

Introducción

A diferencia de las formas de neuromodulación basadas en la electricidad, como la estimulación medular, del ganglio de raíz dorsal o de nervio periférico, la administración de fármacos intratecales dirigidos al dolor se basa en las interacciones farmacodinámicas de los agentes administrados por vía espinal con los receptores objetivo en la biofase del sistema nervioso central. Un sistema de administración de fármacos por vía intratecal (SAFI) consiste en un catéter colocado en el espacio intratecal conectado a una bomba de administración. El SAFI ha demostrado beneficios sobre los analgésicos orales en el tratamiento del dolor crónico intratable, ya que deposita los medicamentos directamente en su lugar de acción, pasando por alto el metabolismo hepático de primer paso y la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, las sustancias neuromoduladoras que no atraviesan la barrera hematoencefálica y que de otra manera no llegarían a sus objetivos a través de la administración sistémica son entregadas fácilmente en el sistema nervioso central. El SAFI también mejora la eficiencia de la transferencia de otros medicamentos de acción central, permitiendo así el uso de cantidades mínúsculas por vía intratecal en comparación con la administración sistémica, (1/200 en el caso de la morfina), lo que a menudo da lugar a menos efectos adversos y a un mejor control del dolor en comparación con otras vías de administración de medicamentos como la oral o parenteral (1). Las ventajas del SAFI en el tratamiento del dolor crónico pueden haber cobrado mayor relevancia recientemente dada la epidemia de abuso de opioides en Estados Unidos, y presentan en la actualidad multitud de indicaciones (Tabla I) (2).

Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) solo ha aprobado a día de hoy dos fármacos para este uso además del baclofeno para dolor relacionado con la espasticidad: un opioide (morfina) y otro no opioide (ziconotida) para su empleo como monoterapia intratecal del dolor crónico. El panel de la Conferencia de Consenso de Polianalgesia (PACC) proporciona periódicamente directrices de consenso en relación con la eficacia y la seguridad del SAFI, y a su vez postula líneas jerárquicas de atención en la elección de agentes intratecales. Con las últimas directrices de la PACC en 2017 se sigue teniendo en cuenta el estado de la enfermedad y los factores del paciente en el proceso de selección de medicamentos (Tabla II) (3). Si bien la monoterapia intratecal se recomienda en primer lugar, realmente se utiliza ocasionalmente, ya que la terapia combinada indicada *off-label* del SAFI es la norma en el tratamiento del dolor crónico, impulsado principalmente por el insuficiente alivio del dolor con la monoterapia (4). Por consiguiente, sigue siendo necesario contar con agentes intratecales novedosos, seguros y más eficaces para el tratamiento del dolor crónico. Con ese fin se han explorado varias sustancias potenciales para el SAFI mediante estudios experimentales en animales, y algunas están siendo objeto de ensayos clínicos preliminares de seguridad (5).

El objetivo de este artículo de revisión narrativa es proporcionar una actualización sobre la administración de fármacos por vía intratecal, incluida la terapia de combinación, y explorar los datos preliminares sobre futuros agentes intratecales prometedores para el tratamiento del dolor crónico.

Hemos realizado una revisión narrativa utilizando las bases de datos de PubMed, Ovid/Medline hasta diciembre de 2020 y recogiendo los artículos más interesantes para la revisión.

Recuerdo histórico

La historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. Así como se consideró el éter como la primera anestesia moderna al ser usado por Morton en 1846, Bier y su asistente hicieron historia utilizando cocaína intratecal, uno sobre el otro, en el Royal Chirurgical Clinic de Kiel en 1898. La primera reseña publicada del uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti, que presentó su experiencia (6) con una mezcla de cocaína y morfina en 1901 en París. Esta carrera ha estado plagada de adversidades que se vieron superadas en la década de los setenta al descubrirse los receptores opioides medulares y evidenciar que la aplicación directa de morfina espinal producía analgesia (7). Esta realidad fue tangible tras la utilización con éxito por Wang y cols. (8) de bolos de morfina intratecal en humanos y ser publicado por Behar y cols. (9), en 1979 en *The Lancet*, el primer artículo sobre el uso de morfina epidural a dosis de 2 mg en 10 pacientes para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico, con una duración del alivio de entre 6 y 24 horas, sugiriendo sus autores un efecto espinal directo sobre los receptores específicos de la sustancia gelatinosa del asta posterior medular. Por lo tanto, ha pasado más de un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides por vía espinal como tratamiento analgésico intraoperatorio y postoperatorio, del trabajo del parto así como del dolor crónico especialmente de origen oncológico. Es un hecho llamativo como en los primeros 50 años de la historia de la anestesia espinal el papel protagonista lo asumían los propios cirujanos, y con el paso del tiempo lo fueron abandonando hasta ser en la actualidad un campo exclusivo de los anestesiólogos y algólogos.

En los últimos 30 años el esfuerzo científico se ha basado en definir qué opioide es adecuado para uso espinal y cuál no. Ya que, en parte, se ha asumido que cualquier opioide depositado en el espacio epidural o intratecal producirá una analgesia selectiva espinal superior a la conseguida por cualquier otra vía de administración y desprovista de los efectos adversos más temidos como la depresión respiratoria, que puede conducir al fallecimiento del paciente. Desafortunadamente, en muchos de los casos este hecho no se cumple, ya que pueden alcanzar los centros superiores cerebrales a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) o por recaptación sanguínea, y muchos de ellos solo consiguen una biodisponibilidad medular muy baja, produciendo su efecto analgésico a nivel supraespinal (10).

Bernards (11) realizó una revisión sobre los estudios experimentales en animales en los cuales se obtenían medidas de las concentraciones de los opioides en el espacio epidural, intradural, en la médula espinal y en los tejidos perimedulares, siempre tras su administración

Tabla I. Indicaciones clínicas para la administración farmacológica intratecal
Dolor axial de cuello o espalda, no candidato a la cirugía:
Múltiples fracturas por compresión
Dolor discogénico
Estenosis medular
Espondilosis difusa en múltiples niveles
Síndrome de fracaso de la cirugía de espalda
Dolor abdominal/pélvico:
Visceral
Somático
Dolor en la extremidades:
Dolor radicular
Dolor articular refractario
Síndrome de dolor regional complejo
Dolor a nivel del tronco:
Neuralgia postherpética
Síndromes postoracotomía
Dolor oncológico, por invasión directa y/o asociado a la quimioterapia
Eficacia analgésica de los opioides sistémicos inadecuada por los efectos adversos intolerables

Tabla II. Recomendaciones de la conferencia polianalgésica sobre los fármacos más utilizados por vía intradural (2016)		
FÁRMACOS	CONCENTRACIÓN MÁXIMA — DOSIS MÁXIMA DIARIA	DOSIS INICIAL*
Hidromorfona	15 mg/ml - 10 mg	0,01-0,15 mg/día
Morfina	20 mg/ml - 15 mg	0,1-0,5 mg/día
Fentanilo	10 mg/ml - 1000 µg	25-75 µg/día
Sufentanilo	5 mg/ml - 500 µg	10-20 µg/día
Bupivacaína	30 mg/ml - 20 mg	0,01-4 mg/día
Clonidina	1.000 µg/ml - 600 µg	20-100 µg/día
Ziconotida	100 µg/ml - 19,2 µg	0,5-1,2 µg/día (hasta 2,4 µg/día según ficha técnica)
*Las dosis iniciales de la administración intratecal continua deben ser la mitad de la dosis de la prueba con medicación basada en opioides.		

