo (1,7%).

El fármaco más empleado fue la morfina, 57 casos (98%), siendo el test positivo en 53 casos de los 57 (92,9%). Se consideró como negativo en los otros cuatro casos (Tabla 36).

Los test fueron positivos a unos rangos de morfina de: 250-499 µg en 28 casos (52,8%), 500-999 µg en 15 pacientes y >1000ug en 10 pacientes (Tabla 36).

Minoritariamente se plantearon de forma inicial otros fármacos.

La ziconotida se empleó en 1 caso con una neuropatía del trigémino que resultó positivo a una dosis de 2 µg. Dicho paciente aunque tuvo una cierta mejoría inicial con dicha medicación, desarrolló una intolerancia a la misma, y se procedió a sustituirla en un periodo inferior a los 4 meses por morfina (Tabla 36).

La clonidina se empleó un paciente con dolor talámico postinfarto cerebral, en el cual existía una intolerancia a los opiáceos y fármacos adyuvantes por todas las vías de administración, objetivándose un “no beneficio”, no encontrándose una alternativa terapéutica razonable posterior (Tabla 36).

El tiempo medio de duración del Test de morfina fue de $4,6 \pm 1,4$ (rango: 3-15) días, con una mediana de 5 días.

Se implantó exitosamente a los 54 pacientes seleccionados con una bomba multiprogramable de la serie Syncromed de la compañía Medtronic, siendo el modelo inicial Syncromed EL® hasta el 2004 que se implantó en 22 casos (40,7%) y a partir de dicho año, 32 pacientes se beneficiaron del implante de un modelo más moderno como es el Syncromed II® de la misma ~~cas~~ empresa.

El tiempo medio de ingreso para el implante fue de $3,7 \pm 2,8$ (rango: 1-20) días, con una mediana de 3 días.

El tipo de programación que se adoptó inicialmente fue continua simple en 49 casos (90,7) y continua compleja en 5 (9,3%) (Figura 19).

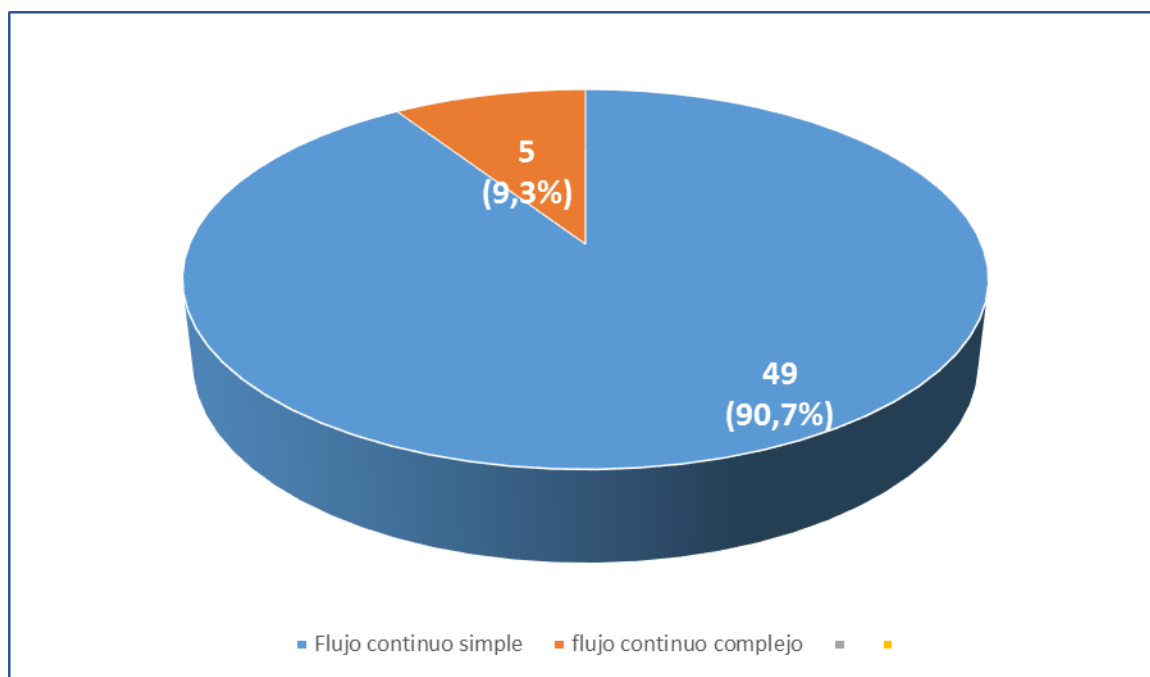


Figura 19.-Distribución del tipo de programación de la bomba de los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

RESULTADOS DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS POR DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Tabla 36.- Test intratecal de fármacos para la selección preimplante de los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

		f	%*	%*	% ACUMULADO
TEST DE SELECCIÓN		58	100	100	100
VÍA DEL TEST	BPL	44	75,9	75,9	77,6
	BOLO A TRAVÉS DE CAT. SUBARAC.	1	1,7	1,7	79,3
	PERFUSIÓN CONTINUA A TRAVÉS DE CAT. SUBARAC.	13	22,4	22,4	100
	TOTAL	58	100	100	
TEST DE MORFINA	NO	1	1,7	1,7	1,7
	SI	57	98,3	98,3	100
	TOTAL	58	100	100	
DOSIS TEST MORFINA	250-499	28	48,3	52,8	52,8
	500-999	15	25,9	28,3	81,1
	≥1000	10	17,2	18,9	100
	TOTAL	53	91,4	100	
RESULTADOS DEL TEST DE MORFINA	NEGATIVO	4	6,9	6,9	6,9
	NO_TEST	1	1,7	1,7	8,6
	POSITIVO	53	91,4	91,4	100
	TOTAL	58	100	100	
TEST CLONIDINA	NO	57	98,3	98,3	98,3
	SI	1	1,7	1,7	100
	TOTAL	58	100	100	
RESULTADOS TEST CLONIDINA	NEGATIVO	1	1,7	1,7	1,7
	NO_TEST	57	98,3	98,3	100
	TOTAL	58	100	100	
TEST ZICONOTIDE	NO	57	98,3	98,3	98,3
	SI	1	1,7	1,7	100
	TOTAL	58	100	100	
RESULTADOS DEL TEST DE ZICONOTIDE	NO_TEST	57	98,3	98,3	98,3
	POSITIVO	1	1,7	1,7	100
	TOTAL	58	100	100	

5.2.5.- Evolución de la dosis media de infusión de morfina.

La dosis inicial de morfina en el periodo postimplante fue de $575,4 \pm 230,4$ $\mu\text{g/día}$ de media (rango: 200 -3600 $\mu\text{g/día}$). Al cabo de un año, la dosis media se incrementó a $2032,7 \pm 1500$ $\mu\text{g/día}$, con una tendencia al aumento paulatino hasta una dosis media anual máxima en el duodécimo año de $3522,3 \pm 1500$ $\mu\text{g/día}$. Posteriormente, se produjo una reducción paulatina, bajando del umbral de los 2000 $\mu\text{g/día}$ a partir del décimo-octavo año. A lo largo de todo el seguimiento, la dosis mínima fue de 175 $\mu\text{g/día}$ y la máxima de 23000 $\mu\text{g/día}$, en un paciente al cuarto año de su seguimiento. Este último caso se trata de una reciente implantación y todavía está en evolución por la Unidad, siendo dicho incremento de dosis no del todo aclarada, y puesta en relación con una tolerancia importante a los opiáceos por parte de este paciente asociado posiblemente a un cuadro de hiperalgesia secundaria a opiáceos, que ya se comentará en otro apartado posterior. Hubo 7 pacientes (13% de 54), que superaron el veinteavo año de tratamiento, con una dosis media de $1446 \pm$ $\mu\text{g/día}$ en el año 21. De ellos, 5 han llegado a los 22 años de seguimiento, con 650 ± 650 $\mu\text{g/día}$ de media y un caso al año 23 con 450 $\mu\text{g/día}$ (Tabla 37).

El relleno de la bomba se realizó cada 3 meses en 29 casos (54,7%) (cuyo implante duró más allá de un mes ($n=53$), cada 2 meses en 22 (41,5%) y cada mes en 2 casos (3,8%).

5.2.6.- Evolución de la E.V.A.

Con respecto a la puntuación de la E.V.A., ésta pasó de una media de $9,5 \pm 0,6$ puntos en el momento previo al implante de la bomba a $3,1 \pm 0,9$ al año, con una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de la media en la E.V.A. de más de 6 puntos, no superando la media el dintel de los 5 puntos durante los 20 años estudiados. La puntuación media a los 20 años fue de $3,7 \pm 1,1$ ($p < 0,01$). La puntuación más alta la obtuvo un paciente con E.V.A. de 8 en el décimo-quinto año, en relación a una enfermedad neoplásica intercurrente, que condujo al exitus del mismo. (Tabla 37).

Tabla 37- Evolución de las dosis de morfina y del E.V.A., en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

Periodo	f	Media (años)	Mediana (Do Min.-Do Max) (años)	Desviación típica(años)
Inicio	54	575,4	826,0 (200-3600)	230,4
AÑO 1	54	2032,7	1500 (350-11000)	1500
AÑO 2	51	2416,7	1876 (480-12000)	2170
AÑO 3	43	2765,8	2150 (475-14000)	2677,4
AÑO 4	37	3310,8	2500 (200-23000)	3966,7
AÑO 5	37	2804,9	2353 (0-8202)	2166,4
AÑO 6	34	2826,7	2500 (175-8860)	2010,7
AÑO 7	27	2990,6	2506 (100-9000)	2116,5
AÑO 8	25	3402	2829 (756-9456)	2474
AÑO 9	18	3402,6	2867 (453-9764)	2397,9
AÑO 10	17	3400,6	2950 (348-9764)	2402,3
AÑO 11	16	3286,8	2952,5 (253-10000)	2532,4
AÑO 12	14	3522,3	3512 (1000-7891)	2212,5
AÑO 13	13	3164	3512 (990-5789)	1690
AÑO 14	13	2984,2	3579 (1020-5295)	1494,8
AÑO 15	13	3380,5	3251,5 (1100-7014)	2043,669
AÑO 16	12	3147	2448,5 (880-10102)	2889
AÑO 17	10	2122,2	1980 (800-3498)	1098,3
AÑO 18	7	1982,7	2150 (745-3278)	1080,2
AÑO 19	7	1965,4	2395 (350-3278)	1160,9
AÑO 20	7	1933,8	2600 (48-3278)	1270
AÑO 21	7	1446	1203 (100-2869)	1131,7
AÑO 22	5	650	650 (650-650)	650
EVOLUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL E.V.A. DURANTES LOS PRIMEROS 20 AÑOS				
Periodo	f	Media	Mediana (Min.- Max)	Desviación típica
PREIMPLANTE	54	9,5	10(8-10)	0,6
PRIMER AÑO	54	3,12	3 (2-5)	0,851
5º AÑO	43	3,7	3 (1-6)	1,1
10º AÑO	33	4,2	4 (3-6)	1,3
15º AÑO	15	4,4	4 (3-8)	1,3
20º AÑO	12	3,7	3 (3-6)	1,1

*Todas las dosis (Do) están expresadas en µg/día en el caso de la infusión intratecal

** Do. Max: Dosis máxima; Do. Min.: Dosis mínima.

5.2.7.- Necesidad de reemplazo de la bomba.

En 23 pacientes (42,6% sobre una n=54), se precisó un primer reemplazo con una duración media de la primera bomba de $6,1 \pm 2,3$ años. Las causas de este primer reemplazo fueron mayoritariamente el agotamiento de la batería del sistema en el 91,3% (n=23) y en 2 casos, fue debido a complicaciones infecciosas (Tabla 38).

En 13 casos, fue preciso un segundo reemplazo, con una duración media de la bomba de $6 \pm 1,7$ años, de ellos 11 casos (73,3%) debido a agotamiento de la batería, y 2 casos a complicaciones, uno por decúbito del sitio de implante de la bomba y el otro secundario a infección (Tabla 38).

En 3 pacientes fue imprescindible un tercer reemplazo con una duración media de $6,6 \pm 0,9$ años del tercer implante, el 100% secundario a agotamiento de batería de la bomba (Tabla 38).

En 2 casos se realizó un cuarto reemplazo, también por agotamiento de la bomba, que había tenido una duración media de $5,6 \pm 0,7$ años (Tabla 38).

La duración máxima de la bomba observada entre reemplazos fue de 9 años, y en un caso precisó su reemplazo antes del año por complicaciones relacionadas con la misma.

Los pacientes de la serie estuvieron una media de $7,8 \pm 4,3$ años con el sistema (rango: 1 mes-24 años), con una mediana de 13,6 años.

5.2.8.- Necesidad de opiáceos sistémicos.

De los 54 pacientes, 12 (22,2%) precisaron seguir con tratamiento opiáceo sistémico: de ellos 8 (66,6%) en forma de parches de fentanilo transdérmico, 2 en forma de MST, 1 en forma de oxicodona y otro como tramadol retard, siendo la dosis media de $48,3 \pm 141,2$ mg equivalentes de morfina. Esto supuso una reducción significativa de las necesidades de opiáceos sistémicos desde los $199,1 \pm 24,5$ mg de media que tenían los pacientes en el periodo previo al implante, con una ($p < 0,001$).

Tabla 38.- Necesidad de reemplazos y causas de los mismos, en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

			1 ^{er}	2 ^o	3 ^{er}	4 ^o
			Reemplazo	Reemplazo	Reemplazo	Reemplazo
n			23	13	3	2
%			42,6	24,1	5,5	3,3
Media en años			6,1	6	6,6	5,6
Mediana en años			6,4	6,5	6,5	5,6
Desviación típica en años.			2,3	1,7	0,9	0,7
Valor máximo en años.			9	8	8	6
Valor mínimo en años.			0	3	6	5
Causas	Agotamiento Batería	n	21	11	3	2
		%	91,3	84,6	100	100
	Complicaciones	n	2	2	0	0
		%	8,7	15,4	0	0

5.2.9.- Complicaciones.

5.2.9.1.- Complicaciones quirúrgicas.

Hubo 36 complicaciones documentadas en los 54 pacientes implantados que precisaron revisión quirúrgica. De ellas, 16 (51,6%) estuvieron relacionadas con el catéter subaracnoideo: 10 por obstrucción, 4 por desplazamiento, 1 por fistulización del catéter y 1 por desconexión del catéter a la bomba a nivel de la cresta iliaca (Tabla 39).

5 casos (9,2% de 54) sufrieron una desconexión del catéter de la bomba a esta, y precisaron una revisión precoz (Tabla 39) y en 4 casos (7,4% de 54) tuvo que explantarse momentáneamente el sistema y administrar tratamiento antibiótico por infección del mismo (Tabla 39).

Otros 4 casos (7,4% de 54) necesitaron revisión por decúbito de la bomba y exteriorización de la misma en el lugar del implante, 2 casos (3,7%), sufrieron una torsión de la bomba en el lugar del implante y también tuvieron que ser reintervenidos por dicha causa (Tabla 39).

En 3 pacientes se apreció un hematoma importante con seroma asociado que no precisó revisión. En 1 caso, en relación a una revisión de catéter subaracnoideo, se produjo una lesión medular con paraparesia asociada por anclaje del catéter, que tampoco precisó tratamiento quirúrgico por dicha causa (Tabla 39).

Estas 40 complicaciones se observaron en 24 pacientes (44,4%). Así, 16 pacientes presentaron 1 sola complicación, 4 pacientes tuvieron 2, 1 paciente presentó 4 y 1 paciente tuvo 6.

5.2.9.2.- Efectos adversos de la infusión de fármacos.