Tabla III. Grado de selectividad medular de los opioides en el tratamiento del dolor (unión a receptores específicos del asta posterior)		
OPIOIDE	EPIDURAL	INTRADURAL
Morfina	Alta	Alta
Hidromorfona	Alta	Alta
Oxicodona	Moderada	Baja

espinal. Concluyó que estos datos ayudan a entender lo que múltiples ensayos clínicos apuntan sobre el efecto analgésico de los opioides lipofílicos: que este efecto se debe en parte, si no exclusivamente en algunos casos, a reabsorción plasmática y redistribución hacia los receptores opioides cerebrales. Como consecuencia, se puede deducir que la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de los opioides hidrofílicos como la morfina supera a la de los lipofílicos como el fentanilo o el sufentanilo (12). Estos datos están resumidos en la Tabla III.

Dianas en la administración

Salvo los anestésicos locales, las dianas farmacológicas para la administración de fármacos analgésicos intratecales residen en el cuerno dorsal de la médula espinal. Mientras que los ganglios de la raíz dorsal albergan los cuerpos celulares de las neuronas aferentes nociceptivas primarias, estas se conectan consistentemente con las neuronas de segundo orden en las láminas superficiales del cuerno dorsal. Por lo tanto, la entrada nociceptiva periférica está codificada fundamentalmente a este nivel del cuerno dorsal espinal, ya que es la primera estación de transmisión del sistema nervioso central en la que se modula la señal de dolor. Esta zona crítica de relevo no solo implica la entrada de una señal aferente ascendente, sino también la modulación local neuronal y no neuronal, así como efectos supraspinales (bulbospinales) descendentes. La modulación no neuronal implica a las células gliales de la médula espinal, que superan en número a las neuronas hasta en 7:1 y desempeñan un papel clave en el mantenimiento del dolor crónico según la teoría de la sensibilización central y la activación de la microglía (13). Las interneuronas del cuerno dorsal superficial, que pueden ser inhibitoras o excitadoras, modifican la información entrante antes de su transmisión a las neuronas de proyección que transmiten las señales a las regiones superiores del cerebro (14). El control descendente de la nocicepción puede, por lo tanto, suprimir o mejorar la transmisión neuronal a los centros rostrales (15). Consecuentemente, la modulación de la señal de dolor en el cuerno dorsal altera la experiencia de dolor supraespinal. Los opioides intratecales, ziconotida, los agonistas α_2 y el baclofeno ejercen sus efectos predominantemente en sus receptores específicos de las capas superficiales del cuerno dorsal de la médula espinal (16), a una profundidad de 1-2 mm de la superficie de la médula (17). Los anestésicos locales representan la única excepción a la focalización en el cuerno dorsal entre los medicamentos de uso clínico. La bupivacaína es el anestésico predominante utilizado en los SAFI y, al igual que todos los demás, ejerce sus efectos interrumpiendo la transmisión neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje. La bupivacaína presenta además un bloqueo diferencial sensorial y motor que la hace preferible a la mayoría de los otros anestésicos locales (18,19). Los canales de sodio se distribuyen uniformemente a lo largo de las fibras neuronales y se bloquean más fácilmente intratecalmente debido a su situación a lo largo de las delgadas raíces nerviosas que se unen al cuerno dorsal (*filum terminale*), a diferencia de la médula espinal, que presenta un mayor grosor que atravesar y por tanto una mayor dificultad para ser bloqueada (20).

Determinantes de la distribución de fármacos por vía intratecal

Dinámica de flujo del líquido cefalorraquídeo

La administración de fármacos por vía intratecal depende de una serie de parámetros que rigen la distribución farmacocinética de los medicamentos en el LCR. Estos patrones de flujo en el LCR y las propiedades intrínsecas de los fármacos son fundamentales en el resultado clínico final alcanzado.

Las modernas técnicas de imagen y los modelos animales han desacreditado la teoría tradicional del flujo de masa para el LCR (21-23). De hecho, ya no se cree que el LCR circule vía espinal por las neuronas entre el cráneo y el canal caudal de forma cíclica y fluida, sino que se ha demostrado que oscila localmente en un patrón rostrocaudal con una amplitud pobre de alrededor de 1 cm (21). Los modelos para el flujo del LCR hacen hincapié en el flujo pulsátil con un movimiento oscilatorio bidireccional craneocaudal del mismo y han sido validadas con cine-RM (resonancia magnética funcional) (22,23). Los principales determinantes del flujo pulsátil del LCR en la columna vertebral son las pulsaciones arteriales y los cambios en las presiones intratorácicas asociadas a la respiración. Las pulsaciones del ciclo cardiaco y respiratorio son medibles en el conducto raquídeo, y los cambios regionales están asociados a diferencias segmentarias en los suministros arteriales y venosos y a la postura corporal. Como resultado de la pulsación arterial hay un flujo de LCR en dirección craneal en la diástole y en dirección caudal durante la sístole en las regiones cervicotorácica y cervical (24-27). En la columna torácica inferior la influencia respiratoria es el factor predominante que afecta al flujo. Durante la inspiración profunda, el LCR se mueve en dirección cefálica mientras que en la exhalación se mueve hacia caudal. Asimismo, el flujo medio del LCR aumenta tras la maniobra de Valsalva (28-32). La administración de fármacos intratecales también está determinada por factores distintos de la dinámica del LCR, como la dosis, el volumen administrado, ciertas propiedades intrínsecas del fármaco y la velocidad de administración. Al considerar estos factores y las propiedades del fármaco, la solubilidad de los lípidos puede ser el factor más importante para su administración en su lugar de acción. Cuando se infunden medicamentos intratecales en el LCR, difunden entonces a través de las meninges, siendo la aracnoides la membrana con mayor coeficiente de impermeabilidad, y se une en los receptores en la lámina II del cuerno dorsal de la médula espinal. La morfina, un medicamento hidrófilico, tiene más probabilidades de penetrar en la médula espinal y de difundirse más ampliamente en todo el LCR. Sin embargo, un fármaco hidrófobo de alta lipofilia como el fentanilo tiene más probabilidades de difundirse rápidamente en el espacio epidural, rico en grasa, y de allí despejarse en la circulación sistémica. Los fármacos hidrofóbicos se eliminan rápidamente del LCR a través de pequeños vasos después de su absorción en la grasa epidural (11,12,33).