Entre las complicaciones médicas relacionadas con la infusión de morfina: 3 pacientes varones (12,5% de 24 varones), informaron de importantes problemas relacionados con la erección, 3 casos (5,5%) presentaban parámetros de alteración hipofisaria secundaria a la infusión intratecal de morfina, 2 casos (3,7%) comentaban importante somnolencia, que mejoró al reducir los parámetros de la infusión, 2 casos (3,7%) desarrollaron una hiperalgesia secundaria a opiáceos y a 2 (3,7%) pacientes se les tuvo que retirar definitivamente el sistema, por intolerancia a la morfina intratecal.

En el caso de la ziconotida, como ya se comentó previamente, se empezó con una infusión con dicho fármaco pero ante la intolerancia a la misma, tuvo que ser sustituida por morfina. En otro caso, se añadió la ziconotida a unas dosis bajas (0,6 µg/día), como fármaco adyuvante, a la infusión de morfina que ya estaba recibiendo, para tratar de reducir las necesidades cada vez más importantes de la misma, lográndose dicho objetivo.

Tabla 39.- Descripción de las complicaciones y del número de complicaciones por caso, en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

Revisión Quirúrgica	COMPLICACIÓN		n	%*	%**
SI	Desplazamiento Cat. Subarac.		4	6,9	7,4
	Obstrucción Catéter	1	8	13,8	14,8
		2	1	1,7	1,8
		3	1	1,7	1,8
		TOTAL	10	17,2	18.5
	Infección del sistema	1	3	5,2	5,6
		2	1	1,7	1,8
		TOTAL	4	6,9	7,4
	Decúbito de bomba		4	6,9	7,4
	Desconexión del catéter de la bomba		5	8,6	9,2
	Falsa malfunción de la bomba		5	8,6	9,2
	Fístula pericatóter		1	1,7	1,8
	Desconexión catéter subaracnoideo		1	1,7	1,8
Torsión de la bomba		2	3,4	3,8	
TOTAL		36	62,0	66,6	
NO	Seroma o hematoma en el lugar de implante		3	5,2	9,2
	Lesión medular		1	1,7	1,8
TOTAL			40	68,9	77,6
NO COMPLICADOS			34	58,6	
COMPLICADOS	1 COMOLICACIÓN		16	27,6	29,6
	2 COMPLICACIONES		4	6,9	7,4
	3 COMPLICACIONES		2	3,4	3,7
	4 COMPLICACIONES		1	1,7	1,8
	6 COMPLICACIONES		1	1,7	1,8
	TOTAL		24	41,4	44,4
TOTAL			58	100	

%* porcentaje en relación con el conjunto de los 58 pacientes de dolor crónico.

%**porcentaje en relación con los 54 pacientes que finalmente se implantaron

5.2.10.- Causas de pérdida de pacientes.

5.2.10.1.- Explantes definitivos del sistema.

De los 58 pacientes, 4 no superaron la fase test por lo que no llegaron a implantarse. De los 54 casos que se implantaron, 8 pacientes fueron posteriormente explantados a lo largo de su evolución: 3 casos por no respuesta adecuada del dolor a la infusión, 1 caso por preferir un tratamiento opiáceo sistémico (sobre todo después de salir al mercado los parches de

fentanilo transdérmico), 1 caso al que se le diagnosticó una enfermedad maligna metastásica no detectada en la fase preimplante, 2 casos ya mencionados por intolerancia a opiáceos sistémicos y 1 caso, que prefirió la retirada definitiva del sistema por mejoría de su enfermedad de base.

Otros 3 pacientes decidieron no seguir con la infusión por mejoría de su proceso de base aunque no se explantó el sistema ya que los pacientes prefirieron dejarlo para evitar riesgos quirúrgicos.

5.2.10.2.- Emigración.

Un paciente emigró a otra región de España, y no se pudo hacer un seguimiento adecuado del mismo.

5.2.10.3.- Exitus.

De los 58 pacientes con dolor crónico del estudio, 16 (27,6%) fueron exitus durante el periodo de seguimiento del estudio, entre cuyas causas no hubo alguna directamente relacionada con la bomba, como se puede apreciar en la tabla 40.

Tabla 40.- Exitus en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

	f	%	% válido	% acumulado
NO EXITUS	42	72,4	72,4	72,4
CARCINOMA DE ENDOMETRIO	1	1,7	1,7	74,1
COMPLICACIONES DE ENF DE BASE	1	1,7	1,7	75,9
ENDOCARDITIS BACTERIANA	1	1,7	1,7	77,6
EXTRAHOSPITALARIA	5	8,6	8,6	86,2
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	1	1,7	1,7	87,9
ISQUEMIA INTESTINAL	1	1,7	1,7	89,7
METÁSTASIS DE CARCINOMA DE MAMA	1	1,7	1,7	91,4
METÁSTASIS DE CARCINOMA DE PULMÓN	1	1,7	1,7	93,1
NEUMONÍA ASPIRATIVA	1	1,7	1,7	94,8
OCLUSIÓN INTESTINAL	1	1,7	1,7	96,6
REAGUDIZACIÓN EPOC	1	1,7	1,7	98,3
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	1	1,7	1,7	100,0
TOTAL	58	100,0	100,0	

5.2.11.- Comparación de pacientes con dolor crónico axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas.

El dolor crónico axial postquirúrgico y/o degenerativo (categoría D) estaba representado por 26 pacientes, es decir, el 44,8% de todos los casos, por lo que se procedió a comparar si existía algún tipo de diferencia de esta categoría frente al resto.

Así, en la misma categoría D, se observó una reducción significativa de la puntuación de la E.V.A. entre el periodo preimplante y el primer año de tratamiento con una reducción de la puntuación de 6 puntos, y también fue significativo un discreto ascenso de 0,6 puntos entre el primer y quinto año con una $p=0,008$, manteniéndose sin cambios significativos a partir de ese momento (Tabla 41).

El comportamiento con respecto al resto de categorías fue similar con una disminución significativa de la E.V.A. en el primer año de 6,6 puntos, y con un ascenso también de 0,6 puntos entre el primer y quinto año que fue significativo ($p=0,0005$), no existiendo diferencias significativas entre el resto de periodos (Tabla 41).

Por otro lado, la evolución de los incrementos de dosis medias anuales a lo largo de los primeros 20 años del estudio fue significativa en la categoría D al final de dicho periodo, es decir entre el décimo-quinto y el vigésimo año ($p=0,043$), en el resto de categorías lo fue en el periodo comprendido entre el primer año y el quinto ($p=0,016$). En el resto de periodos no se produjo un incremento o decremento significativo de las dosis medias anuales en ninguna de las categorías diagnósticas (Tabla 42).

Tabla 41.-Descripción de la puntuación del E.V.A. de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA											
E.V.A.	RESTO DE CATEGORÍAS						CATEGORÍA D				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p		n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p
PRE	28	9,6	10(9-10)	0,4	0,000	26	9,3	9,5(8-10)	0,7	0,000	
AL AÑO	22	3	3(2-5)	0,9		21	3,1	3(2-4)	0,7		
A LOS 5 AÑOS	16	3,6	3(1-6)	1,3	0,005	17	3,7	4(3-6)	1	0,008	
A LOS 10 AÑOS	4	3,5	3(3-5)	1	1,000	11	4,4	4(3-6)	0,9	0,190	
A LOS 15 AÑOS	2	4,5	4,5(3-6)	2,1		10	4,4	4(3-6)	1,3		
A LOS 20 AÑOS	1	3	3			6	3,8	3,5(3-6)	1,1	0,564	

Hubo una reducción significativa de las necesidades de opiáceos sistémicos del periodo preimplante con respecto al postimplante en ambos grupos ($p < 0,05$), siendo las mismas, superiores en el periodo posterior al implante en la categoría D que era de $76,1 \pm 191,2$ mg en dosis equivalentes de morfina oral, en comparación con los $22,5 \pm 61,9$ mg en dosis equivalentes de morfina oral del resto de categorías (Tabla 43)

Respecto a la necesidad de reemplazo fue mayor en la categoría D con el 65,2% ($n=23$) pero dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,141$) (Tabla 44).

También el número de complicaciones fue mayor en la categoría D frente al resto de categorías con el 58,3% ($n=24$) (Tabla 45).

Tabla 42.- Descripción de los incrementos (o decrementos) de las dosis medias anuales en µg/día de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

INCREMENTO DOSIS /AÑO (µg/día)	RESTO DE CATEGORÍAS					CATEGORÍA D				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	p	n	Media	Mediana (Min- Max)	DT	p
INICIAL	27	1333,2	700 (0-9000)	1901,3	0,247	24	1056,3	600 (0-6902)	1743,3	0,136
AÑO 1	21	628,4	235 (0-3220)	930,9	0,016	22	810,8	200 (-850-9400)	2047,6	0,088
AÑO 2	16	496,9	243 (-666-2392)	820,5		21	248,6	120 (-406-2000)	505,5	
AÑO 3	16	370,8	130 (-500-2829)	755,7		21	677,7	179 (-200-9000)	1934	
AÑO 4	16	99,3	136 (-1500-1109)	629,4		18	-62,4	-12,5 (-1900-1200)	656,8	
AÑO 5	11	124,9	55 (-455-690)	335,3		16	-28,1	-50 (-800-1025)	404,6	
AÑO 6	10	89,8	2 (-327-774)	333		15	194,4	191 (-342-1950)	540,7	
AÑO 7	6	79,6	73 (-444-456)	330,4	0,715	12	609,5	130 (-118-3300)	1155,1	0,878
AÑO 8	5	69,4	42 (-3034-456)	252,1		12	-44,9	7 (-2296-1164)	791,9	
AÑO 9	4	0,2	0 (-105-106)	86,1		12	-61,4	0 (-610-600)	325,9	
AÑO 10	4	118,7	118 (-95-334)	199,8		10	-247	-55 (-2395-460)	811,3	
AÑO 11	3	-983	-840 (-2109-0)	1061,7		10	297,7	251,5 (-300-1315)	455,8	
AÑO 12	3	-690,6	0 (-2102-30)	1222,3		10	-258,7	-105 (-3125-1038)	1076	
AÑO 13	3	-948	-1125 (-1789-70)	942,05	0,180	10	50,7	15 (-505-1420)	535,7	0,889
AÑO 14	2	1318	1318 (0-2636)	1863,9		10	313,5	40 (-300-2136)	701,2	
AÑO 15	2	-276	-276 (-652-100)	531,7		8	94,3	-75 (-1686-3088)	1343,4	
AÑO 16	1	-200	-200			6	223,3	125 (-250-1100)	492	
AÑO 17	1	-255	-255			6	-120,3	-123 (-350-170)	206,1	
AÑO 18	1	-395	-395			6	45,6	-123 (-271-300)	205,4	
AÑO 19	1	-302	-302		0,043	6	13,5	0 (-324-300)	221,7	0,043
AÑO 20	1	-302	-302			6	13,5	0 (-324-300)	221,7	

Tabla 43.- Descripción de las necesidades de opiáceos sistémicos de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

NECESIDAD DE OPIÁCEOS									
CATEGORÍA DIAGNÓSTICA D	Do Morfina Equivalentes Pre				Do Morfina Equivalentes Post				p
	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	
NO	32	207,1	170 (30-450)	138	28	22,5	0 (0-270)	61,9	0,000
SI	26	189,23	180 (40-450)	107,4	26	76,1	0 (0-900)	191,2	0,001

Tabla 44.- Necesidad de reemplazo de bomba de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

NECESIDAD DE REEMPLAZOS				
CATEGORÍA DIAGNÓSTICA D	NO	SI	TOTAL	p
NO	24(68,6%)	8(34,8%)	32(55,2%)	0,141
SI	11(31,4%)	15(65,2%)	26(44,8%)	
TOTAL	35(100%)	23(100%)	58(100%)	

Tabla 45.- Complicaciones quirúrgicas de los pacientes con dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas en los casos tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015.

COMPLICACIONES				
CATEGORÍA DIAGNÓSTICA D	NO	SI	TOTAL	p
NO	22(64,7%)	10(41,7%)	32(55,2%)	0,082
SI	12(35,3%)	14(58,3%)	26(44,8%)	
TOTAL	34(100%)	24(100%)	58(100%)	

5.2.12.- Comparación de los pacientes según el tipo de dolor.

En relación al tipo de dolor (neuropático, nociceptivo o mixto) la puntuación de la E.V.A se redujo de forma importante en los tres grupos. Así:

1.-En el caso de los pacientes con dolor mixto, la reducción fue significativa ($p < 0,05$) durante el primer año, pasando de una media de $9,30 \pm 0.6$

puntos en el periodo previo al implante a 3 puntos de media al año. Dicha puntuación se incrementó en 0,8 puntos entre el primer y quinto año que se consideró también significativa ($p=0,000$), no existiendo cambios significativos en los incrementos del EVA entre los periodos de los restantes 15 años (Tablas 46, 47 y 48).

2.-En el dolor neuropático, también se produjo una reducción de 6,1 puntos entre el periodo preimplante ($EVA=9,6\pm0,6$) y el primer año ($E.V.A.=3,7\pm0,6$) que fue significativa ($p<0,05$), también con un incremento de 0,2 puntos en la E.V.A. que fue considerado como significativo ($p<0,05$), grupo de dolor mixto, se produjo un incremento durante los primeros 5 años del implante que fue significativo ($p<0,05$), y aunque hubo diferencias, estas no fueron significativas en el resto de periodos (Tablas 46, 47 y 48).

Tanto en el caso de dolor neuropático como nociceptivo, aunque hubo diferencias en el incremento de dosis, estas no fueron significativas en ninguno de los periodos ($p>0,05$) (Tablas 49, 50 y 51).

En los tres grupos, las necesidades de opiáceos sistémicos, se redujeron de forma significativa en el periodo postimplante con respecto al preimplante ($p<0,05$), aunque hay que especificar que las necesidades aunque mucho menores que en el periodo postimplante, fueron más grandes en el grupo de dolor mixto ($77,5\pm185,5$ mg de dosis equivalente de morfina oral) que en las del grupo de dolor neuropático ($7,5\pm18,6$ mg de dosis equivalente de morfina oral) y del dolor nociceptivo ($20,7\pm53,9$ mg de dosis manteniéndose dicha puntuación estable en el resto del periodo (Tablas 46, 47 y 48).

3.-En el grupo de pacientes con dolor nociceptivo, se produjo también una reducción significativa ($p=0,004$) durante el primer año, no existiendo cambios significativos en el resto del periodo (Tablas 46, 47 y 48).

En los 3 grupos hubo una disminución marcada y significativa de las dosis medias anuales de opiáceos sistémicos (Tabla 52).

En el caso del dolor mixto se produjo una mayor necesidad de reemplazos con respecto al grupo de dolor nociceptivo y neuropático con 16

reemplazos (69,9% n=23), siendo esta diferencia significativa ($p<0,05$) (Tabla 53).

También hubo diferencias significativas ($p=0,028$) en el número de complicaciones del grupo de dolor mixto con respecto a los otros 2 grupos, englobando éste 17 complicaciones (70,8% sobre n=24) (Tablas 54).

Tabla 46.- Evolución del EVA en los pacientes con dolor mixto y neuropático, tratados entre 1990 y 2015.

TIPO DE DOLOR										
E.V.A.	DOLOR MIXTO					DOLOR NEUROPÁTICO				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p
PRE	29	9,3	9(8-10)	0,6	0,000	12	9,6	10(8-10)	0,6	0,005
AL AÑO	23	3	3(2-4)	0,7		10	3,7	3,5(2-5)	0,6	0,046
A LOS 5 AÑOS	19	3,8	4(2-6)	1,1		6	3,8	3,5(2-6)	1,4	
A LOS 10 AÑOS	12	4,3	4(3-6)	0,9		2	4	4(3-5)	1,4	0,655
A LOS 15 AÑOS	11	4,2	4(3-8)	1,3		0				
A LOS 20 AÑOS	7	3,7	3(3-6)	1,1		0				

Tabla 47.- Evolución del EVA en los pacientes con dolor mixto y nociceptivo, tratados entre 1990 y 2015.