La velocidad de administración y el volumen de fármaco también contribuyen a la distribución de la misma en el LCR. Gran parte de la bibliografía en el pasado se ha basado en la anestesia espinal, que puede ser difícil de aplicar directamente a las infusiones crónicas de medicación intratecal, que utilizan bajas tasas de flujo y volúmenes de fármaco. Los dispositivos de infusión intratecal más comúnmente empleados para el dolor crónico se infunden a no más de 0,01-0,02 ml/minuto (a la velocidad máxima), utilizando típicamente una infusión continua con una bomba peristáltica o pequeños bolos de 2 a 3 μ l con una bomba de válvula cerrada. En general, los bolos y los volúmenes más grandes de fármaco pueden permitir que se extienda más alejado de la zona de punción, mientras que las infusiones continuas de baja tasa permiten que el fármaco se mantenga más cerca de la punta del catéter. Debido a estos determinantes y a la conocida dinámica del LCR que da lugar a la propagación lenta y bastante localizada del fármaco, es importante que la punta del catéter intratecal se coloque adecuadamente adyacente y metamérica al cuerno dorsal y que se dirija al segmento de la columna vertebral que causa el dolor del paciente cuando se utilizan agentes comunes como los opioides, los agonistas μ 2 y la ziconotida. Algunos agentes biológicos pueden dirigirse a las células del ganglio de la raíz dorsal, que es un blanco que convive distante al manguito dural formado por las meninges. Como el ganglio de la raíz dorsal se encuentra fuera del manguito dural y de la barrera hematoencefálica, la movilización del fármaco del LCR al ganglio de la raíz dorsal es actualmente una barrera física y una dificultad para los medicamentos administrados por bomba intratecal (34,35).

Metadona	Moderada	Baja
Fentanilo ¹	Baja/moderada (bolos)	Moderada
Sufentanilo ²	Baja	Moderada
Meperidina ³	Baja	Moderada
Buprenorfina	Baja	Baja
Alfentanilo ⁴	Muy baja	Muy baja
Tramadol ⁵	Muy baja	Muy baja
1. La selectividad medular del fentanilo epidural parece ser mayor tras su administración en forma de bolos. 2. Mayor eficacia clínica en la mujer embarazada. 3. El efecto anestésico local dificulta la determinación del mecanismo de producción de la analgesia. 4. Su rápido aclaramiento plasmático redunda en una eficacia muy baja. 5. 6.000 veces menor afinidad por el receptor μ que la morfina. Mecanismo de acción no opioide.		

Eficacia y tolerabilidad de los fármacos intratecales

Opioides

La administración espinal de un fármaco opioide no garantiza una acción selectiva medular. La biodisponibilidad en su biofase medular, avalada por los estudios experimentales en animales, está en relación inversa con su liposolubilidad, y es mayor para los opioides hidrofílicos como la morfina que para los lipofílicos como el fentanilo, el sufentanilo o el alfentanilo. Los ensayos clínicos confirman que la administración de opioides lipofílicos en forma de perfusión continua epidural no produce analgesia por mecanismo espinal, aunque al potenciar el anestésico local permite disminuir su dosis total, en contraposición con la inyección de un bolo epidural, donde una cantidad suficiente de fármaco puede alcanzar su lugar específico de acción medular. Todos los opioides intratecales producen parte de su efecto analgésico vía selectiva medular, aunque los fármacos lipofílicos pueden también alcanzar rápidamente los centros superiores debido a su gran redistribución vascular y presentan una distribución parcial al espacio epidural (11-12).

A pesar de que varios agentes se aplican clínicamente en los SAFI, los opioides siguen siendo los medicamentos más utilizados. Cuando se administran por vía intratecal, los opiáceos tienen un lugar de acción primario en los receptores μ opioides de la lámina II del cuerno dorsal de la médula espinal (7-9). Aunque la morfina es el único opioide intratecal aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor crónico, muchos opioides se utilizan comúnmente para el tratamiento del dolor crónico, ya que las directrices más recientes de la PACC esbozan el uso apropiado de otros opioides de uso común, como la hidromorfona y el fentanilo o el sufentanilo (3). Las directrices han cambiado a lo largo de los años, pero en la actualidad diferencian sus recomendaciones entre el cáncer y el dolor no oncológico, y, como subtipos, si es localizado o difuso. La PACC recomienda la morfina intratecal aprobada por la FDA como terapia de primera línea en todos los grupos de tratamiento. Los medicamentos más hidrofílicos suelen recomendarse en los algoritmos cuando se trata de dolor difuso, ya sea relacionado con el cáncer o no, debido a la capacidad de una mayor difusión en el LCR y una penetración más profunda en la materia gris, mientras que los medicamentos más lipofílicos, como el fentanilo, son más recomendados en el algoritmo cuando se trata de dolor localizado, debido a las propiedades intrínsecas conocidas de los medicamentos previamente revisadas (10-12,33).

Dosis bajas de opioides en infusión intratecal

Históricamente, la terapia intratecal solo se consideraba a menudo un tratamiento del dolor crónico para pacientes con cáncer y aquellos altamente tolerantes a los opiáceos. Los hallazgos de mejores resultados de la terapia SAFI en pacientes *naïve* de opiáceos o aquellos con bajas dosis de opioides sistémicos antes del implante de la bomba intradural han llevado al uso con éxito de dosis bajas de estos fármacos. En la última década han surgido más investigaciones que evaluaron la eficacia y la utilidad de la microdosificación de dicha terapia. El concepto de *microdosis* implica destetar a un paciente de los opioides sistémicos antes de probar o implantar una bomba intratecal y así luego poder utilizar una dosis baja de inicio con mejor tolerabilidad. En la bibliografía se han descrito varios métodos de baja dosis, pero no hay ningún método o límite específico que se haya definido como referente (29,36,37). Limitar la cantidad de opiáceo intratecal puede ser beneficioso para disminuir la tolerancia, la hiperalgesia de los mismos, el riesgo de granuloma de punta de catéter y, por último, para limitar los efectos adversos. Aunque hay algunas pruebas que respaldan las dosis bajas para reducir dichos efectos adversos, se necesitan más investigaciones, incluidos ensayos prospectivos con control aleatorio.

Los efectos adversos relacionados con los opioides intradurales incluyen depresión respiratoria, edema periférico, cambios hormonales, tolerancia, hiperalgesia inducida por los opiáceos, estreñimiento, prurito y formación de granulomas. Una complicación que es exclusiva de la administración crónica de los fármacos opiáceos por vía intratecal es la formación de granulomas. Un granuloma es una masa fibrótica estéril que se encuentra en la punta de un catéter intratecal y cuya formación se ha asociado con el uso de altas dosis de opiáceos en el espacio intratecal. La formación de granulomas en la punta del catéter intratecal se relaciona más comúnmente con altas dosis de morfina, pero también se ha informado de la presencia de hidromorfona (38). En general, se cree que una dosis más alta y una mayor concentración de opiáceos se asocian con una mayor probabilidad de formación de granulomas. Sin embargo, se han reportado cuatro casos en pacientes que recibían hidromorfona en dosis relativamente bajas (160-360 $\mu\text{g}/\text{día}$, 0,75-1,0 mg/ml) (39). Fuera de las dosis inusuales y excesivamente altas en algún caso concreto (40), el fentanilo no se ha asociado con la formación de granulomas, por lo que puede ser una opción útil en pacientes debidamente seleccionados. Para reducir al mínimo la posibilidad de desarrollar un granuloma se debe utilizar la dosis efectiva más baja de opioide así como la concentración más baja posible (Tabla II) (41).

Combinación de opioides con bupivacaína

La monoterapia con los agentes intratecales como morfina y ziconotida es la única aprobada por la FDA, y se recomienda como primera línea de tratamiento (1A) según las directrices de la PACC (3). Sin embargo, la analgesia inadecuada con la monoterapia con opioides ha dado lugar a una terapia de combinación, especialmente con bupivacaína, ya que es el coadyuvante más comúnmente utilizado junto con estos fármacos en otros contextos como el dolor agudo postoperatorio (42). La bupivacaína en combinación con opioides intratecales es un tratamiento *off label* de la línea 1B de las directrices de la PACC tanto en el tratamiento del cáncer como en el dolor no oncológico (3). La bupivacaína, cuando se combina con opiáceos en la iniciación de la terapia intratecal, puede ayudar a limitar el aumento de la dosis a largo plazo y disminuir la tolerancia. En un estudio retrospectivo que examinó a pacientes con dolor crónico no canceroso tratados con SAFI, los pacientes que recibieron la combinación de opioides con bupivacaína desde el inicio experimentaron una disminución contundente en la escalada de la dosis ($185 \pm 85 \%$) frente a los que solo recibieron opioides ($535 \pm 180 \%$) (43). Por otro lado, el uso de bupivacaína en combinación con hidromorfona en 57 pacientes con dolor lumbar refractario en el marco de una cirugía previa de columna lumbar dio lugar a una respuesta analgésica significativa y sostenida durante un periodo de seguimiento de 2 años (44). El mismo centro examinó en un ensayo clínico pacientes con dolor persistente que habían tenido cirugías previas de la columna vertebral. A estos pacientes se les realizó una prueba previa usando una infusión continua de bupivacaína/hidromorfona a través de catéteres intratecales con una bomba externa. La tasa de éxito en el ensayo fue del 87 % (54/62 pacientes procedieron al implante). No se encontró ningún factor clínico, incluyendo los requerimientos diarios de morfina equivalentes antes del ensayo, que pudiera predecir el éxito o el fracaso del ensayo (45). Sin embargo, al igual que en otros estudios, las mayores necesidades de opioides antes del ensayo se asociaron con mayores necesidades después del implante. Dado el riesgo de formación de granuloma con la hidromorfona (46), el mismo grupo estudió la rotación de este opioide al uso de fentanilo en combinación con bupivacaína, aunque el fentanilo puede tener características farmacocinéticas menos óptimas. Compararon la eficacia de la hidromorfona/bupivacaína en 30 pacientes consecutivos con síndrome de poslaminectomía lumbar y dolor lumbar con 28 pacientes consecutivos similares que recibieron fentanilo/bupivacaína. Se hizo un seguimiento de ambos grupos de pacientes durante al menos 2 años, siendo la cohorte del fentanilo la más reciente. Este último grupo tenía una dosis más baja de opioides antes del implante, lo que concuerda con el cambio en la práctica hacia una dosis baja inicial de opioides (microdosis), pero los otros parámetros clínicos fueron similares. Determinaron que la cohorte de fentanilo tenía una tasa menor de aumento de la dosis de opioides a lo largo del tiempo. Sin embargo, ambos grupos tuvieron reducciones similares en las puntuaciones de dolor durante el periodo de seguimiento de 2 años, lo que sugiere que la combinación fentanilo/bupivacaína es una combinación eficaz que podría ser similar o incluso más segura que la de hidromorfona. Cabe señalar que se ha publicado una pequeña serie de casos clínicos que demostró la eficacia del fentanilo intratecal para resolver el edema periférico inducido por

hidromorfona o morfina intratecal (47).

Ziconotida

La ziconotida es una forma sintética de un péptido de 25 aminoácidos que fue originalmente aislado del veneno de un caracol marino, *Conus magus*. La ziconotida bloquea selectivamente los canales de calcio presinápticos de tipo N en el cuerno dorsal de la médula espinal, lo que impide la transmisión de la señal de dolor al inhibir la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el glutamato y la sustancia P (48). Aunque se ha mostrado como un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento del dolor intratable, los estudios han demostrado que los efectos adversos son significativamente mayores que los del placebo (11,6-30,6 % para la ziconotida y 2-10 % para el placebo). Los más notificados incluyen trastornos psiquiátricos, mareos, nistagmo, somnolencia, confusión, deterioro de la memoria, náuseas y marcha anormal (49-51). A pesar de ello, la ziconotida es el único medicamento intratecal no opiáceo aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor crónico. Las directrices de la PACC consideran la ziconotida como un tratamiento de primera línea de monoterapia (1A) para el dolor difuso o localizado no canceroso y canceroso (3). Aunque no está aprobado por la FDA para el tratamiento combinado, en la práctica clínica a menudo se usa con otros agentes. A pesar de su uso común en combinación, hay pocas pruebas que apoyen su empleo en este contexto. En un examen retrospectivo de 15 pacientes crónicos no afectados por cáncer que tenían un control del dolor subóptimo se ensayó el uso de ziconotida intratecal como agente de segunda línea (añadido) a sus infusiones existentes (hidromorfona/bupivacaína o fentanilo/bupivacaína) (52). Se consideró que 11 pacientes habían realizado con éxito un ensayo de ziconotida, que luego se añadió en combinación con los medicamentos intratecales existentes. Siete pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos, mientras que solo cuatro pudieron continuar con ziconotida como complemento hasta el final del estudio tras 24 meses. Cinco de los siete pacientes a los que se les retiró la ziconotida debido a efectos adversos tampoco observaron mejoras en el dolor. Un estudio de Deer y cols. (53), que utilizaron el tratamiento combinado con ziconotida, mostró una mejora temprana de las puntuaciones de dolor a los 3 meses, similar al estudio mencionado de Hayek y cols. (52). Sin embargo, después de los 3 meses iniciales, los pacientes no lograron mostrar una mejora continua en las puntuaciones de dolor, al tiempo que desarrollaron más efectos adversos que provocaron modificaciones en su tratamiento. No obstante, en otro estudio, en el que se añadió ziconotida a una terapia basal con morfina intratecal, se incluyeron 26 pacientes. Los eventos adversos que surgieron del tratamiento fueron generalmente leves o moderados. Los efectos más comunes (≥ 15 % de los pacientes en cualquiera de las dos fases del estudio) relacionados con los fármacos del estudio (es decir, la combinación de ziconotida/morfina o la monoterapia con ziconotida solo en la fase de extensión) fueron confusión, mareos, marcha anormal, alucinaciones y ansiedad. El porcentaje medio de mejora en la Escala Visual Analógica de las puntuaciones de intensidad del dolor fue del 14,5 % (intervalo de confianza del 95 %: -9,4 % al 38,5 %) desde el punto de partida hasta la 5ª semana, y varió durante la fase de extensión (rango: -0,4 % al 42,8 %). El cambio porcentual medio con respecto al valor inicial en el consumo de opiáceos sistémicos fue del -14,3 % en la semana 5ª y varió considerablemente durante la fase de extensión. Como conclusiones se afirmó que la ziconotida combinada con morfina intratecal es estable, puede reducir el dolor y disminuir el consumo de opiáceos sistémicos en pacientes con dolor inadecuadamente controlado por la morfina intratecal en solitario (53).