TIPO DE DOLOR										
E.V.A.	DOLOR MIXTO					DOLOR NOCICEPTIVO				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p
PRE	29	9,3	9(8-10)	0,6	0,000	13	9,6	10(9-10)	0,4	0,004
AL AÑO	23	3	3(2-4)	0,7		10	3	2,7(2-4)	0,6	0,102
A LOS 5 AÑOS	19	3,8	4(2-6)	1,1		8	3,1	3(1-5)	1,126	
A LOS 10 AÑOS	12	4,3	4(3-6)	0,9		0				
A LOS 15 AÑOS	11	4,2	4(3-8)	1,3		0				
A LOS 20 AÑOS	7	3,7	3(3-6)	1,1		0				

Tabla 48.- Evolución del EVA en los pacientes con dolor neuropático y nociceptivo, tratados entre 1990 y 2015.

TIPO DE DOLOR										
E.V.A.	DOLOR NEUROPÁTICO					DOLOR NOCICEPTIVO				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p
PRE	12	9,6	10(8-10)	0,6	0,005	13	9,6	10(9-10)	0,4	0,004
AL AÑO	10	3,7	3,5(2-5)	0,6		10	3	2,7(2-4)	0,6	
A LOS 5 AÑOS	6	3,8	3,5(2-6)	1,4		8	3,1	3(1-5)	1,126	
A LOS 10 AÑOS	2	4	4(3-5)	1,4		0				
A LOS 15 AÑOS	0					0				
A LOS 20 AÑOS						0				

RESULTADOS DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS POR DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Tabla 49.- Evolución de las dosis medias anuales en µg/día en los pacientes con dolor mixto y neuropático tratados entre 1990 y 2015.

INCREMENTO DOSIS /AÑO (µg/día)	DOLO MIXTO					DOLOR NEUROPÁTICO				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	p	n	Media	Mediana (Min- Max)	DT	p
INICIAL	27	1467,1	700 (0-9900)	2378,4	0,092	12	1090,1	1005,5 (100-2700)	776,78	0,575
AÑO 1	24	782,8	200 (-850-9400)	1959	0,053	10	802,4	317 (0-3220)	1065,48	0,109
AÑO 2	21	496,9	246,3 (-666-2000)	527,3		8	545,3	343 (-265-2000)	838,7	
AÑO 3	21	689,9	200 (-200-9000)	1931,56		8	526	135 (0-2829)	958,5	
AÑO 4	19	-6,6	25 (-1900-1200)	659,7		7	42,1	0 (-1000-1109)	621,7	
AÑO 5	18	4,3	-12,5 (-800-1025)	399,7		3	117,3	117 (-455-690)	572,5	
AÑO 6	16	172,1	123 (-342-1950)	529,9	0,929	3	195,6	140 (-327-774)	552,6	0,655
AÑO 7	13	556,4	120 (-118-3300)	1122,3		3	319,6	400 (-103-456)	189,7	
AÑO 8	13	-38,2	48,5 (-2296-1164)	758,6		2	154	154 (0-308)	217,7	
AÑO 9	13	-48,5	0 (-610-600)	315,5		2	0	0 (0-0)	0	
AÑO 10	11	194,1	90 (-2395-460)	789,4		2	118	118 (0-236)	166,8	
AÑO 11	11	194,2	190 (-840-1315)	551,9	0,678	2	-1054,5	-1054,5 (-2109-0)	1491,2	
AÑO 12	11	-232,4	-90 (-3125-1038)	1024,5		2	-1051	-1051 (-2102-0)	1486,3	
AÑO 13	11	-52,4	30 (-505-1420)	508,3		2	-1457	-1457 (-1789-(-1125))	469,5	
AÑO 14	11	285	0 (-300-2136)	671,9		1	2636	2636	0	
AÑO 15	9	95	0 (-1686-3088)	1256,7		1	-652	-652	0	
AÑO 16	7	162,8	0 (-250-1100)	476,7	0,249	0				
AÑO 17	7	-139,5	-247 (-350-170)	194,9		0				
AÑO 18	7	-17,2	0 (-395-300)	250,7		0				
AÑO 19	7	-31,5	-302			0				
AÑO 20	1	-302	-302			0				

RESULTADOS DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS POR DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Tabla 50.- Evolución de las dosis media en µg/día de morfina en los pacientes tratados de dolor mixto y nociceptivo entre 1990 y 2015.

TIPO DE DOLOR										
INCREMENTO DOSIS /AÑO (µg/día)	DOLOR MIXTO					DOLOR NOCICEPTIVO				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p	n	Media	Mediana (Min- Max)	Desviación Típica	p
INICIAL	27	1467,1	700 (0-9900)	2378,4	0,092	12	721,4	439 (0-2203)	758,9	0,575
AÑO 1	24	782,8	200 (-850-9400)	1959	0,053	9	469,1	150 (0-2800)	902,6	0,116
AÑO 2	21	496,9	246,3 (-666-2000)	527,3		8	454,8	194,5 (-100-2392)	816,4	
AÑO 3	21	689,9	200 (-200-9000)	1931,56		8	37,1	151 (-1500-694)	689,4	
AÑO 4	19	-6,6	25 (-1900-1200)	659,7		18	-62,4	-12,5 (-1900-1200)	656,8	
AÑO 5	18	4,3	-12,5 (-800-1025)	399,7		6	82	27 (252-497)	249	
AÑO 6	16	172,1	123 (-342-1950)	529,9	0,929	6	78,8	240,8 (-252-404)	240,8	
AÑO 7	13	556,4	120 (-118-3300)	1122,3		2	-200,5	-200,5 (-444-43)	344,3	
AÑO 8	13	-38,2	48,5 (-2296-1164)	758,6		2	-1,5	-1,5 (-303-300)	426,38	
AÑO 9	13	-48,5	0 (-610-600)	315,5		1	-105	-105	0	
AÑO 10	11	194,1	90 (-2395-460)	789,4		1	-95	-95	0	
AÑO 11	11	194,2	190 (-840-1315)	551,9	0,678	0				
AÑO 12	11	-232,4	-90 (-3125-1038)	1024,5		0				
AÑO 13	11	-52,4	30 (-505-1420)	508,3		0				
AÑO 14	11	285	0 (-300-2136)	671,9		0				
AÑO 15	9	95	0 (-1686-3088)	1256,7		0				
AÑO 16	7	162,8	0 (-250-1100)	476,7	0,249	0				
AÑO 17	7	-139,5	-247 (-350-170)	194,9		0				
AÑO 18	7	-17,2	0 (-395-300)	250,7		0				
AÑO 19	7	-31,5	-302			0				
AÑO 20	1	-302	-302			0				

RESULTADOS DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS POR DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Tabla 51.- Evolución de las dosis media en µg/día de morfina en los pacientes tratados de dolor neuropático y nociceptivo entre 1990 y 2015.

INCREMENTO DOSIS /AÑO (µg/día)	DOLOR NEUROPÁTICO					DOLOR NEUROPÁTICO				
	n	Media	Mediana (Min- Max)	DT	p	n	Media	Mediana (Min- Max)	DT	p
INICIAL	12	1090,1	1005,5 (100-2700)	776,78	0,575	12	721,4	439 (0-2203)	758,9	0,136
AÑO 1	10	802,4	317 (0-3220)	1065,48	0,109	9	469,1	150 (0-2800)	902,6	0,116
AÑO 2	8	545,3	343 (-265-2000)	838,7		8	454,8	194,5 (-100-2392)	816,4	
AÑO 3	8	526	135 (0-2829)	958,5		8	37,1	151 (-1500-694)	689,4	
AÑO 4	7	42,1	0 (-1000-1109)	621,7		18	-62,4	-12,5 (-1900-1200)	656,8	
AÑO 5	3	117,3	117 (-455-690)	572,5		6	82	27 (252-497)	249	
AÑO 6	3	195,6	140 (-327-774)	552,6	0,655	6	78,8	240,8 (-252-404)	240,8	
AÑO 7	3	319,6	400 (-103-456)	189,7		2	-200,5	-200,5 (-444-43)	344,3	
AÑO 8	2	154	154 (0-308)	217,7		2	-1,5	-1,5 (-303-300)	426,38	
AÑO 9	2	0	0 (0-0)	0		1	-105	-105	0	
AÑO 10	2	118	118 (0-236)	166,8		1	-95	-95	0	
AÑO 11	2	-1054,5	-1054,5 (-2109-0)	1491,2	0,180	0				
AÑO 12	2	-1051	-1051 (-2102-0)	1486,3		0				
AÑO 13	2	-1457	-1457 (-1789-(-1125))	469,5		0				
AÑO 14	1	2636	2636	0		0				
AÑO 15	1	-652	-652	0		0				
AÑO 16	0					0				
AÑO 17	0					0				
AÑO 18	0					0				
AÑO 19	0					0				
AÑO 20	0					0				

Tabla 52.- Necesidad de opiáceos sistémicos antes y después del implante según el tipo de dolor, en los pacientes tratados entre 1990 y 2015.

NECESIDAD DE OPIÁCEOS									
TIPO DE DOLOR	Do Morfina Equivalentes Pre				Do Morfina Equivalentes Post				p
	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	
MIXTO	29	201,7	180 (30-450)	125	29	77,5	0 (0-900)	185,5	0,000
NEUROPÁTICO	16	193,1	150 (60-450)	133,25	12	7,5	0 (0-60)	18,6	0,003
NOCICEPTIVO	13	200,7	180 (80-450)	121,9	13	20,7	0 (0-180)	53,9	0,003

Tabla 53.- Necesidad de reemplazo de bomba según el tipo de dolor en los pacientes tratados entre 1990 y 2015.

NECESIDAD DE REEMPLAZOS				
TIPO DE DOLOR	NO	SI	TOTAL	p
MIXTO	13(22,4%)	16(27,6%)	29(50%)	0,044
NEUROPÁTICO	13(22,4%)	3(5,2%)	16(27,6%)	
NOCISEPTIVO	9(15,5%)	4(6,9%)	13(22,4%)	
TOTAL	35(60,3%)	23(39,7%)	58(100%)	

Tabla 54.- Complicaciones quirúrgicas en los pacientes tratados de dolor crónico entre 1990 y 2015 según el tipo de dolor.

COMPLICACIONES				
TIPO DE DOLOR	NO	SI	TOTAL	p
MIXTO	12(20,7%)	17(29,3%)	29(50,0%)	0,028
NEUROPÁTICO	12(20,7%)	4(6,9%)	16(27,6%)	
NOCICEPTIVO	10(17,2%)	3(5,2%)	13(22,4%)	
TOTAL	34(58,8%)	24(41,4%)	58(100%)	

5.2.13.- Comparación de los pacientes tratados de dolor crónico en relación a si se le indicó neuroestimulación previa o no.

Era muy importante conocer la respuesta a la neuromodulación quirúrgica mediante la infusión de fármacos, de los pacientes que habían sido

tratados previamente mediante la neuroestimulación (n=17). Así, se comprobó en dicho grupo, una reducción de la puntuación de la E.V.A. de 6,5 puntos (de una E.V.A.=9,6±0,6 previa al implante, se pasó a una E.V.A.=3,1±0,6 al año del mismo) que era significativo (p<0,05). Posteriormente, entre el primer y quinto años se incrementó en un 1,1 punto (de una E.V.A.=3,1±0,6 previa al implante, se pasó a una E.V.A.=4,2±1,2 al año del mismo) que también fue significativo (p<0,05), no encontrándose una diferencia significativa en el resto de los periodos de la evolución de los pacientes de este grupo.

El resto de los pacientes, tuvieron una reducción de la puntuación muy similar en el primer año del implante de 6,3 puntos en la E.V.A. (de una E.V.A.=9,4±0,6 previa al implante, se pasó a una E.V.A.=3,1±0,9 al año del mismo) que fue estadísticamente significativo. También en el periodo entre el primer año y el quinto (de una E.V.A.=3,1±0,9 al año del implante, se pasó a una E.V.A.=3,3±1 al año del mismo) que también era estadísticamente significativo (p=0,008). En el resto de periodos, no hubieron diferencias significativas (p=0,059) (Tabla 50).

Tabla 55.- Evolución de la puntuación del E.V.A. entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.

NEUROESTIMULACIÓN PREVIA										
E.V.A.	NO					SI				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p	n	Media	Mediana (Min-Max)	Desviación Típica	p
PRE	37	9,4	10(8-10)	0,6	0,000 0,008 0,059	17	9,6	10(8-10)	0,6	0,000 0,006 1,000 1,000
AL AÑO	27	3,1	3(2-5)	0,9		16	3,1	3(2-5)	0,6	
A LOS 5 AÑOS	21	3,3	3(1-6)	1,071		12	4,2	4(2-6)	1,2	
A LOS 10 AÑOS	5	4,6	5(3-6)	1,140		10	4	4(3-6)	0,9	
A LOS 15 AÑOS	3	4	4(4-4)	0		9	4,5	4(3-8)	1,5	
A LOS 20 AÑOS	1	3	3			6	3,8	3,5(3-6)	1,1	

En el incremento de la dosis media anual de morfina en µg/día, se produjeron diferencias entre los distintos periodos en ambos grupos, pero sólo

fueron significativas en el periodo entre el primer año y el quinto ($p < 0,05$), en el grupo con antecedente de neuroestimulación quirúrgica y entre el inicio y el quinto entre el grupo que no tenía dicho antecedente (Tabla 56).

Tabla 56.- Evolución del incremento o decremento de las dosis medias anuales entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.

NEUROESTIMULACIÓN PREVIA										
INCREMENTO DOSIS /AÑO ($\mu\text{g}/\text{día}$)	NO					SI				
	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	p	n	Media	Mediana (Min- Max)	Desviación Típica	p
INICIAL	34	1322,9	500 (0-9900)	2173,7	0,063	17	963	731 (200-2898)	683,3	0,501
AÑO 1	26	688,6	160,5 (-850-9400)	1884,6	0,070	17	772,2	284 (-250-3220)	1026,7	0,021
AÑO 2	23	406,7	145 (-100-2392)	649,6		14	272,8	190,5 (-666-2300)	697,6	
AÑO 3	23	553,3	40 (-500-9000)	1878,1		14	531,5	300 (54-2829)	716	
AÑO 4	21	-105	25 (-1900-1200)	412,1		13	205,4	192 (-322-1109)	412,1	
AÑO 5	16	3	-12,5 (-800-1025)	412,5		11	79,5	50 (-455-690)	337,9	
AÑO 6	15	71	4 (-327-540)	256,1	0,655	10	274,9	165,5 (-342-1950)	665,7	0,959
AÑO 7	8	404,9	81,5 (-444-2800)	998,9		10	455,3	126 (-118-3300)	1019,2	
AÑO 8	7	9,8	0 (-303-300)	187		10	-26,1	76 (-2296-1164)	880,9	
AÑO 9	6	96,5	0 (-105-600)	259,8		10	-247	0 (-610-106)	272,8	
AÑO 10	4	-73	2,5 (-500-213)	311,5		10	-170,3	100 (-2395-460)	823,8	
AÑO 11	3	146	78 (0-360)	189,3	0,180	10	-41	95 (-2109-1315)	928,3	0,401
AÑO 12	3	-73,3	-120 (-200-100)	155,3		10	-443,9	-45 (-3125-1038)	1223,6	
AÑO 13	3	81,3	120 (0-124)	70,46		10	-258,1	-134,5 (-1789-1420)	842,2	
AÑO 14	3	28,3	0 (0-85)	1046,2		9	631,5	80 (-300-2636)	1046,2	
AÑO 15	2	55	55 (0-110)	77,7		8	11,6	-187,5 (-1686-3088)	1369,4	
AÑO 16	1	250	250			6	148,3	-75 (-250-1100)	520,5	0,249
AÑO 17	1	-247	-247			6	-121,6	-121,5 (-350-170)	207,1	
AÑO 18	1	-395	-395			6	-20,1	0 (-395-300)	274,6	
AÑO 19	1	0	0			6	-36,8	-50 (-324-300)	256,9	
AÑO 20	1	0	0			6	-36,8	-50 (-324-300)	256,9	

Las necesidades de opiáceos expresados en dosis de mg oral de morfina, tampoco fueron significativas ($p < 0,05$), aunque en el grupo de neuroestimulación previa la dosis media en mg de morfina equivalente fue más alta (media $84,71 \pm 223,3$) que en el resto de casos (media $31,6 \pm 79,3$). (Tabla 57).