Estabilidad de la ziconotida intratecal

La estabilidad es motivo de preocupación siempre que dos o más sustancias químicas se mezclan entre sí, ya que pueden producirse interacciones químicas y los cambios físicos y/o químicos pueden dar lugar a una variación de las propiedades terapéuticas y a efectos secundarios indeseables. Se ha estudiado la estabilidad del péptido ziconotida solo y en combinación (54). Se sabe que las proteínas y los péptidos son muy sensibles a la hidrólisis y la oxidación, lo que puede dar lugar a inestabilidad química e influir en la eficacia general de un tratamiento. El principal mecanismo de degradación de la ziconotida es la oxidación, que se produce cuando el oxígeno disuelto en el agua reacciona con la metionina del péptido. Dupouiron y cols. (55) encontraron una disminución casi lineal en la concentración de ziconotida mezclada con morfina, bupivacaína y clonidina. En la bibliografía se ha demostrado que los opiáceos pueden acelerar la degradación del péptido e interferir en la estabilidad (56). La estabilidad de ziconotida como monoterapia es del 90 % a los 60 días, mientras que se reducía cuando se combinaba con opiáceos (del 90 % a los 8 días al 75 % a los 17 días). Además, la temperatura influye en la degradación. Cuando la ziconotida se almacena en jeringas a 5 °C no se produce degradación, lo que es particularmente importante cuando se considera el almacenamiento y el transporte del medicamento. Por último, debido a la degradación de la ziconotida puede haber disminuciones de la eficacia clínica en los pacientes cuyas bombas se rellenan a intervalos más largos. Es por ello que la disminución de las concentraciones de ziconotida debe tenerse en cuenta al establecer la frecuencia de relleno (57).

Agonistas α_2

La clonidina es un agonista adrenérgico selectivo α_2 que puede utilizarse por vía intratecal para el tratamiento del dolor crónico. Inhibe los impulsos nociceptivos en la médula espinal dorsal activando los adrenoceptores α_2 presinápticos y postsinápticos. También se ha demostrado que inhibe la activación neuroinmune asociada a los estados de dolor neuropático, concretamente al inhibir la activación de las células gliales que contribuyen a mantener los estados de dolor mediante la liberación de citocinas proinflamatorias (58,59).

Sin embargo, no se recomienda el uso de la clonidina intratecal como agente único para tratar el dolor crónico. Se recomienda el uso de la clonidina junto con opiáceos, ziconotida, anestésicos locales o en combinación con dos o más de los agentes mencionados anteriormente (3). La clonidina puede potenciar el efecto de los opiáceos, ya que se sabe que el agonista α_2 y los opiáceos tienen una relación sinérgica, como se ha demostrado en el control del dolor agudo postoperatorio (60,61). La analgesia con clonidina es dependiente de la dosis cuando se utiliza en el espacio intradural, y en algunos casos los efectos secundarios asociados pueden limitar su uso. Si bien el alivio del dolor puede ser mejor con una dosis más alta, los efectos cardiovasculares observados con la clonidina intratecal son más frecuentes con una dosis más baja y se estabilizan a medida que aumenta progresivamente la dosis (62). Los efectos adversos pueden incluir bradicardia, confusión, mareos, sequedad de boca, hipotensión, náuseas, sedación, depresión, terrores nocturnos e insomnio. Otro motivo de preocupación en relación con la clonidina es que con una interrupción abrupta puede producirse una hipertensión de rebote (63). Este hecho puede dificultar la reducción de la dosis de clonidina, especialmente cuando se utiliza en combinación en infusión intradural.

Otros fármacos experimentales: resiniferatoxina (RTX)

La resiniferatoxina parece ser un fármaco prometedor para el tratamiento del dolor y para su uso en el espacio intratecal. Es una molécula vegetal natural que se encuentra en una planta similar a un cactus llamada *Euphorbia resinifera* y que es nativa de Marruecos. Esta molécula es la más potente entre todos los agonistas endógenos y sintéticos conocidos del receptor transitorio potencial del receptor vaniloide 1 (TRPV1), también conocido como el receptor de la capsaicina (64). Los canales del TRPV1 se encuentran en el extremo de las vías aferentes primarias del dolor de pequeño diámetro de excitación de umbral alto, y cuando se activan provocan la estimulación, luego la desensibilización y finalmente la pérdida de la actividad de las terminales nerviosas. La RTX causa citotoxicidad y muerte solo de las neuronas sensoriales que expresan el canal iónico del TRPV1, lo que conduce a la selección de objetivos y a la supresión permanente de los cuerpos celulares de las neuronas de fibra C que expresan el TRPV1 en los ganglios de la raíz dorsal. Se ha comprobado que la resiniferatoxina tiene efectos antihiperálgésicos en los modelos caninos (65). La RTX puede resultar un agen-

te versátil para el tratamiento de una amplia variedad de problemas de dolor, ya que se ha estudiado para su uso en entornos de dolor agudo y crónico, y puede administrarse tanto de forma periférica como central en el espacio intratecal (66). Una de sus principales ventajas es que es selectiva para una subpoblación de las fibras aferentes primarias nociceptivas. Por consiguiente, las sensaciones de presión, vibración, propioceptiva y temperatura fría se mantienen intactas (67). Los estudios preclínicos también mostraron una analgesia selectiva de larga duración, pero el agente no afectó la actividad motora, la coordinación o la sensibilidad mecánica (68). También hay una diferencia importante en la vía de administración y los efectos en las neuronas. Los estudios en animales mostraron que después de utilizar la RTX de forma periférica (subcutánea, perineural o tópica), la sensibilidad periférica vuelve a la línea de base, a diferencia de lo que ocurre con el uso intratecal (69). La vía de administración intrarraquídea conduce a un fallo permanente de conducción sin regeneración entre las neuronas que expresan el TRPV1 y la médula espinal (70).

En un estudio en ratas los resultados apoyaron un papel fundamental del TRPV1 para los típicos signos de dolor neuropático inducido por el factor de necrosis tumoral, incluyendo la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica. Además, demostraron un efecto analgésico del agonista del TRPV1 resiniferatoxina, lo que sugiere que los fármacos que actúan por vía intratecal del TRPV1 son un posible enfoque terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático (71). Se ha realizado un estudio reciente utilizando un modelo porcino (n = 12) para comprobar si el contraste inyectado durante un procedimiento epidural transforaminal o interlaminar podría predecir de manera fiable el alcance de la lesión mediada por la neurólisis nociceptiva con RTX. En todos los participantes hubo una dispersión unilateral del contraste, pero la neurólisis fue bilateral de las fibras aferentes (72). Este estudio sugiere que el verdadero alcance neuroanatómico de un nuevo medicamento administrado en el espacio epidural dorsal no puede predecirse en absoluto mediante la imagen del contraste realizada durante el procedimiento. Otra posible función de la orientación del TRVP1 es que el modo activado formaría un poro que podría servir de paso a los anestésicos locales al interior del axón, por ejemplo QX-314, que normalmente no puede entrar en el axón, facilitando el efecto analgésico global (70). Es necesario realizar más estudios en humanos para determinar cómo se empleará este fármaco vía intratecal en el futuro.

Opciones de práctica clínica en la administración de fármacos intratecales

La administración de fármacos intratecales ha evolucionado en los últimos 40 años para manejar el dolor intratable y la espasticidad que no se pueden controlar con éxito con otras modalidades de tratamiento o rutas de administración. La falta general de pruebas sustanciales sugirió inicialmente la necesidad de un examen y una orientación por expertos, lo que condujo a una serie de directrices consensuadas por un grupo de especialistas en colaboración con la Sociedad Internacional de Neuromodulación (INS). A partir de 2000, la PACC realizó encuestas y publicó recomendaciones para una práctica médica apropiada, y las directrices más recientes (3) se publicaron en el año 2017. Recientemente, la INS encuestó a sus miembros para describir las tendencias de la práctica actual y contrastar los resultados con las recomendaciones anteriores de las publicaciones de la PACC, ya que se prevén nuevas directrices para 2021. En la medida en que el 80 % del uso de medicamentos de terapia intratecal se considera *off label* según la FDA, es necesario orientar la práctica actual cuando se formulan nuevas recomendaciones.

Los profesionales que participaron en las tres encuestas tenían un perfil similar con respecto al tiempo en la práctica clínica, el número de implantes y el número de pacientes implantados. Así pues, las tres encuestas dan una idea de la evolución de la terapia intratecal. Las indicaciones más comunes en el año 2000 fueron el dolor crónico no relacionado con el cáncer (84 % de los casos) y el dolor relacionado con el cáncer (16 %), mientras que las principales indicaciones en la encuesta más reciente fueron el síndrome de cirugía fallida de la espalda que no responde a la electroestimulación medular (40,1 %), el dolor del cáncer (25,6 %) y la espasticidad (21,5 %). Al igual que en encuestas anteriores, la morfina sigue siendo el medicamento opiáceo más utilizado, aunque su uso ha disminuido lentamente del 99 % de los casos en la primera encuesta al 75 % en la encuesta de 2020. El régimen de iniciación típico ha seguido siendo en su mayor parte un solo fármaco y típicamente un opioide. La mayoría de los encuestados reconocieron haber leído y utilizado las directrices más recientes de la PACC, lo que puede explicar en parte la tendencia decreciente de la aparición de granulomas a lo largo del tiempo. En la encuesta más reciente, el 40,6 % de los entrevistados informaron de que nunca habían visto un granuloma y otro 42,9 % informó de la formación de granulomas en menos del 1 % de sus pacientes. Esto se compara con el 63,9 % de 2007, sin cambios en el método de diagnóstico. Esta disminución puede explicarse por el cumplimiento por parte de los médicos de las recomendaciones de dosis y concentración de las directrices de la PACC de 2017. Anteriormente, más de la mitad de los participantes (57,1 %) infundieron concentraciones de morfina que superaban los límites de concentración recomendados por la PACC (20 mg/ml). Además, el número de encuestados que no utilizaron la ziconotida fue algo inesperado, dado que se ha recomendado como opción de primera línea durante más de una década. La razón exacta de esto no se pudo determinar en esta encuesta. Las limitaciones financieras o la disponibilidad pueden restringir el uso de este agente, así como sus posibles efectos secundarios.

Otra consideración es que aproximadamente el 40 % de los encuestados realizan menos de 5 implantes al año, por lo que es razonable pensar que no siguen estrictamente las recomendaciones de la PACC, ya porque el implante de bombas de infusión intratecal no forma parte de su rutina habitual o simplemente no las consideran útiles. La realización de encuestas en este grupo de especialistas podría ayudar a identificar las causas concretas y poder diseñar programas de entrenamiento y así mejorar las tendencias en la educación del manejo del dolor (73).

Conclusiones

La administración de fármacos intratecales en infusión continua es una terapia importante en el armamento del médico de la unidad del dolor. La comprensión de la dinámica del flujo del LCR, la farmacocinética de la medicación intratecal y las capacidades de los dispositivos, junto con una sólida selección de los pacientes y el rendimiento técnico del procedimiento, pueden dar lugar a resultados muy favorables para una población con dolor crónico que, de otro modo, sería refractaria. Además, es posible que se vislumbren nuevos agentes e indicaciones en el horizonte.