Tabla 57.- Evolución de las necesidades de opiáceos sistémicos antes o después al implantes, entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.

NECESIDAD DE OPIÁCEOS									
NEUROESTIMULACIÓN PREVIA	Do Morfina Equivalentes Pre				Do Morfina Equivalentes Post				p
	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	n	Media	Mediana (Min-Max)	DT	
NO	40	216,5	180 (60-450)	123,1	37	31,6	0 (0-270)	79,35	0,000
SI	18	160,56	120 (30-450)	122	17	84,71	0 (0-900)	223,3	0,03

Se observó una mayor necesidad de reemplazos en los pacientes no sometidos previamente a neuroestimulación quirúrgica. Este hecho podría estar en relación con la presencia en ese grupo de un mayor porcentaje de pacientes con dolor mixto, que como ya se comentó, tuvieron mayor necesidad de reemplazo (Tabla 58).

Tabla 58.- Necesidad de reemplazo entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.

NECESIDAD DE REEMPLAZOS				
NEUROESTIMULACIÓN PREVIA	NO	SI	TOTAL	p
NO	28(48,3%)	12(20,7%)	40(69,0%)	0,025
SI	7(12%)	11(19%)	18(31%)	
TOTAL	35(60,3%)	23(39,7%)	58(100%)	

No hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones entre ambos grupos (Tabla 59).

Tabla 59.- Complicaciones quirúrgicas entre el grupo con antecedentes de neuroestimulación quirúrgica frente al grupo sin este antecedente, en los pacientes tratados con dolor crónico entre 1990 y 2015.

COMPLICACIONES				
NEUROESTIMULACIÓN PREVIA	NO	SI	TOTAL	p
NO	26(44,8%)	14(24,2%)	40(69,0%)	0,141
SI	8(13,8%)	10(17,2%)	18(31%)	
TOTAL	34(58,6%)	24(41,4%)	58(100%)	

5.2.14.- Complicaciones en los pacientes antiagregados o anticoagulados frente al resto.

En los pacientes que tenían como comorbilidad el estar antiagregados (28 (48,3%)) se observó que existía un incremento significativo del número de complicaciones con una $p=0,014$ (Tabla 60). Esta diferencia no fue significativa en los pacientes anticoagulados (5(8,6%)) (Tabla 61).

Tabla 60.- Complicaciones en los pacientes con dolor crónico y antiagregados tratados entre 1990 y 2015 frente al resto de casos.

COMPLICACIONES				
ANTIAGREGACIÓN	NO	SI	TOTAL	p
NO	13(38,2%)	17(70,8%)	30(51,7%)	0,014
SI	21(61,8%)	7(29,2%)	28(48,3%)	
TOTAL	34(100%)	24(100%)	58(100%)	

Tabla 61.- Complicaciones en los pacientes con dolor crónico y anticoagulados tratados entre 1990 y 2015 frente al resto de casos.

COMPLICACIONES				
ANTICUAGULACIÓN	NO	SI	TOTAL	p
NO	30(88,2%)	23(95,8%)	53(91,4%)	0,310
SI	4(11,8%)	1(4,2%)	5(8,6%)	
TOTAL	34(100%)	24(100%)	58(100%)	

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD REFRACTARIA.

La espasticidad es una entidad que precisa de un manejo multidisciplinario, y el tratamiento mediante implantación de una bomba para la infusión intratecal de en casos menos severos, pero a partir de dosis superiores a 80 mg por vía oral se produce una alta incidencia de efectos adversos^{45,54,55}. Así, la máxima mejoría que se consigue con dosis amplias y tóxicas de baclofeno vía oral es la reducción de dos puntos en la escala de Ashworth⁵⁶.

Análisis de las variables demográficas y el diagnóstico.

El número de pacientes (32 para ser exactos), se sitúa dentro del rango de las diferentes series consultadas (Rango de casos: 12 casos⁵⁷ y 158⁵⁸).

Respecto al diseño de nuestro trabajo, se trata de un estudio observacional retrospectivo, con un seguimiento medio de casi 11 años. Salvo la serie de Penn et al 1989⁵⁶, que era una ensayo clínico randomizado y doble ciego (pero con sólo 20 pacientes y media de seguimiento de 19.2 meses), el resto de los estudios son observacionales, retrospectivos y con un seguimiento no superior a los seis años⁵⁹, salvo el caso excepcional de Malheiro et al⁶⁰, con una duración este último de 20 años, de pacientes con espasticidad y dolor, en el que predominaba el primer grupo con 123 pacientes, pero en el que el principal objetivo, fue analizar las complicaciones infecciosas que hubieron. Mención aparte merece el trabajo de Mathur et al 2014⁶¹, que realizan un estudio transversal mediante cuestionario, a pacientes con al menos 10 años de duración del implante; sólo consiguieron que rellenaran el cuestionario 24 pacientes, y no recopilaba la información de los participantes desde el momento del implante, algo que sí hace este estudio, y con un número mayor de pacientes.

También la edad (media 37,6 $\pm$ 17,5 años, (rango: 13-68)), de esta serie está dentro de la media del resto (rango; 30,1-47 años)^{62,63}.

La distribución por sexos fue similar a lo publicado, con discreto predominio de los varones en relación a las mujeres, posiblemente por una mayor incidencia en estos de una causa de origen traumática. Llama la atención el estudio de Mathur et al de 2014⁶¹, que estudia sólo pacientes con una historia de implantación superior a los 10 años, y en el que la distribución por sexos es casi la misma.

En algunos artículos, el número de pacientes de esclerosis múltiple permitió conformar un grupo representativo aparte^{62,64}, no siendo este nuestro caso, con tan sólo tres pacientes presentando este diagnóstico (9,4% sobre una n=32). En algunos casos, los pacientes con esclerosis múltiple se distribuyeron en el grupo de lesión medular. Al ser este un diagnóstico en el que pueden estar implicados tanto el nivel medular como el encefálico, la respuesta a la infusión puede variar y es contraproducente su agrupación dentro de cualquiera de los dos grupos. Por ello, desde el punto de vista del autor, es más adecuado desagregarlo en un grupo diferenciado o unirlo a entidades en las que también existe una afectación difusa del neuroeje, y que tengan un comportamiento clínico y evolutivo similar.

En los pacientes descritos en este estudio, se observó una distribución de dos casos con lesiones medulares por uno con lesión encefálica, hallazgo éste muy similar al observado en otras series que englobaban ambas entidades^{63,64}. Por otro lado, hubo algunos autores que sólo estudiaron pacientes con lesión encefálica⁶⁵ y otros sólo revisaron casos con lesión medular⁵³.

Hay autores⁶⁶ que sólo estudiaron pacientes con plejía, es decir, déficit completo, por considerar que son los que mejor responden a la infusión de baclofeno. En el presente estudio, los pacientes con déficit parcial (paresia) constituyeron el 70,9%, que fue muy similar a los observados en otras series.

Respecto al test de screening con baclofeno y el implante.

El test de prueba con baclofeno se realizó en la mayor parte de los pacientes (30 pacientes, (93,7%)) mediante infusión en bolos a través de

punción lumbar, coincidiendo con la totalidad de las series consultadas. Esta es la vía de primera elección para todos los autores, siendo muy interesante el protocolo propuesto por Delhaas et al⁶⁴ en sus pacientes, en donde se empleó un test con infusión continua a través de catéter cuando los resultados finales de la infusión en bolos a través de punción lumbar eran dudosos por encima de 100 µg. En esta serie, fue excepcional (dos casos) realizar el test mediante la perfusión continua a través de catéter, que no supera la vía clásica en cuanto a resultados, y el incrementar la dosis por encima de los 100 µg, redundó en una mayor incidencia de falsos positivos con una mayor tasa de fracasos del tratamiento a posteriori. Por otra parte, como ya se ha comentado, existe una mayor tasa de complicaciones con esta fórmula, siendo las más importantes, las de causa infecciosa.

El grupo con más representantes en cuanto a dosis de respuesta al test estuvo entre 51 y 100 µg (19 casos (59,4%)) .

En todos los estudios incluidos el presente, se eligió como bomba multiprogramable inicial, un modelo de la serie Synchomed de Medtronic.

Sobre la evolución de las dosis media anual.

En la gran mayoría de series consultadas, comentan un incremento importante durante los primeros seis meses a un año después del implante. De esa forma, Abel et al⁶⁷, informaba en 1994 de un aumento de la dosis media en los primeros seis y doce meses llegando hasta 627µg/día. Guillaume et al⁶⁸, por otro lado, refieren una dosis media inicial postimplante de baclofeno de 129 µg/día y 288 µg/día a los doce meses. De forma más detallada, Saval et al⁶² a los tres meses describe unas dosis medias entre 116,3 y 171,2 µg/día, que suben hasta 211,6 µg/día a los seis meses, que pasaron a 213,7 µg/día al año, a 301,2 µg/día a los dos años y a 317,4 µg/día. Así, esta autora encontró que hasta los tres años no existe una estabilización de las dosis medias. Unos pocos, como Ucar et al⁶³, comienzan con una dosis de 140 µg/día y asciende muy discretamente en la mitad de sus pacientes a un rango entre 120 y 170 µg/día al año. Llama la atención, el caso de Uchiyama et al⁶⁶, quien describe

dosis media diaria estable desde el principio hasta el final del seguimiento a los 25 meses en 171,6 $\mu\text{g}/\text{día}$ (rango: 60-344,5 $\mu\text{g}/\text{día}$), en contra de lo expuesto previamente.

Algunos autores refieren que existe una estabilización de las necesidades de baclofeno a partir de los seis meses de infusión. Saval et al⁶², en contra de esta observación, encuentra que existe una tendencia a la estabilización a partir de los tres años, como hemos comentado anteriormente. El único estudio que habla de pacientes con una evolución superior a los 10 años (porque era un criterio de inclusión) es el de Mathur et al⁶¹. Pero sólo hace un seguimiento de las dosis medias diarias durante los tres años que dura el estudio, con dosis media en la primera valoración de 627,9 $\pm$ 306,7 $\mu\text{g}/\text{día}$, al primer año de 636,5 $\pm$ 348,2 $\mu\text{g}/\text{día}$, al segundo año de 642,7 $\pm$ 336,5 $\mu\text{g}/\text{día}$ y al tercer año de 639,3 $\pm$ 334,2 $\mu\text{g}/\text{día}$. Así, el estudio de Mathur et al⁶¹. parece mostrar una estabilización durante el periodo del estudio, que se sitúa siempre pasados los 10 años posimplante. En nuestra serie se apreció un incremento importante en el primer año de infusión, desde una dosis inicial 174,2 $\pm$ 117,1 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el periodo inmediatamente posterior al implante, hasta 310 $\pm$ 217,9 $\mu\text{g}/\text{día}$ al primer año. Y a lo largo de los 20 primeros años de seguimiento, la media no supera el máximo de 411,5 $\pm$ 404,8 $\mu\text{g}/\text{día}$ (alcanzado al quinto año), ni baja de los 265,6 $\pm$ 241,6 $\mu\text{g}/\text{día}$ (obtenido al noveno año). Por lo tanto, en este estudio persiste una fluctuación de las dosis medias diarias durante todo el periodo de seguimiento, sin encontrar la estabilización que observan otros autores.

McIntyre et al⁵³, en su revisión de ocho estudios (que recogían en conjunto 162 pacientes con lesión medular), describe un grupo de pacientes en el que existe una marcada tolerancia en el primer año de seguimiento, llegando a cifras superiores a 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de dosis media, y que necesitaron de un periodo de descanso o interrupción del baclofeno, que era reemplazado generalmente por morfina. En esta serie hubo pacientes que llegaron incluso a 2000 $\mu\text{g}/\text{día}$. En todos estos casos (es decir, pacientes que superaron los 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$) , en lo primero en lo que se pensó fue en una malfunción del sistema, dicha hipótesis fue corroborado en el paciente que llegó a 2000 $\mu\text{g}/\text{día}$, y se

comprobó la existencia de una obstrucción del catéter subaracnoideo que precisó una solución quirúrgica, con la revisión y posterior reemplazo de dicho catéter. No se descarta que entre los pacientes de la presente serie, existieran algunos con tolerancia al baclofeno, pero esta, no está descrita como tal en la historia clínica.

Necesidad de reemplazos.

Mathur et al⁶¹, informan que la vida media de las bombas de los pacientes de su serie fue de 5,1 años, que estimaron que era un periodo de tiempo inferior a lo esperado, a pesar que la mayor parte de los reemplazos fueron en su caso relacionados al agotamiento de la batería, lo que viene a ser explicado por unas necesidades de infusión mayor en los mismos (más de 600 µg/día de media anual). Sólo Malheiro et al⁶⁰, exponen cual fue la necesidad de reemplazos en su serie, así, 74 pacientes precisaron un solo reemplazo, 69 de dos reemplazos y sólo 2 casos necesitaron de 3 reemplazos. La causa mayoritaria de los mismos, fue el agotamiento de la bomba en el 83 % de los casos y el resto a complicaciones). Aunque los pacientes de esta serie fueron mayoritariamente tratados de espasticidad (123 (84,8%)) y sólo 22(15,2%) fueron tratados de dolor crónico refractario, en ningún momento se desagregaron dichos grupos como en el presente estudio, lo que entraña importantes sesgos. Por otro lado, los autores de dicho estudio no especificaron la vida media del implante.

El resto de estudios no informan sobre este punto, achacable a que los tiempos de seguimiento en la mayor parte de los mismos, no superaron los diez años. En el presente estudio, la vida media de la mayor parte de los implantes fue superior a los 6,5 años (un 27% mayor que la de Mathur et al⁶¹). El 75,8% de las necesidades de reemplazo fueron secundarias a agotamiento de la batería de la bomba y el resto a complicaciones.

Sobre el seguimiento clínico.

Escalas de espasticidad de Ashworth modificada y de Penn.

En la mayor parte de las series consultadas, para el seguimiento clínico se escogieron: las escalas de Ashworth y de Asworth modificada para la valoración del grado de espasticidad, y la escala de espasmos de Penn para la valoración de la intensidad y severidad de los espasmos, salvo Mathur et al⁶¹, que sólo tuvo en cuenta la escala de espasmos de Penn, por considerar este autor, que la escala de Ashworth y Ashworth modificada son menos fiables.

En la literatura consultada, las puntuaciones de dichas escalas se trataron como una variable numérica, obteniéndose medias con desviación estándar en cada momento (antes y después del implante). El autor del presente estudio consideró que dicho tratamiento sólo tenía en cuenta la reducción o el incremento global de la media, sin valorar el comportamiento de la distribución de los diferentes sujetos en cada momento. Por ello en este estudio se planteó dicha variable como nominal, asignándole categorías de severidad (como ya se comentó con anterioridad). Así, desde las primeras series incluidas la de Penn et al 1989⁵⁶, se ha observado una reducción significativa de la puntuación en más de dos puntos entre el periodo preimplante y el postimplante. Así, se pudo objetivar una reducción significativa tanto de las puntuaciones en ambas escalas, como en el número de pacientes con espasticidad y espasmos severos. En el periodo previo al implante, las categorías que englobaban el mayor número de pacientes eran las categorías de espasticidad y espasmos severos, tanto en miembros superiores como inferiores, mientras que postimplante, la mayor parte de los los pacientes pasaron a no tenerlos o a que estos fueran leves, siendo esta significativa ($p < 0,05$).

Porcentaje de Mejoría Global.