En la actualidad la morfina es el fármaco opioide de elección para el tratamiento del dolor crónico, tanto para el dolor oncológico como no oncológico, y la ziconotida entre los fármacos no opioides. Este último es el recomendado para iniciarlo como fármaco de primera línea en solitario. La bupivacaína en el anestésico local más utilizado como combinación de rescate a la morfina y la clonidina una opción razonable valorando siempre el equilibrio entre eficacia y tolerabilidad. Las combinaciones con ziconotida o de dos o más fármacos deben ser valoradas individualmente. Las nuevas moléculas como la resiniferatoxina, de potencial utilidad en el dolor neuropático, deberán demostrar este último hecho antes de incorporarse al arsenal intratecal disponible en la actualidad en la lucha contra el dolor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hayek SM, Hanes MC. Intrathecal therapy for chronic pain: current trends and future needs. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(1):388. DOI: 10.1007/s11916-013-0388-x.
2. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(50-51):1445-52. DOI: 10.15585/mmwr.mm655051e1.
3. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation.* 2017;20(2): 96-132. DOI: 10.1111/ner.12538.
4. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Med.* 2019;20(4):784-98. DOI: 10.1093/pm/pny132.
5. Yaksh TL, Fisher CJ, Hockman TM, Wiese AJ. Current and future issues in the development of spinal agents for the management of pain. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(2):232-59. DOI: 10.2174/1570159X14666160307145542.
6. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anesthesiology.* 2004;21(4):329-30. DOI: 10.1097/00003643-200404000-00019.
7. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science.* 1976;192(4246):1357-8. DOI: 10.1126/science.1273597.
8. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology.* 1979;50(2):149-1. DOI: 10.1097/00000542-197902000-00013.
9. Behar M, Magora F, Olswang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet.* 1979;1(8115):527-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)90947-4.
10. Bernardes CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16(4):489-505. DOI: 10.1053/bean.2002.0255.
11. Bernardes CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17(5):441-7. DOI: 10.1097/00001503-200410000-00015.
12. Bujedo BM. Spinal Opioid Bioavailability in postoperative pain. *Pain Practice.* 2014;14(4):350-64. DOI: 10.1111/papr.12099.
13. Bahney J, Von Bartheld CS. The cellular composition and glia-neuron ratio in the spinal cord of a human and a nonhuman primate: comparison with other species and brain regions. *Anat Rec (Hoboken).* 2018;301(4):697-710. DOI: 10.1002/ar.23728.
14. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(12):823-36. DOI: 10.1038/nrn2947.
15. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):214-25. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009.
16. Bujedo BM. Current evidence for spinal opioid selection in postoperative pain. *Korean J Pain.* 2014;27(3):200-9. DOI: 10.3344/kjp.2014.27.3.200.
17. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag.* 2012;8(3):177-92. DOI: 10.5055/jom.2012.0114.
18. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.* 1986;58(7):701-16. DOI: 10.1093/bja/58.7.701.
19. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivity of fast and slow fibers in mammalian nerve. III. Effect of etidocaine and bupivacaine on fast/slow fibers. *Anesth Analg.* 1982;61(7):570-5. DOI: 10.1213/00000539-198207000-00004.
20. Boswell MV, Iacono RP, Guthkelch AN. Sites of action of subarachnoid lidocaine and tetracaine: observations with evoked potential monitoring during spinal cord stimulator implantation. *Reg Anesth.* 1992;17(1):37-42.
21. Bernardes CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. *Anesthesiology.* 2006;105(1):169-78. DOI: 10.1097/00000542-200607000-00027.
22. Flack SH, Anderson CM, Bernardes CM. Morphine distribution in the spinal cord after chronic infusion in pigs. *Anesth Analg.* 2011;112(2):460-4. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318203b7c0.
23. Tangen KM, Leval R, Mehta AI, Linninger AA. Computational and in vitro experimental investigation of intrathecal drug distribution: parametric study of the effect of injection volume, cerebrospinal fluid pulsatility, and drug uptake. *Anesth Analg.* 2017;124(5):1686-96. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002011.
24. Tangen KM, Hsu Y, Zhu DC, Linninger AA. CNS wide simulation of flow resistance and drug transport due to spinal microanatomy. *J Biomech.* 2015;48(10):2144-54. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.018.
25. Batta B, Kocaoglu M, BulaKbasi N, Husmen G, Tuba Sanal H, Tayfun C. Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique. *Br J Radiol.* 2011;84(1004):758-65. DOI: 10.1259/bjr/66206791.
26. Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I, Baledent O, Poncelet-Didon A, Zannoli G, Bittoun J, et al. Origin of subarachnoid cerebrospinal fluid pulsations: a phase-contrast MR analysis. *Magn Reson Imaging* 2000; 18(4): 387-95. DOI: 10.1016/S0730-725X(99)00142-3.
27. Friese S, Hamhaber U, Erb M, Kueker W, Klose U. The influence of pulse and respiration on spinal cerebrospinal fluid pulsation. *Invest Radiol.* 2004;39(2):120-30. DOI: 10.1097/01.rli.0000112089.66448.bd.
28. Bert RJ, Hayek SM, Yaksh TL. Modeling spinal intrathecal drug distribution: the challenge of defining and predicting cerebrospinal fluid dynamics. *Anesth Analg.* 2017;124(5):1403-6. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002071.
29. Grider JS, Harned ME, Etscheidt MA. Patient selection and outcomes using a low-dose intrathecal opioid trialing method for chronic nonmalignant pain. *Pain Physician.* 2011;14(4):343-51.
30. Bhadelia RA, Madan N, Zhao Y, Wagshul ME, Heilman C, Butler JP, et al. Physiology-based MR imaging assessment of CSF flow at the foramen magnum with a Valsalva maneuver. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(9):1857-62. DOI: 10.3174/ajnr.A3509.
31. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, Kosek P, Dunn J, Alo K. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain.* 2003;4(8):441-7. DOI: 10.1067/S1526-5900(03)00730-2.
32. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Ouyang C, Yui M, Nakahashi M, et al. Influence of respiration on cerebrospinal fluid movement using magnetic resonance spin labeling. *Fluids Barriers CNS.*