Teniendo en cuenta la opinión de autores como Mathur et al⁶¹ que dudan de la validez de los resultados de la escala de Ashworth original y de la modificada, .en el presente estudio, dichas escalas se ratifican con el resultado

del porcentaje de mejoría global que referían los pacientes en su seguimiento en consultas externas programadas. La mejoría clínica > 70% referida por los pacientes a lo largo de su seguimiento, era similar a la mejoría de las puntuaciones en la escala de Asworth modificada y la de Penn). Por lo tanto, este resultado, fortalece los hallazgos previos.

Sobre el estado funcional.

Delhaas et al⁶⁴ emplearon como medida, la escala SIP- 68 (sickness impact profile- 68) en sus pacientes. Dicha escala consistente en 68 juicios sobre las funciones diarias, que se distribuyen posteriormente en seis categorías (autonomía somática, control motor, autonomía mental y de comunicación, interrelación social, estabilidad emocional y rango de movilidad), y en la que la reducción de puntuación implicaba una mejoría. Mientras, para valorar el grado de discapacidad usaron la Medida de Independencia Funcional (FIM™), que se utiliza para realizar un seguimiento de los cambios en la capacidad funcional de un paciente durante un episodio de atención en los servicios de rehabilitación hospitalaria. Delhaas et al⁶⁴ observaron que había una reducción no significativa del total de las puntuaciones del SIP-68 tanto a los 6 meses como al año ($p > 0,05$), pero sí fueron significativas las reducciones en las categorías de interrelación social ($p = 0,025$), estabilidad emocional ($p = 0,022$) y rango de movilidad ($p = 0,045$). Con respecto al FIM™, tampoco encontraron una diferencia significativa ($p < 0,05$), aunque sí apreciaron una mejoría significativa de las categorías locomoción y marcha/silla de ruedas a los seis meses ($p = 0,046$ y $p = 0,007$). En cambio, Guillaume et al⁶⁸, sí encontraron una mejoría significativa de la puntuación del FIM™ a los 12 meses del implante. En los pacientes de esta serie, no fue posible obtener un dato objetivo sobre la mejoría del resto de las funciones, por el tipo de diseño, pero en las notas de seguimiento en consulta, si se podía extrapolar esta. Así, pacientes que estaban encamados por imposibilidad para sentarse en una silla de ruedas, o que estaban en sillas de ruedas, consiguieron después del comienzo de la infusión o sentarse y desplazarse en una silla de ruedas o cierto grado de deambulaci3n, con alg3n tipo de ayuda, tambi3n en la

capacidad de transferirse de un medio a otro (silla-silla, silla-cama). Otros aspectos que mejoraron fueron las actividades relacionadas con el autocuidado, el control de esfínter en algunos casos, e incluso la capacidad de interrelación con terceros. En los pacientes muy dependientes, facilitó sus cuidados, mejorando el grado de salud del paciente y por supuesto disminuyendo la sobrecarga cuidador.

Sobre los índices de calidad de vida.

Aunque no fue posible calcular índices de calidad de vida por el diseño del estudio, en otras series encuentran una mejoría al respecto. Así, Delhaas et al⁶⁴ apreciaron una mejoría significativa del EQ-5D a partir de los seis meses del implante de la bomba ($p=0,040$) y aunque fue más alta al año, esta diferencia no fue significativa ($p>0,05$) comparada con la encontrada a los seis meses .

Sobre las complicaciones.

Borrini et al⁵⁸, hicieron un seguimiento de los efectos adversos tanto en forma de complicaciones quirúrgicas de las bombas como de los efectos secundarios de la infusión durante un año en 30 pacientes a los que se les había realizado un implante (20 casos era nuevos y 10 eran reemplazos). Objetivaron 31 complicaciones relacionadas con la cirugía o el sistema de un total de 38 efectos adversos, el resto estaba relacionados con la infusión de baclofeno. Las relacionadas con el catéter (nueve (29%) fueron las más frecuentes (4 por desplazamiento o emigración , 4 por malfunción de causa no clara y 1 por desconexión del catéter a la bomba). Con la misma frecuencia informaban de hematomas del reservorio de la bomba (29%). Comentaban dos casos de colecciones de L.C.R., que consideraron como una complicación menor. El resto de las complicaciones relacionadas con la cirugía o el sistema en esta serie fueron dehiscencia de la cicatriz quirúrgica en un caso, úlcera por decúbito de la bomba en otro caso, infección de la bomba, cefalea por hipotensión de L.C.R. y malfunción de la bomba. Entre complicaciones

relacionadas con la cirugía, Borrini et al⁵⁸, incluyeron una neumonía por aspiración, una obstrucción intestinal y una infección urinaria.

También Natale et al encuentran un mayor porcentaje de complicaciones relacionadas con el catéter subaracnoideo (8,9% del total de 112 pacientes seguidos), en forma de: oclusión en dos casos, tres roturas, cinco desplazamientos. Estos hallazgos son similares a los referidos por otros como Guillaume et al⁶⁸, Uchiyama et al⁶⁶, Lewis et al⁵⁵, Delhaas et al⁶⁴, Saval et al⁶², McIntyre et al⁵³, Ucar et al⁶³ y Vidal et al⁵². Pero como ya se ha comentado previamente, la mayor parte de estos estudios tienen un periodo de duración inferior a los diez años en comparación con nuestra serie, en la que la media de seguimiento supera esta cifra, y aunque en ella, las complicaciones más frecuentes siguen siendo las relacionadas con los catéteres subaracnoideos y la mitad de las mismas se deben a desplazamiento o movilización del mismo, la otra mitad son secundarias a obstrucción. Este dato se describe muy poco en la literatura, y no existe una explicación lógica, salvo el posible precipitado de sustancias presentes en el L.C.R., entre otros, proteínas y del propio fármaco a lo largo de la luz del catéter, obstruyendo la misma, y/o la reacción inflamatoria en la punta del catéter (granuloma de la punta) que podrían estar relacionados con los años de evolución de los pacientes.

Por otro lado, también se observó en esta serie, la úlcera por presión del reservorio en otros seis casos (19,4%), mencionándose con una frecuencia superior al resto de artículos. La explicación para esta cifra, en opinión del autor, tiene que ver con la forma de movilización de muchos de los pacientes en silla de ruedas, con maniobras bruscas tanto en las transferencias y la adopción de posiciones anómalas, que perduran en el tiempo y en muchos casos, como factor asociado, la existencia de un bajo índice de masa corporal. Todos estos factores potencian la compresión extrínseca de forma crónica de la piel del bolsillo donde está alojada la bomba, y reducen la irrigación de la misma, pudiendo estar relacionados con estas cifras más elevadas.

La infección, que constituyó en nuestra serie la tercera causa en frecuencia (3 casos (9,7%)) también tenía una frecuencia algo superior al resto

de publicaciones, y en algunos de estos casos, fue secundaria al decúbito antes comentado.

Como en todas las series, ninguno de los pacientes seguidos tuvo una muerte relacionada con el implante, aunque sí con la enfermedad de base.

Morfina y espasticidad.

En el caso comentado en los resultados, en el que la clínica predominante es el dolor y debe ser sustituido el baclofeno por morfina, dicho cambio de medicación es lógico, y está refrendado en la literatura, ya que la morfina ha sido usada para el tratamiento de la espasticidad⁵³. Rogano et al¹¹, trata a sus pacientes con morfina por ser este un fármaco más barato (10 \$) frente al baclofeno (200 \$) en su país (Brasil), observando una reducción de la puntuación de la escala de Ashworth de 4,6 puntos previos al implante a 2,1 posterior al mismo, con muy pocos efectos adversos. En el paciente que se cambió de baclofeno a morfina en la presente serie, los resultados de espasticidad fueron intermedios (reducción de la puntuación de la escala de Ashworth y de Penn de puntuaciones severas a moderadas), sí lográndose reducir el dolor, pasando de un E.V.A. de 9, a una E.V.A. de 5 durante todo el tiempo que duró el implante, alcanzando el objetivo real en este caso. Desde el punto de vista de la poca experiencia que se tiene en el uso de este fármaco en este centro para tal propósito por un lado, y la accesibilidad al baclofeno (fármaco de primera elección en la mayor parte de la literatura) que se tiene en estos momentos en nuestro país, debe ser considerado como fármaco de primera elección para el tratamiento de la espasticidad mediante infusión intratecal en nuestro medio, no descartándose valorar otras alternativas si este no da resultado.

Comparación de factores que podrían contribuir a los resultados.

Lesión encefálica frente a lesión medular.

Cabría pensar, y previamente se hizo así, que puede haber una diferencia significativa entre el tratamiento de la espasticidad con baclofeno intratecal en el tratamiento de los pacientes con lesión cerebral frente a aquellos con lesión medular. De hecho, los primeros estudios (entre otros los de Penn et al⁵⁶), fueron diseñados y planteados en pacientes con lesión medular fundamentalmente. Así, el uso de la infusión intratecal de baclofeno para lesionados medulares fue aprobado por la Food and Drug Administration en 1992, pero no fue hasta 1996 cuando este organismo, dio luz verde al uso del mismo en lesionados encefálicos.

Saval et al, no mencionan si existían diferencias de edad entre ambos grupos. En la presente serie, los pacientes con lesión encefálica, tenían unas edades inferiores a las de los lesionados medulares, pero esta diferencia no fue significativa ($p>0,05$), y esto estaba en relación con la causa no traumática de estirpe congénita y/o hereditaria en los mismos.

Tampoco fue significativa la distribución por sexos.

En cuanto al incremento de dosis medias diarias, se coincidió con Saval et al⁶², en que no existía un aumento significativo en ambos grupos.

En el grupo de lesionados encefálicos, existía un mayor número de pacientes con afectación severa de extremidades superiores. Pero al igual que Saval et al, en ambos grupos hubo una reducción significativa de las puntuaciones de las escala de Ashworth modificada y de espasmos de Penn, estando la mayor parte de las puntuaciones distribuidas en los grupos con afectación leve después del comienzo de la infusión, no existiendo una diferencia en este sentido entre lesionados cerebrales y medulares.

Tampoco se encontraron diferencias en los porcentajes de mejoría global entre lesionados medulares y encefálicos, refiriendo unos porcentajes altos (superiores al 70%) de mejoría en la mayor parte de los pacientes de ambos grupos en cada uno de los periodos que se tuvo en cuenta.

Como Borrini et al⁵⁸, tampoco se encontraron diferencias significativas en la distribución de complicaciones entre lesionados encefálicos y medulares.

En ninguno de los artículos consultados, se menciona de forma exhaustiva la necesidad de reemplazos, siendo esta la primera serie donde se habla de este aspecto, encontrándose que no existían diferencias significativas en este sentido entre ambos grupos ($p=0,074$).

Comparación entre pacientes con lesión completa (plejía) y lesión parcial (paresia).

Cabría pensar que una mayor lesión implicaría un peor control de la espasticidad y una mayor severidad de las mismas. Uchiyama et al⁶⁶, sólo trata pacientes con plejía, obteniendo buenos resultados en su serie (dicho estudio, tenía como fin determinar la utilidad del baclofeno en infusión intratecal para apoyar la implantación del mismo en Japón). La mayor parte del estudio trata tanto pacientes con afectación parcial como completa de la movilidad, pero obvian demostrar si existe alguna diferencia en la evolución de ambos grupos tras el tratamiento. Sí, comentan resultados en función de si existe afectación de dos o cuatro extremidades, pero como ya se mencionó en el apartado anterior, donde se menciona que los pacientes con lesiones cerebrales tienen una mayor afectación de las cuatro extremidades, no existen diferencias significativas con los lesionados medulares.

En la presente serie, no se encontró una diferencia significativa entre pacientes con plejía frente a los pacientes con paresia, tanto en los incrementos de las dosis medias diarias, ni en la mejoría de las escalas de Ashworth modificada y de espasmos de Penn, ni en el porcentaje de mejoría global referido en cada uno de los periodos de seguimiento, ni en la distribución en las necesidades de reemplazos o de las complicaciones.

Comparación entre pacientes con lesión de causa traumática frente aquellos con lesión de causa no traumática.

En esta serie, como ya se ha visto en los resultados, teniendo en cuenta, si la causa de la lesión fue traumática o no, se forman dos grupos similares en número de pacientes. La mayor parte de los artículos, mencionan de una u otra forma este aspecto, pero ninguno busca si existe alguna diferencia en este sentido.

Entre estos grupos de pacientes estudiados, no se encontró una diferencia significativa tanto en los incrementos de las dosis medias diarias, ni en la mejoría de la escalas de Ashworth modificada y de espasmos de Penn, ni en el porcentaje de mejoría global referido en cada uno de los periodos de seguimiento, ni en la distribución en las necesidades de reemplazos o de las complicaciones.

DISCUSIÓN EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

En el caso de pacientes con un dolor persistente y que no responde a los algoritmos de tratamientos más conservadores, incluidos la neuroestimulación quirúrgica tanto central como periférica, la última alternativa en muchos casos, es la valoración del implante de una bomba para la infusión de fármacos en el espacio subaracanoideo. En este sentido, hay que tener en cuenta un aspecto muy importante y ya comentado previamente, y es que los dos únicos fármacos que han sido aprobados normativamente por diversos organismos para el tratamiento por esta vía del dolor crónico, incluida la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (cuyo criterio siempre es tenido como referencia por otros organismos e instituciones), son la morfina y la ziconotida. En el caso de la ziconotida, es la única vía posible de administración por las características farmacológicas de la misma. En el caso de la morfina, aunque no es la única, si es la más eficiente (300 veces más potente que por vía oral), logrando efectos beneficiosos superiores con un índice de efectos secundarios mucho menor que por vía sistémica.

Análisis de las variables demográficas y el diagnóstico.

El número de pacientes (58), se sitúan dentro de la media de las diferentes series consultadas.

Respecto al diseño, se trata de un estudio observacional, retrospectivo, con un seguimiento global de toda la serie de 25 años, y con un seguimiento medio por paciente de $7,9 \pm 4,3$ años (tiempo medio de duración del tratamiento). Sólo existiendo trabajos en la literatura consiguiendo durante un periodo similar (≥ 20 años). Uno de ellos es el de Reig y Abejon en el 2009⁶⁹, con una serie de 205 casos portadores de bombas implantadas entre los años 1983 y 2002, de las que 198 casos eran multiprogramables; de ellos, 131 pacientes recibían únicamente morfina (el resto estaban usando una mezcla de fármacos), 64 casos por dolor oncológico y otros 67 por dolor no oncológico. La otra serie de

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

características similares (observacional longitudinal y retrospectivo y que tratara pacientes con dolor crónico no maligno con un seguimiento igual o superior a los 20 años) fue la de Malheiro et al. Con un total de 145 pacientes, sólo 22 pertenecían al grupo de dolor crónico, el resto fueron tratados por espasticidad. Por otro lado, el objetivo principal del mismo, no fue aclarar los resultados en cuanto al beneficio del tratamiento, sino valorar las complicaciones, y específicamente las de origen infeccioso.

Otros artículos consultados tenían una diseño observacional o prospectivo con una aleatorización simple ciego con placebo. Así, Hamza et al⁷⁰ en 2015, estudian si existía alguna diferencia en los resultados finales de los pacientes sometidos a test con bolos simples de morfina frente aquellos que recibieron una infusión continua, en los siguientes 36 meses tras el implante definitivo, no existiendo una diferencia significativa en los resultados finales de ambos grupos.

Raphael et al 2013⁴¹, son los únicos autores de los consultados, que han realizado un diseño prospectivo aleatorizado a doble ciego con el objetivo de valorar si el tratamiento con opiáceos a largo plazo era eficaz en una serie de 24 pacientes implantados.

Patel et al en el 2009⁴⁰, Hayek et al en el 2011⁷¹ y Falco et al en el 2013³⁷, valoraron el grado de evidencia en la literatura mediante el tratamiento estadístico de diferentes series, concluyendo que la evidencia en relación al dolor crónico no neoplásica era limitada.

La edad media de esta serie ($54,7 \pm 16,3$ años) estaba dentro del rango descrito en la literatura (40,1-72,3 años).