- 2013;10(1):36. DOI: 10.1186/2045-8118-10-36.
33. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology*. 2000;92(3):739-53. DOI: 10.1097/00000542-200003000-00018.
34. Reina MA, Villanueva MC, Maches F, Carrera A, López A, De Andrés JA. The ultrastructure of the human spinal nerve root cuff in the lumbar spine. *Anesth Analg*. 2008;106(1):339-44. DOI: 10.1213/01.ane.0000295803.31074.dc.
35. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7:9. DOI: 10.1186/1743-8454-7-9.
36. Hamza M, Doleys D, Wells M, Weisbein J, Hoff J, Martin M, et al. Prospective study of 3-year follow-up of low-dose intrathecal opioids in the management of chronic nonmalignant pain. *Pain Med*. 2012;13(10):1304-13. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01451.x.
37. Wilkes DM, Orillosa SJ, Hustak EC, Williams CG, Doulatram GR, Solanki DR, et al. Efficacy, safety, and feasibility of the morphine microdose method in community-based clinics. *Pain Med*. 2018;19(9):1782-9. DOI: 10.1093/pm/pxn132.
38. Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: consensus on diagnosis, detection, and treatment of catheter-tip granulomas (inflammatory masses). *Neuromodulation*. 2012;15(5):483-95; discussion 96. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00449.x.
39. Veizi IE, Hayek SM, Hanes M, Galica R, Katta S, Yaksh T. Primary hydromorphone-related intrathecal catheter tip granulomas: is there a role for dose and concentration? *Neuromodulation*. 2016;19(7):760-9. DOI: 10.1111/ner.12481.
40. Southwell DG, Osorio JA, Liverman CS, Friedman LM, Naidu RK, Poree LR, et al. Intrathecal catheter-associated inflammatory mass in a neurofibromatosis type-1 patient receiving fentanyl and bupivacaine. *Surg Neurol Int*. 2017;8:159. DOI: 10.4103/sni.sni_80_17.
41. Zacest AC, Carlson JD, Nemecek A, Burchiel KJ. Surgical management of spinal catheter granulomas: operative nuances and review of the surgical literature. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1161-4. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359223.11215.D9.
42. Hassenbusch SJ, Portenoy RK. Current practices in intraspinal therapy--a survey of clinical trends and decision making. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(2):S4-11. DOI: 10.1016/S0885-3924(00)00203-7.
43. Veizi IE, Hayek SM, Narouze S, Pope JE, Mekhail N. Combination of intrathecal opioids with bupivacaine attenuates opioid dose escalation in chronic noncancer pain patients. *Pain Med* 2011; 12(10): 1481-9. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01232.x.
44. Hayek SM, Veizi IE, Hanes M. Intrathecal hydromorphone and bupivacaine combination therapy for post-laminectomy syndrome optimized with patient-activated bolus device. *Pain Med*. 2016;17(3):561-71.
45. Galica RJ, Hayek SM, Veizi IE, McEwan MT, Katta S, Ali O, et al. Intrathecal trialing of continuous infusion combination therapy with hydromorphone and bupivacaine in failed back surgery patients. *Neuromodulation*. 2018;21(7):648-54. DOI: 10.1111/ner.12737.
46. Veizi IE, Hayek SM, Hanes M, Galica R, Katta S, Yaksh T. Primary hydromorphone-related intrathecal catheter tip granulomas: is there a role for dose and concentration? *Neuromodulation*. 2016;19(7):760-9. DOI: 10.1111/ner.12481.
47. Veizi IE, Tornero-Bold M, Hayek SM. Resolution of intrathecal hydromorphone or morphine-induced peripheral edema by opioid rotation to fentanyl: a case series. *Pain Pract*. 2016;16(6):E94-8. DOI: 10.1111/papr.12443.
48. Schmidtke A, Lotsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet*. 2010;375(9725):1569-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60354-6.
49. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(5):393-406. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.10.003.
50. Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats PS, Mayo M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation*. 2006;9(2):75-86. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2006.00055.x.
51. Wallace MS, Rauck RL, Fisher R, Charapata SG, Ellis D, Dissanayake S. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth Analg*. 2008;106(2):628-37. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181606fad.
52. Hayek SM, Hanes MC, Wang C, Veizi IE. Ziconotide combination intrathecal therapy for noncancer pain is limited secondary to delayed adverse effects: a case series with a 24-month follow-up. *Neuromodulation*. 2015;18(5):397-403. DOI: 10.1111/ner.12270.
53. 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*. 2009;12(4):E291-6.
54. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med*. 2008;9(3):271-81. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00355.x.
55. DuPoirion D, Richard H, Chabert-Desnot V, Devys C, Leynia P, Boisdron-Celle M. In vitro stability of low-concentration ziconotide alone or in admixtures in intrathecal pumps. *Neuromodulation*. 2014;17(5):472-82. DOI: 10.1111/ner.12142.
56. Shields De, Liu W, Gunning K, Montenegro R. Statistical evaluation of the chemical stability of ziconotide solutions during simulated intrathecal administration. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(1):e4-6. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.01.007.
57. Shields D, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of drug mixtures combining ziconotide with morphine or hydromorphone during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation*. 2005;8(4):257-63. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2005.00034.x.
58. Feng X, Zhang F, Dong R, Li W, Liu J, Zhao X, et al. Intrathecal administration of clonidine attenuates spinal neuroimmune activation in a rat model of neuropathic pain with existing hyperalgesia. *Eur J Pharmacol*. 2009;614(1-3):38-43. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.044.
59. Guevara-López U, Aldrete JA, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Pando RE, López-Muñoz FJ. Absence of histological changes after the administration of a continuous intrathecal clonidine in Wistar rats. *Pain Practice*. 2009;9(2):122-9. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2008.00251.x.
60. Sites BD, Beach M, Biggs R, et al. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003;96(4):1083-8. DOI: 10.1213/01.ANE.0000055651.24073.59.

61. Capogna G, Celleno D, Zangrillo A, Costantino P, Foresta S. Addition of clonidine to epidural morphine enhances postoperative analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 1995;20(1):57-61.
62. Filos KS, Goudas IC, Patroni O, Polyzou V. Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. A dose-response study. *Anesthesiology*. 1994;81(3):591-601; 27A-28A. DOI: 10.1097/00000542-199409000-00011.
63. Fitzgibbon D, Rapp S, Butler S, Terman G, Dolack G, DuPen S, et al. Rebound hypertension and withdrawal associated with discontinuation of an infusion of epidural clonidine. *Anesthesiology*. 1996;84(3):729-31. DOI: 10.1097/00000542-199603000-00031.
64. Iadarola MJ, Gonnella GL. Resiniferatoxin for pain treatment: an interventional approach to personalized pain medicine. *Open Pain J*. 2013;6:95-107. DOI: 10.2174/1876386301306010095.
65. Brown DC, Agnello K, Iadarola MJ. Intrathecal resiniferatoxin in a dog model: efficacy in bone cancer pain. *Pain*. 2015;156(6):1018-24. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000115.
66. Neubert JK, Karai I, Jun JH, Kim HS, Olah Z, Iadarola MJ. Peripherally induced resiniferatoxin analgesia. *Pain*. 2003;104(1-2):219-28. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00009-5.
67. Karai I, Brown DC, Mannes AJ, Connelly ST, Brown J, Gandai M, et al. Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1344-52. DOI: 10.1172/JCI20449.
68. Iadarola MJ, Mannes AJ. The vanilloid agonist resiniferatoxin for interventional-based pain control. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(17):2171-9. DOI: 10.2174/156802611796904942.
69. Bates BD, Mitchell K, Keller JM, Chan CC, Swaim WD, Yaskovich R, et al. Prolonged analgesic response of cornea to topical resiniferatoxin, a potent TRPV1 agonist. *Pain*. 2010;149(3):522-8. DOI: 10.1016/j.pain.2010.03.024.
70. Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature*. 2007;449(7162):607-10. DOI: 10.1038/nature06191.
71. Leo L, Schulte M, Schmitt LI, Schäfers M, Kleinschnitz C, Hagenacker T. Intrathecal resiniferatoxin modulates TRPV1 in DRG neurons and reduces TNF-induced pain-related behavior. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2786427. DOI: 10.1155/2017/2786427.
72. Unger MD, Pleticha J, Steinauer J, Kanwar R, Diehn F, LaVallee KT, et al. Unilateral epidural targeting of resiniferatoxin induces bilateral neurolysis of spinal nociceptive afferents. *Pain Med*. 2019;20(5):897-906. DOI: 10.1093/pm/pny276.
73. Deer TR, Abd-Elseyed A, Falowski S, Hagedorn JM, Abejón D, Russo M, et al. Practice choices in targeted intrathecal drug delivery: an online survey conducted by the Polyanalgesic Consensus Committee. *Neuromodulation*. 2020 Dec 23. DOI: 10.1111/ner.13335. Online ahead of print.