La distribución por sexos fue similar a lo publicado, observándose un predominio de las mujeres en relación con los hombres, salvo Raphael et al⁴¹, donde la distribución era la misma entre ambos.

En la mayor parte de los artículos donde este apartado estaba descrito, al igual que en esta serie, la categoría diagnóstica más frecuente fue el dolor axial degenerativo o postquirúrgico^{14,36,37,40,71-73}.

En cuanto al tipo de dolor asociado, la distribución fue similar a otras publicaciones con un predominio del dolor mixto⁷³. En el caso de Raffaelli et al⁷⁴, existía una similitud en frecuencias de dolor mixto, neuropático y nociceptivo, con un muy discreto predominio del dolor neuropático, ya que este autor estudió una población una edad media alta, con un aumento de la comorbilidad que esto ocasionaba (por ejemplo, un mayor porcentaje de diabetes mellitus con complicaciones metadiabéticas como polineuropatía diabética). Otros como Reig y Abejon⁶⁹, sólo distinguen dos tipos de dolor dentro los pacientes con dolor crónico no maligno: dolor neuropático y dolor nociceptivo, y no hablan de dolor mixto. Este predominio del dolor mixto en nuestra serie, está en relación con la mayor frecuencia de patología axial postquirúrgica.

Test de screening (morfina,ziconotida y clonidina) y el implante.

En nuestro estudio, el test de prueba para valorar la eficacia del fármaco fue realizado mayoritariamente mediante infusión en bolos a través de punción lumbar (44 pacientes, 75,9%). En el resto, se realizó mediante infusión continua a través de catéter previamente implantado. Respecto con la vía y la forma de hacer el test de prueba existe una gran controversia, que ha intentado aclarar Hamza et al, quien concluye que no existen diferencias significativas en el resultado final entre ambas alternativas, aunque en la experiencia de nuestro equipo, la infusión continua a través de catéter, entraña un mayor riesgo, entre otros por el mayor índice de infecciones, por lo que la perfusión en bolos a través de punción lumbar es preferible.

Pacientes en los que se les realizó un test de prueba con morfina.

En relación con la dosis media del Test, Reig y Abejon⁶⁹ informan de una media de 400 µg/día (utilizaron perfusión continua a través de catéter), similar a otros artículos⁴⁰ con una media en el test de morfina de 470 µg. Hamza et al⁷⁰ en su protocolo de test divide a los pacientes en dos grupos, después de implantarles un catéter subaracnoideo med. El grupo A (o de infusión en bolos) reciben una escalada de dosis de 125 µg a 240 µg y, en

algún momento, suero salino. El grupo B (o de infusión continua), comenzaba con una infusión de 5 µg/h, seguía con 10 µg/h y en algún momento se infundía suero salino como control. En ambos grupos se valoraba entre otros, la reducción del dolor en un 50%, la coexistencia de efectos adversos, y el grado de mejoría funcional. A lo largo de la descripción de los resultados, no desagrega los pacientes por la dosis a la que respondieron finalmente. Como comentamos previamente, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En otros estudios, no se informa de la dosis media del test³⁶, o directamente no se informa sobre el mismo. En nuestro estudio, se dividieron los pacientes, como ya se describió en los resultados, en función de su respuesta a diferentes rangos de dosis, siendo mayoritarios los pacientes que respondieron a dosis entre 250 y 499 µg de morfina, muy similares a la medias antes comentadas.

Como en los pacientes con espasticidad, se eligió como bomba multiprogramable inicial, un modelo de la serie Syncromed de Medtronic, igual que la mayor parte de los pacientes del resto de las series.

Sobre la evolución de las dosis media anual.

Reig y Abejón dividen a los pacientes de su serie en cuatro grupos en función de las dosis media de morfina al día: <2000 µd/día, 2000-4999 µd/día, 5000-14999 µd/día y > de 15000 µd/día, encontrando que el 36,8% de los casos necesitaban dosis inferiores a 2000 µd/día, un 24,4% precisaban dosis entre 2000 y 4999 µd/día, un 29% estaban distribuidos en el rango entre 5000 y 14999 µd/día y un 9,9% requerían una dosis superior a 15000 µd/día. Patel et al comenta, en su metaanálisis, un estudio realizado por Roberts et al en el 2001 sobre 88 pacientes con dolor crónico no neoplásico en los que predominaban los casos con síndrome postlaminectomía lumbar (63%). Ese estudio describe a los 6 meses del implante, una dosis media de 9950 µd/día, que se incrementó a 15260 µd/día a los 36 meses. Llama la atención que pese a que los mismos autores consideraron anormalmente alta esa dosis, refieren que no parece que haber malos resultados.

En el misma revisión bibliográfica, Patel et al⁴⁰ recogen los resultados de Shaladi et al en pacientes mayores con osteoporosis severa y fracturas

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

vertebrales asociadas recientes realizado en 2007, en los que se pasa de una dosis media inicial al implantes de 7920 µg/día a dosis de 16320 µg/día de morfina intratecal al año.

Duarte et al en 2012, realizó un estudio retrospectivo para valorar la evolución de la escalada de dosis de morfina en 31 pacientes con bombas implantadas con 6 años de evolución, ver el comportamiento de las mismas, y determinar si existía un modelo predictivo para plantear toma de decisiones sobre otras alternativas terapéuticas. Encontró en primer lugar, un incremento significativo de las dosis entre el inicio del tratamiento y el tercer año, pero a partir de aquí, esa escalada de dosis media diaria de morfina no era significativa ($p=0,63$). En segundo lugar, formuló matemáticamente una relación de las dosis del sexto año de implante con la del segundo año. Así:

$$\text{Dosis del sexto año} = -0,509 + (1,296 \times (\text{Dosis del año 2})) + (0,061 \times (\text{duración del dolor en años})).$$

Comentaba que el discreto incremento observado, que llegó sólo a una media de 3510 µg/día al sexto año, fue muy inferior a los referidos en otros estudios. Esto lo atribuía a que la mayoría de sus pacientes (87,1%), recibía una pauta combinada de morfina con bupivacaína, fármaco este último, que puede influir positivamente en la reducción de las necesidades de infusión intratecal de morfina. El autor también cree que dichos resultados podrían estar influenciados con que el seguimiento de los pacientes había sido realizado en todo momento por el mismo equipo de profesionales, lo que redundaba en una mejor relación médico-enfermera-paciente.

Una de las fortalezas de esta tesis es que se trata del primer estudio con un seguimiento superior a los 10 años en el que se valora pormenorizadamente la evolución de la escalada de dosis. Así, en 53 (99%) pacientes el tratamiento fue la monoterapia con morfina. Un solo caso comenzó con ziconotida, pero se tuvo que cambiar a morfina a los pocos meses por intolerancia a la misma, y otro paciente que estaba con morfina tuvo que recibir

una combinación de morfina con ziconotida, ninguno recibió bupivacaína). En ellos se observó una escalada de dosis incluso con una pendiente de ascenso inferior a la referida por Duarte et al³⁶, siendola dosis media máxima muy similar a la descrita por dicho autor ($3522,3 \pm 2212,5$ µg/día) en el año duodécimo en lugar de en el sexto año, luego incluso existe una tendencia al descenso de las necesidades de dosis en el vigésimo primer año, con dosis medias diarias de $1446 \pm 1131,7$ µg/día. Esta tendencia pudiera estar directamente relacionada con la reducción del número de pacientes/año a lo largo de los 25 años del estudio por un lado. Por el otro, los pacientes que tienen una mayor evolución, también son los que mejor responden a la infusión. Por último, cabe pensar, que los procesos de base que originaron el dolor de los pacientes también mejoran a largo plazo, lo que da un valor añadido al tratamiento que permite mejorar la clínica del paciente, y secundariamente su calidad de vida, mientras su proceso se estabiliza.

Aunque existen autores que describen en sus series cifras ≥ 15000 µg/día de morfina, este hecho debe hacer pensar en complicaciones del sistema (obstrucción, oclusión o desplazamiento del catéter subaracnoideo entre otras) y/o en efectos adversos de la propia infusión del fármaco como es la existencia de fenómenos de tolerancia, adicción y/o hiperalgesia secundaria a opiáceos. En nuestra serie, hubo un caso que incluso han llegado a dosis de 23000 µg/día, estando pendiente de establecer la causa de ese elevado requerimiento.

Necesidad de reemplazos.

Duarte et al calcula que la vida media de las bombas de los 19 pacientes de su serie en los que hubo que hacer un primer reemplazo de bomba se estimó en $4,9 \pm 0,3$ años. Kumar et al¹⁴, para calcular los costes del reemplazo, calcula una vida media similar (5 años). En nuestro caso, la vida media sobrepasó los 5,5 años de media, que fue un periodo de tiempo superior a lo esperado, y que se correlaciona con necesidades inferiores de medicación del conjunto de los pacientes a lo largo del periodo de estudio como ya previamente se expuso.

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

Sólo Malheiro et al⁶⁰, expone cual fue la necesidad de reemplazos en su serie, de la que 74 pacientes precisaron un solo reemplazo, 69 dos reemplazos y sólo 2 casos necesitaron de 3 reemplazos. La causa mayoritaria de los mismos, fue el agotamiento de la bomba en el 83 % de los pacientes ,y el resto a complicaciones. Sin embargo, los pacientes de esta serie fueron mayoritariamente tratados de espasticidad (123 (84,8%)) y sólo 22 (15,2%) fueron tratados de dolor crónico refractario. En ningún momento se estudiaron por separado los dos grupos, algo que sí se hizo en esta serie. Por otro lado, los autores de dicho estudio no especificaron la vida media del implante y su objetivo final fue la valoración de las infecciones.

Sobre la evolución de la E.V.A..

Un valor que aparece en la mayor parte de las historias clínicas de los pacientes de nuestro estudio fue la puntuación de la E.V.A.. Los hallazgos fueron similares a los expuestos en la literatura, con una caída desde una media previa de $9,5 \pm 0,6$ puntos en el momento previo al implante de la bomba a $3,1 \pm 0,9$ puntos en la primera valoración por consultas externa después del implante, y que no aumentó por encima de 5 a los largo del seguimiento en la mayor parte de los casos. Este dato coincide con lo aportado por diferentes artículos, teniendo en cuenta que la mayor parte no supera los diez años de seguimiento. Los dos estudios ya mencionados con un seguimiento similar fueron el de Reig y Abejón⁶⁹. (en el que también se informa de una reducción similar y significativa de la intensidad del dolor) y el de Malheiro et al⁶⁰, (que sólo se centra en las complicaciones infecciosas de su serie).

En cuanto a la evolución del consumo de opiáceos sistémicos.

Kumar et al en el 2002¹⁴ tiene en cuenta en su análisis para el cálculo costo-efectividad en 88 pacientes tratados de dolor crónico secundario a síndrome de espalda fallida, que una porción de los mismo no van a poder dejar del todo la medicación opiácea sistémica ni coadyuvante. Dicha afirmación viene a ser corroborada en el presente estudio. Así, un indicador del éxito de la infusión intratecal con morfina, fue la reducción significativa tanto en

el número de pacientes (de 54 pacientes que consumían opiáceos sistémicos antes del implante, se pasó a sólo 12(22,2%)pacientes en el periodo posterior al implante) como de la cantidad consumida de los mismos antes ($199,1 \pm 24,5$ mg equivalentes de morfina oral) con respecto al periodo posterior al implante ($48,3 \pm 141,2$ mg equivalentes de morfina oral).

Sobre las complicaciones.

En todas las series consultadas, el grupo mayoritario de complicaciones lo englobaron aquellas relacionadas con los catéteres subaracnoideos, similar a las descritas en el presente estudio, llamando la atención, la presencia de un número mucho mayor que en las series publicadas, de obstrucción del catéter subaracnoideo (10 (62,5%) obstrucciones de 16 complicaciones del catéter) que hablan de un mayor porcentaje de desplazamiento del catéter. Esto estaría relacionado con la presencia de una precipitación de proteínas y de parte del propio fármaco infundido en la punta del catéter subaracnoideo, en relación con el amplio periodo de seguimiento de los pacientes.

Otro grupo a tener en cuenta, fueron las infecciones, en un número de 4 (11,1% sobre el total de 36 complicaciones que requirieron cirugía en nuestra serie). En el caso de Malheiro et al, constituyó un total de 3 infecciones en los pacientes que fueron tratados de dolor crónico refractario (22 pacientes), siendo difícil comparar este estudio con esta serie, ya que no describe el resto de complicaciones, ni informa el índice de infecciones u otras complicaciones por pacientes.

La complicación más rara, fue la presencia de un déficit neurológico que fue secundario a la movilización del catéter subaracnoideo durante la revisión del mismo en relación con obstrucción del flujo, que produjo un síndrome del cono medular. Esto está en relación con el desarrollo de fibrosis en la punta del catéter en alguno de los casos. En la literatura, uno de las complicaciones que más preocupan, es la formación de un granuloma en la punta del catéter subaracnoideo. Es una complicación rara, pero potencialmente seria. En este caso, no se demostró nunca la existencia del mismo, ya que en la mayoría de los casos descritos en la literatura, viene asociado con déficit neurológico

secundario al efecto masa del tejido inflamatorio que se forma en la punta del catéter neurológico³⁵.

Efectos adversos secundarios a la infusión de morfina intratecal.

Muchos efectos secundarios a opiáceos en general de la presente serie no fueron recogidos en la historia clínica de forma pormenorizada como el prurito, las náuseas, los vómitos, el estreñimiento, edemas por retención de líquidos, no por el hecho de que no sean importantes, ni frecuentes en la valoración y seguimiento general de estos pacientes, sino, que por lo general, son habituales y esperables, y con un manejo adecuado, no influyen en la evolución final de los casos.

Entre otros, fueron tenidos en cuenta la existencia de hiperalgesia secundaria a opiáceos en 2 casos (5% del total de las 40 complicaciones). Dicha situación es una causa muy seria de fracaso del tratamiento, sin una fisiopatología clara, aunque las evidencias apuntan que los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (N.M.D.A.) reducen la hiperalgesia térmica producida por la infusión de morfina intratecal³⁵. Los mecanismos finales de inducción de la hiperalgesia secundaria a la infusión de morfina intratecal, parecen estar mediados por altas dosis de un metabolito intermedio de esta, la morfina-3-glucorónido³⁵. Han sido propuesto diferentes mecanismos para tratar este hecho, entre otros, protocolos reducción de la dosis de morfina, la rotación a metadona, el tratamiento con ketamina intravenosa, la adicción a la infusión de un $\alpha 2$ -agonista adrenérgico como la clonidina, el tratamiento con lidocaína intravenosa o la infusión de bajas dosis de naloxona³⁵.

Otro efecto secundario también recogido, fue la presencia de trastornos en la esfera sexual (erección) y datos de hipopituitarismo en un total de 6 casos (15% de las 40 complicaciones). Kim et al, en un grupo de 16 pacientes, encontró que un total de 10(62,5%), tuvieron una reducción de testosterona en el caso de los varones y dihidroepiandrosterona en mujeres, secundario a un hipogonadismo hipogonadotrófico. Dicha clínica en muchos casos no es comentada por los pacientes durante su seguimiento por consultas externas, lo que explica la menor incidencia de este efecto secundario con respecto a la literatura.

Ziconotida y dolor.

En esta serie, sólo hubo dos casos en los que se trató con la ziconotida intratecal. Uno de ellos, se le hizo el test de prueba que fue positivo. Luego en el plazo de algunos meses, se sustituyó dicho tratamiento con morfina intratecal, por intolerancia a la primera. El segundo caso, ya estaba recibiendo tratamiento mediante morfina intratecal, pero ante un comportamiento inadecuado en la escalada de dosis de la misma, se procedió a añadir la ziconotida intratecal. Ambas situaciones (monoterapia y combinación) están ampliamente descritas en la literatura. En nuestro caso, la experiencia fue muy limitada y no se puede ni se debe realizar una comparación de tan exiguas cifras. Lo que sí se puede comentar, es que el caso que precisó combinación de morfina y ziconotida, los resultados fueron más acordes con lo publicado.

Comparación de factores que podrían contribuir a los resultados.

Dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo frente al resto de categorías diagnósticas.

Muchos de los estudios consultados, el dolor axial postquirúrgico y/o degenerativo, constituyó el principal grupo de pacientes^{36,73}, o fue el único^{14,47}. En todos, se informó de un buen resultado en cuanto a mejoría de los parámetros del dolor. Ninguno de los artículos consultados en el que se especifique claramente el diagnóstico superan los 10 años de seguimiento global, y en algunos⁷³ se especifica el diagnóstico, pero su evolución a posteriori se aclara de una forma indirecta a través de los resultados de otras variables como el tipo de dolor. Así, Narváez et al⁷³ pone en conocimiento que la mayor parte de los pacientes padece un síndrome postlaminectomía lumbar y que el tipo de dolor preponderante fue un dolor mixto que es el tipo mayoritario en este grupo diagnóstico, y posteriormente expone los resultados en función fundamentalmente del tipo de dolor.

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

En el presente estudio, fue la categoría diagnóstica más frecuente con un total de 26 pacientes (44,8%), y su comportamiento diferenciado frente al conjunto de los otros diagnósticos consistió, en un incremento de las dosis de infusión media anual de morfina en $\mu\text{g}/\text{día}$ que fue significativo entre el décimoquinto y el vigésimo año, que tenía que ver con que en este periodo, el número de pacientes de esta categoría seguía tenía un número de representantes con peso muestral (6 pacientes en la categoría diagnóstica D en el vigésimo año, frente a 1 sólo representante en el resto de categorías en el mismo año). La reducción de la puntuación de la E.V.A. y en el consumo de opiáceos sistémicos tuvo un comportamiento similar en ambos grupos. En el resto de categorías, hubo un incremento significativo de las dosis entre el primer y quinto año. Es decir, existe incremento de dosis inicial en ambos grupos, pero dicho incremento fue menor y no significativo en la categoría D.

Kumar et al¹⁴ que analiza 88 pacientes con síndromes postlaminectomía lumbar (diagnóstico este que entra dentro de la categoría C, y que constituye la mayor parte de los pacientes del presente estudio) para calcular costes, informa que un número de pacientes van a necesitar seguir consumiendo medicación posteriormente al implante, pero no establece un grupo control para comparar. En este caso, se observó, que tanto en los pacientes de la categoría D como en el resto de categorías, había una reducción significativa de las necesidades de opiáceos sistémicos expresadas $\text{mg}/\text{día}$ de morfina, pero esta seguía siendo 3 veces mayor en los pacientes de la categoría C que en los casos del resto de categorías diagnósticas, sin una causa aparente.

Las necesidades de reemplazo no informada en el resto de la literatura consultada, fue superior en la categoría D que en el resto de categorías diagnósticas, debido a una mayor duración en dicha categoría que los casos del otro grupo. Dicho aumento de las necesidades de reemplazo no fue significativo ($p>0,05$).

El número de complicaciones también fue algo mayores que en el resto de categorías, probablemente por la misma causa (a más años de infusión, mayor probabilidad de complicaciones). Dicho dato tampoco está recogido en la literatura y tampoco fue significativo ($p>0,05$).

Discusión de resultados en función del tipo de dolor.

Raffaelli et al⁷⁴, en su serie de 32 pacientes con una media de edad 72,3±11,6 años de edad, y que se dividían en 12 casos (37,5%) con dolor neuropático, 11 pacientes (34,4%) con dolor nociceptivo y 9 casos (28,1%) con dolor mixto, encuentra que existe una reducción del dolor globalmente en un 60%, pero no desagrega cada uno de los grupos para ver el comportamiento por separado, ni en este punto (evolución de la E.V.A.), ni en el resto de parámetros.

Reig y Abejón⁶⁹, dividen los 67 casos (51,1%) de su serie con dolor no oncológico y tratados con morfina intratecal en pacientes con dolor neuropático (50 casos (74,6%)) y casos con dolor nociceptivo (17 (25,4%)), encontrando mejores resultados en dolor nociceptivo con reducción de la puntuación de la intensidad del dolor $\geq$ del 50%, en un 85% frente a un 68,6% de mejoría de los pacientes del grupo del dolor neuropático. Posiblemente, la falta de categoría del dolor mixto influyó, en este resultado. Aunque describieron las complicaciones y el número de cada una de ellas en cada grupo, no informaron el rango de significación estadística de las mismas.

Duarte et al³⁶, establece, que los pacientes con enfermedad degenerativa espinal, tienen un dolor nociceptivo, constituyendo el 74,2% de su serie (31 pacientes). El 16,1% de los pacientes, padecían un síndrome postlaminectomía lumbar al que le atribuía un dolor mixto y el 3 pacientes padecían un dolor neuropático. Encuentra que sin ser estadísticamente significativo que el grupo de tres pacientes con dolor neuropático, tienen menores requerimientos de medicación intratecal, posiblemente debido a que la mayor parte de los pacientes de la serie (87,1%), combinó el tratamiento intratecal de morfina, con bupivacaína.

Narváez et al⁷³, encuentra que el grupo mayoritario de dolor fue el dolor mixto con 65,4% de su serie, en relación con un síndrome postlaminectomía lumbar. Así, a los 6 meses del implante se producía una mejoría entre el 61 y el 75% en la puntuación de estos pacientes en la E.V.A..

Por lo tanto, aunque existen artículos que describen este aspecto, en muchas ocasiones aparece muy sesgado, con información muy limitada, y con criterios para establecer los mismos no homogénea. En el caso de Duarte et al³⁶, no parece correcto que se asigne al grupo de dolor nociceptivo, aquellos casos con dolor axial degenerativo, cuando la mayor parte de estos pacientes padecen en su clínica datos de dolor neuropático y nociceptivo, es decir, dolor mixto.

En nuestro estudio, estaban presentes los tres tipos de dolor. En los tres hubo una reducción significativa de la puntuación de la E.V.A. entre el periodo previo al implante y el primer año, que posteriormente sufrió un incremento que a pesar de ser pequeño se consideró significativo tanto en dolor mixto como neuropático, entre el primer año y el quinto. Dicho incremento no fue significativo en dolor nociceptivo. En el resto de los periodos no se observó un incremento significativo en los tres grupos. Esto hace pensar en un mejor comportamiento del dolor nociceptivo en cuanto a mejoría de la intensidad del dolor, pero también hay que aclarar, que el número de pacientes de este grupo, era considerablemente menor que en el resto. También, este dato, estaría en consonancia a los hallazgos de autores como Reig y Abejón⁶⁹, con mejores resultados en dolor nociceptivo en cuanto a la intensidad del dolor.

Sólo se observaron un incremento de dosis significativa en el dolor mixto durante los primeros cinco años del implante, y dicho incremento de dosis no fue significativa en el resto de grupos (dolor neuropático y dolor nociceptivo).

Las necesidades de opiáceos sistémicos, también se redujeron significativamente en los tres grupos,

También se apreciaron una mayor necesidad de reemplazos y de complicaciones de forma significativa en el grupo de dolor mixto frente al resto, y la explicación a este hallazgo, fue la existencia de un mayor número de pacientes y también un mayor periodo de evolución en este grupo en relación a los otros dos.

Paciente con indicación y tratamiento previo con neuroestimulación quirúrgica frente al resto de casos.

Otra pregunta que se planteó, si existía un comportamiento diferente entre los pacientes a los que se les indicó neuroestimulación previa frente al resto de casos. El único autor que describe este aspecto fue Raffaelli et al^{74,75}, pero muy por encima, no comparándolo con el resto de datos.

En el presente estudio se observó que hubo un comportamiento similar en estos pacientes frente al resto de casos, observándose en ambos grupos una reducción significativa de la puntuación de la E.V.A., unos incrementos de dosis media anuales muy similares, una reducción significativa tanto del consumo de opiáceos sistémicos en el periodo previo al implante, frente al posterior (aunque, el consumo en dosis equivalentes en mg/día de morfina fue superior hasta tres veces en el grupo de neuroestimulación en el periodo postimplante). Sí se observaron una mayor necesidad de reemplazos en los pacientes que no estuvieron previamente sometidos a neuroestimulación quirúrgica, mientras no hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones entre ambos grupos. Esta diferencia significativa en un mayor necesidad de reemplazos en el grupo de pacientes sin antecedentes de neuroestimulación, estaría en relación posiblemente, con la presencia entre de un mayor número de pacientes con dolor mixto, que como ya se comentó previamente, tenían una mayor necesidad de reemplazo.

Complicaciones en pacientes con anticoagulación o antiagregación frente al resto de casos.

Otro aspecto que también fue tenido muy poco en cuenta en la literatura, fue la evolución en cuanto a complicaciones del grupo de pacientes antiagregados y anticoagulados, que cada vez son más frecuentes en los casos con estas edades y por otro lado, debido a la presencia de polipatología previa. Este hecho implica, una necesidad de manejo específico en todos los pacientes con estas características, ya que entrañan un mayor porcentaje de complicaciones. En el presente estudio, los casos que tuvieron un mayor porcentaje de complicaciones, fue el grupo de pacientes antiagregados. Dicho dato fue significativo.

El grupo de pacientes anticoagulados, no tuvo una diferencia significativa en cuanto a complicaciones con respecto al resto de casos.

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

El primero de los hallazgos, se explica, primero por la existencia en este grupo de un mayor número de casos, que también presentan una mayor comorbilidad. También puede atribuirse, a la dificultad que a veces entraña, el control de la antiagregación en estos pacientes antes del implante o de otras cirugías relacionadas.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD REFRACTARIA.

Los componentes de la Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, llevan desde principios de los años 90 tratando la espasticidad mediante la implantación de bombas de infusión de baclofeno intratecal. A pesar de esta amplia experiencia, no se conoce en nuestro centro el impacto en salud que ha podido tener este procedimiento. Este trabajo surge en base a dicha necesidad, obteniéndose las siguientes conclusiones:

PRIMERA: Los pacientes de este estudio constituyen una de las series con más amplio tiempo de seguimiento global (25 años) y de seguimiento medio (casi 11 años) de la literatura. Sus características demográficas, diagnósticas y clínicas fueron muy similares a las de otras series.

SEGUNDA : Todos los pacientes de la serie cumplieron con los criterios de selección: espasticidad refractaria a otros tratamientos, superaron un test de prueba (según los estándares publicados) y a todos se les implantó un modelo de bomba perteneciente a la misma serie y al mismo fabricante.

TERCERA: Hasta el momento, este es el único estudio que informa, de manera tan pormenorizada, sobre las necesidades del tratamiento con baclofeno en pacientes con implantación de una bomba para el tratamiento de la espasticidad.

CUARTA: Existe un comportamiento anómalo en aquellos pacientes donde se superan dosis de 1000 µg/día de baclofeno. Estos pacientes hay que revisarlos en profundidad en busca de complicaciones quirúrgicas, del sistema o relacionadas con el fármaco (tolerancia, adicción e hiperalgesia secundaria a opiáceos).

CONCLUSIONES

QUINTA: Nuestra serie muestra fluctuaciones de las dosis medias a lo largo de los 20 años del estudio. Este hallazgo podría modificar lo establecido hasta ahora en la literatura que, en base a series de mucho menor seguimiento, asumía una estabilización de las necesidades de medicación a partir de los 6-12 meses del implante.

SEXTA: La vida media de las bombas implantadas superó los 6,5 años de vida, un 30· más de lo descrito en otras series publicadas, y la mayor parte de los reemplazos fueron por agotamiento de la batería. Esto supone una repercusión beneficiosa en cuanto a gasto en dispositivos y de dedicación de personal y quirófanos.

SEPTIMA: Tras el implante, los pacientes presentaron una reducción estadísticamente significativa y clínicamente muy relevante de las puntuaciones de las escalas de Ashworth modificada y la escala de espasmos de Penn, y ninguno de ellos presentó espasticidad severa.

OCTAVA: Globalmente, las complicaciones fueron similares a las publicadas, predominando las relacionadas con los catéteres subaracnoideos. Nuestro mayor índice de obstrucciones de los catéteres probablemente esté en relación con el amplio tiempo de seguimiento de la serie.

NOVENA: No se encontraron diferencias significativas entre los lesionados encefálicos y los medulares, ni entre los pacientes con plejía frente a los pacientes con paresia, ni entre los de origen traumático o no.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

Este estudio surgió ante la necesidad de conocer, entre otros, los resultados reales de los pacientes tratados mediante infusión intratecal de morfina en los últimos 25 años de la historia de la Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional, obteniéndose las siguientes conclusiones:

PRIMERA: Los pacientes de este estudio constituyen una de las series con mayor tiempo de seguimiento global y seguimiento medio de la literatura. Sus características demográficas, diagnósticas y clínicas fueron similares a las de otras series.

SEGUNDA: Todos los pacientes de la serie cumplieron con los criterios de selección: dolor crónico no oncológico refractario a otros tratamientos, superaron un test de prueba de fármacos (según los estándares publicados) y a todos se les implantó un modelo de bomba perteneciente a la misma serie y al mismo fabricante.

TERCERA, Hasta el momento, este es el único estudio que informa, de manera tan pormenorizada, sobre las necesidades del tratamiento con morfina no combinada con otros fármacos en un grupo de pacientes implantados con dolor crónico. Nuestra serie mostró una escalada de dosis dependiente menos abrupta (fue más paulatina) y la media de dosis máxima se alcanzó más tarde. A partir de los 12 años, se produjo una fase de disminución de dosis que no ha sido previamente descrita en la literatura, probablemente por el menor periodo de observación de otras series.

CUARTA: Existe un comportamiento anómalo en aquellos pacientes donde se alcanzan dosis superiores a 15000 µg/día. Estos pacientes hay que revisarlos en profundidad en busca de complicaciones quirúrgicas, del sistema

o relacionadas con el fármaco (tolerancia, adicción e hiperalgesia secundaria a opiáceos).

QUINTA: La vida media de las bombas implantadas superó los 5,5 años, un 10% más de lo descrito por otros autores, y la mayor parte de los reemplazos fueron debidos a agotamiento de la batería. Esto supone una repercusión beneficiosa en cuanto a gasto en dispositivos y de dedicación de personal y quirófanos.

SEXTA: La intensidad del dolor (según escala E.V.A), se redujo de forma estadísticamente significativa y clínicamente muy relevante, tanto en la magnitud de la disminución como en la duración del efecto a lo largo plazo. Esto es soportado, además, por la drástica reducción de las necesidades de opiáceos sistémicos).

SÉPTIMA: Globalmente, las complicaciones fueron similares a las publicadas, predominando las relacionadas con los catéteres subaracnoideos. Nuestro mayor índice de obstrucciones de los catéteres, probablemente esté en relación con el amplio tiempo de seguimiento de la serie.

OCTAVA:, Los pacientes con dolor axial de origen postquirúrgico o degenerativo fueron los más numerosos, precisaron menores incremento de dosis de morfina intratecal que el resto.

NOVENA: Respecto a los pacientes con dolor nociceptivo, los de dolor mixto presentaron un incremento apreciable de complicaciones y de necesidad de reemplazo, probablemente en relación a la mayor duración del tratamiento con infusión intratecal en este grupo.

DÉCIMA: Los pacientes con neuroestimulación quirúrgica, respecto al resto, tuvieron niveles similares de complicaciones, de disminución de dolor y de incremento de dosis anuales . Sin embargo, precisaron menos reemplazos, probablemente por incluir un menor porcentaje de pacientes con dolor mixto.

UNDÉCIMA: Hay que extremar las precauciones en los pacientes antiagregados frente al resto debido a que presentan un mayor porcentaje de

complicaciones. Sin embargo, gracias a las medidas habituales, en los pacientes anticoagulados no se observó un aumento de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.

1. Robaina Padron FJ. [Surgical neuromodulation: new frontiers in neurosurgery]. *Neurocirugia (Astur)*. Apr 2008;19(2):143-155.
2. Crossman AR, Neary D. *Neuroanatomía. Texto y atlas en color*. 3rd ed: Elsevier Doyma S.L., Barcelona.; 2007.
3. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2005;12(1):33-45.
4. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. Dec 2011;128(6):309-316.
5. Adeeb N, Deep A, Griessenauer CJ, et al. The intracranial arachnoid mater : a comprehensive review of its history, anatomy, imaging, and pathology. *Childs Nerv Syst*. Jan 2013;29(1):17-33.
6. Dempsey EW, Wislocki GB. An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrate as a vital stain. *J Biophys Biochem Cytol*. May 25 1955;1(3):245-256.
7. Pascual Garvi JM, Gonzalez Llanos F, Prieto Arribas R, Cerdan S, Roda JM. [Blood brain barrier: development of a structure which supports the functional heterogeneity of the central nervous system]. *Rev Neurol*. Mar 16-31 2004;38(6):565-581.
8. Robaina FJ. Aspectos neuroquirúrgicos del tratamiento del dolor crónico en el tercer milenio. Las unidades multidisciplinarias del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2003;10:481-507.
9. Robaina Padron FJ. [Lumbar post-laminectomy syndrome: II. Pain management using neuro-modulation techniques]. *Neurocirugia (Astur)*. Feb 2008;19(1):35-44.
10. Rodríguez-López MJ. Estado actual del tratamiento espinal del dolor crónico con morfina mediante bomba de infusión. *R e v. Soc. Esp. Dolor*. 2002;9:233-243.
11. Rogano LA, Greve JM, Teixeira MJ. Use of intrathecal morphine infusion for spasticity. *Arq Neuropsiquiatr*. Jun 2004;62(2B):403-405.

12. Wilkes D, Cook M, Solanki D. Intrathecal catheter-syringe adaptor for short-term intrathecal analgesia with an externalized pump: a case report. *Pain Physician*. Mar-Apr 2010;13(2):151-156.
13. Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A. *Tratamiento del Dolor Teoría y Práctica*. 3rd ed: Ed. Editorial Permanyer; 2009.
14. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg*. Oct 2002;97(4):803-810.
15. Bryant DD, 3rd, DeWitty RL, Jr., Dennis GC. The Infusaid pump in the management of intractable cancer pain. *J Natl Med Assoc*. Mar 1987;79(3):305-311.
16. Wilkes D. Programmable intrathecal pumps for the management of chronic pain: recommendations for improved efficiency. *J Pain Res*. 2014;7:571-577.
17. Gock SB, Wong SH, Stormo KA, Jentzen JM. Self-intoxication with morphine obtained from an infusion pump. *J Anal Toxicol*. Mar-Apr 1999;23(2):130-133.
18. Grider JS, Harned ME, Etscheidt MA. Patient selection and outcomes using a low-dose intrathecal opioid trialing method for chronic nonmalignant pain. *Pain Physician*. Jul-Aug 2011;14(4):343-351.
19. Saulino M, Kim PS, Shaw E. Practical considerations and patient selection for intrathecal drug delivery in the management of chronic pain. *J Pain Res*. 2014;7:627-638.
20. Gianino JM, York MM, Paice JA. *Intrathecal Drug Therapy for Spasticity and Pain. Practical Patient Management.*: Ed.Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg.; 1996.
21. Engle MP, Vinh BP, Harun N, Koyyalagunta D. Infectious complications related to intrathecal drug delivery system and spinal cord stimulator system implantations at a comprehensive cancer pain center. *Pain Physician*. May-Jun 2013;16(3):251-257.

22. Rhee SM, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Catheter obstruction of intrathecal drug administration system -a case report. *Korean J Pain*. Jan 2012;25(1):47-51.
23. Dardashti S, Chang EY, Kim RB, Alsharif KI, Hata JT, Perret DM. False positive radiographical evidence of pump catheter migration into the spinal cord. *Pain Physician*. Sep-Oct 2013;16(5):E627-630.
24. Arnold PM, Harsh V, Oliphant SM. Spinal cord compression secondary to intrathecal catheter-induced granuloma: a report of four cases. *Evid Based Spine Care J*. Feb 2011;2(1):57-62.
25. Kosturakis A, Gebhardt R. SynchroMed II intrathecal pump memory errors due to repeated magnetic resonance imaging. *Pain Physician*. Nov-Dec 2012;15(6):475-477.
26. Pedrajas Navas JM, Molino González AM. Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud*. 2008;19(3):277-293.
27. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. Apr 2009;60(1):214-225.
28. Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin*. 2014;6:100-108.
29. Cleary DR, Heinricher MM. Adaptations in responsiveness of brainstem pain-modulating neurons in acute compared with chronic inflammation. *Pain*. Jun 2013;154(6):845-855.
30. Kalyuzhny AE, Arvidsson U, Wu W, Wessendorf MW. mu-Opioid and delta-opioid receptors are expressed in brainstem antinociceptive circuits: studies using immunocytochemistry and retrograde tract-tracing. *J Neurosci*. Oct 15 1996;16(20):6490-6503.
31. Wang H, Wessendorf MW. Mu- and delta-opioid receptor mRNAs are expressed in spinally projecting serotonergic and nonserotonergic neurons of the rostral ventromedial medulla. *J Comp Neurol*. Feb 8 1999;404(2):183-196.
32. del Castillo de Comasa C, Díaz Díez-Picazob L, Barquinero Canales C. Medición del dolor: escalas de medida. *JANO*. 2008(1.712):44-47.

33. Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin.* Feb 2011;27(2):463-480.
34. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc.* Aug 1981;56(8):516-520.
35. Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician.* Mar 2007;10(2):357-366.
36. 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.* Jan 2013;16(1):9-14.
37. Falco FJ, Patel VB, Hayek SM, et al. Intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain: an update of assessment of evidence. *Pain Physician.* Apr 2013;16(2 Suppl):SE185-216.
38. Godsi SM, Saadatniaki A, Aghdashi MM, Firoozabadi NK, Dadkhah P. Outcome of continuous intrathecal opioid therapy for management of chronic pain in Iranian veterans of the imposed Iraq- Iran war. *Acta Med Iran.* 2011;49(7):456-459.
39. Ilias W, Todoroff B. Optimizing pain control through the use of implantable pumps. *Med Devices (Auckl).* Jul 2008;1:41-47.
40. Patel VB, Manchikanti L, Singh V, Schultz DM, Hayek SM, Smith HS. Systematic review of intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* Mar-Apr 2009;12(2):345-360.
41. Raphael JH, Duarte RV, Southall JL, Nightingale P, Kitas GD. Randomised, double-blind controlled trial by dose reduction of implanted intrathecal morphine delivery in chronic non-cancer pain. *BMJ Open.* 2013;3(7).
42. Duarte RV, Raphael JH, Haque MS, Southall JL, Ashford RL. A predictive model for intrathecal opioid dose escalation for chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* Sep-Oct 2012;15(5):363-369.

43. Vink S, Alewood PF. Targeting voltage-gated calcium channels: developments in peptide and small-molecule inhibitors for the treatment of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. Nov 2012;167(5):970-989.
44. Deer TR, Kim C, Bowman R, Tolentino D, Stewart C, Tolentino W. Intrathecal ziconotide and opioid combination therapy for noncancer pain: an observational study. *Pain Physician*. Jul-Aug 2009;12(4):E291-296.
45. Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andres C, et al. [Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Espanola de Neurologia]. *Rev Neurol*. Oct 16 2013;57(8):359-373.
46. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:354906.
47. Raphael JH, Southall JL, Gnanadurai TV, Treharne GJ, Kitas GD. Long-term experience with implanted intrathecal drug administration systems for failed back syndrome and chronic mechanical low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. Jun 20 2002;3:17.
48. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. Jul 2010;257(7):1067-1072.
49. Wu JJ, Shih HC, Yen CT, Shyu BC. Network dynamics in nociceptive pathways assessed by the neuronal avalanche model. *Mol Pain*. 2012;8:33.
50. Gomez-Soriano J, Cano-de-la-Cuerda R, Munoz-Hellin E, Ortiz-Gutierrez R, Taylor JS. [Evaluation and quantification of spasticity: a review of the clinical, biomechanical and neurophysiological methods]. *Rev Neurol*. Aug 16 2012;55(4):217-226.
51. Sindou M. [History of neurosurgical treatment of spasticity]. *Neurochirurgie*. May 2003;49(2-3 Pt 2):137-143.
52. Vidal J, Fenollosa P, Martin E, et al. Safety and efficacy of intrathecal baclofen infusion by implantable pump for the treatment of severe spinal spasticity: a spanish multicenter study. *Neuromodulation*. Oct 2000;3(4):175-182.

53. McIntyre A, Mays R, Mehta S, et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med.* Jan 2014;37(1):11-18.
54. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, et al. [Guide to the comprehensive treatment of spasticity]. *Rev Neurol.* Sep 16-30 2007;45(6):365-375.
55. Lewis KS, Mueller WM. Intrathecal baclofen for severe spasticity secondary to spinal cord injury. *Ann Pharmacother.* Jun 1993;27(6):767-774.
56. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med.* Jun 8 1989;320(23):1517-1521.
57. Korenkov AI, Niendorf WR, Darwish N, Glaeser E, Gaab MR. Continuous intrathecal infusion of baclofen in patients with spasticity caused by spinal cord injuries. *Neurosurg Rev.* Aug 2002;25(4):228-230.
58. Borrini L, Bensmail D, Thiebaut JB, Hugeron C, Rech C, Jourdan C. Occurrence of adverse events in long-term intrathecal baclofen infusion: a 1-year follow-up study of 158 adults. *Arch Phys Med Rehabil.* Jun 2014;95(6):1032-1038.
59. Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: analysis on a series of 112 consecutive patients and future prospectives. *Clin Neurol Neurosurg.* May 2012;114(4):321-325.
60. Malheiro L, Gomes A, Barbosa P, Santos L, Sarmiento A. Infectious Complications of Intrathecal Drug Administration Systems for Spasticity and Chronic Pain: 145 Patients From a Tertiary Care Center. *Neuromodulation.* Jul 2015;18(5):421-427.
61. Mathur SN, Chu SK, McCormick Z, Chang Chien GC, Marciniak CM. Long-term intrathecal baclofen: outcomes after more than 10 years of treatment. *PM R.* Jun 2014;6(6):506-513 e501.
62. Saval A, Chiodo AE. Intrathecal baclofen for spasticity management: a comparative analysis of spasticity of spinal vs cortical origin. *J Spinal Cord Med.* 2010;33(1):16-21.

63. Ucar T, Kazan S, Turgut U, Samanci NK. Outcomes of intrathecal baclofen (ITB) therapy in spasticity. *Turk Neurosurg.* Jan 2011;21(1):59-65.
64. Delhaas EM, Beersen N, Redekop WK, Klazinga NS. Long-term outcomes of continuous intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity: a prospective multicenter follow-up study. *Neuromodulation.* Jul 2008;11(3):227-236.
65. Posteraro F, Calandriello B, Galli R, Logi F, Iardella L, Bordi L. Timing of intrathecal baclofen therapy in persons with acquired brain injury: influence on outcome. *Brain Inj.* 2013;27(13-14):1671-1675.
66. Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, et al. Neuromodulation using intrathecal baclofen therapy for spasticity and dystonia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(7):463-469.
67. Abel NA, Smith RA. Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* Jan 1994;75(1):54-58.
68. Guillaume D, Van Havenbergh A, Vloeberghs M, Vidal J, Roeste G. A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* Nov 2005;86(11):2165-2171.
69. Reig E, Abejon D. Continuous morphine infusion: a retrospective study of efficacy, safety, and demographic variables. *Neuromodulation.* Apr 2009;12(2):122-129.
70. Hamza M, Doleys DM, Saleh IA, Medvedovsky A, Verdolin MH. A Prospective, Randomized, Single-Blinded, Head-to-Head Long-Term Outcome Study, Comparing Intrathecal (IT) Boluses With Continuous Infusion Trialing Techniques Prior to Implantation of Drug Delivery Systems (DDS) for the Treatment of Severe Intractable Chronic Nonmalignant Pain. *Neuromodulation.* Oct 2015;18(7):636-649.
71. Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ, Patel VB. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician.* May-Jun 2011;14(3):219-248.
72. de Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E. Cost-effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain

associated with failed back surgery syndrome. *Clin Ther.* Jan-Feb 1997;19(1):96-112; discussion 184-115.

73. Narváez Sarmiento IM, Hernández Santos JR, Tenopala Villegas S, Jiménez Ramos A, Cardona Hurtado G, Torres Huerta JC. Bomba de infusión intratecal implantable en pacientes con dolor crónico. Evaluación de la discapacidad y la calidad de vida. *Rev Soc Esp Dolor.* 2010;17(6):268 –273.
74. Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician.* Jan-Feb 2011;14(1):15-24.
75. Raffaelli W, Righetti D, Caminiti A, et al. Implantable intrathecal pumps for the treatment of noncancer chronic pain in elderly population: drug dose and clinical efficacy. *Neuromodulation.* Jan 2008;11(1):33-39.

ANEXOS



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don **JOSE MIGUEL SANCHEZ HERNANDEZ** Director Gerente del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DOCTOR NEGRIN**, al amparo de la Orden SAS/3470/2009 y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica-Comité de Ética en la Investigación de este Hospital (**Acta 07/2015**).

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por el promotor **Ignacio Javier Jorge Alejandro**. (Investigación Independiente), para que sea realizado en este Centro el **Estudio EPA-OD**:

"Neuromodulación quirúrgica mediante bombas implantables para la infusión de fármacos en el dolor crónico no neoplásico y en la espasticidad rebelde. Análisis de la experiencia en el H. Un. de Gran Canaria, Dr. Negrín, entre los años 1990 y 2015".

Promotor: Ignacio Javier Jorge Alejandro. Investigación Independiente. Tesis
Código de la AEMPS: Solicitada la clasificación y pendiente de recibir la resolución
Código CEIC Negrín: 150075

Y que será realizado por el **Dr. Ignacio Javier Jorge Alejandro** del Servicio de **Unidad del Dolor Crónico**, como investigador principal.

Que acepta la realización de dicho **estudio EPA-OD** en este Centro.

Lo que firma en Las Palmas de Gran Canaria, a 30 de Julio de 2015.

El Director Gerente



Fdo: D. José Miguel Sánchez Hernández.





MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. IGNACIO JAVIER JORGE ALEJANDRO
C/ LOPE DE RUEDA, 8
LOMO LOS FRAILES EN LAS HUESAS
CIUDAD DE TELDE
35200 – LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Fecha: 27 de julio de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO MQBIF

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado
“NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE BOMBAS IMPLANTABLES
PARA LA INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS EN EL DOLOR CRÓNICO NO
NEOPLÁSICO Y EN LA ESPASTICIDAD REBELDE. ANÁLISIS DE LA
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA, DR.
NEGRÍN, ENTRE LOS AÑOS 1990 Y 2015.”, con código IJJ-MOR-2015-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 17478 / RG 34734
Fecha: 28/07/2015 13:51:28

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. IGNACIO JAVIER JORGE ALEJANDRO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **23 de julio de 2015**, por **D. IGNACIO JAVIER JORGE ALEJANDRO**, para la clasificación del estudio titulado **"NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE BOMBAS IMPLANTABLES PARA LA INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS EN EL DOLOR CRÓNICO NO NEOPLÁSICO Y EN LA ESPASTICIDAD REBELDE. ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA, DR. NEGRÍN, ENTRE LOS AÑOS 1990 Y 2015."**, con código **IJJ-MOR-2015-01** y cuyo promotor es **"IGNACIO JAVIER JORGE ALEJANDRO. F.E.A. DE LA UNIDAD DEL DOLOR CRÓNICO Y NEUROCIRUGÍA FUNCIONAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO, DR. NEGRÍN."**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 27 de julio de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.