

*Técnicas intervencionistas y neuromoduladoras
para el manejo del dolor*

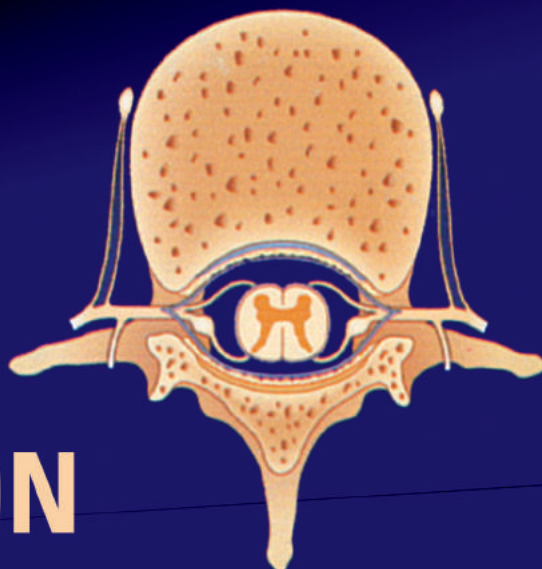
VOLUMEN

2

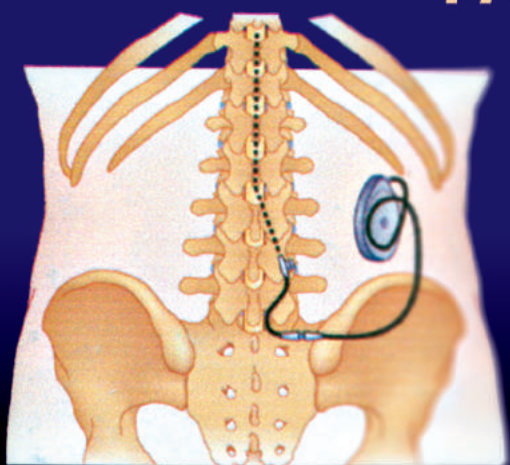
Editor de la Serie:

Timothy R. Deer

Universidad de West Virginia



ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS PARA DOLOR Y ESPASTICIDAD



Asokumar Buvanendran

Centro Médico Universidad Rush, Chicago

Sudhir Diwan

Hospital Universitario Staten Island, Nueva York


AMOLCA

Consideraciones Generales

Capítulo 1 Ciencia básica de receptores de la médula espinal

Capítulo 2 Agentes farmacológicos y composición de fármacos intratecales

Capítulo 3 Polianalgésia para sistemas implantables de administración de fármacos

Capítulo 4 Principios del manejo de pacientes para analgesia intratecal

Capítulo 5 Selección de pacientes para la infusión intratecal para el tratamiento de dolor crónico

Capítulo 6 Preparación del paciente

Capítulo 7 Consideraciones psicológicas en la administración del fármaco por vía intratecal

Capítulo 8 Administración de fármacos por vía intratecal: necesidad médica, documentación, codificación y facturación

AMOLCA

2 Agentes Farmacológicos y Composición de Fármacos Intratecales

Shalini Shah, Peter S. Staats y Sudhir Diwan

RESUMEN DEL CAPÍTULO

Sinopsis del capítulo: la infusión intratecal de analgésicos para el dolor proveniente de diferentes fuentes puede ser bastante efectiva, pero enfrenta ciertos retos. Por lo general, el suministro intratecal se utiliza únicamente cuando tratamientos más ortodoxos han fallado, pero los estudios demuestran que esta administración puede brindar mejor analgesia y menos efectos secundarios que la medicación clásica. La morfina representa el llamado estandar de oro del alivio del dolor sobre múltiples subtipos de receptores en la médula espinal. Sin embargo, con la infusión intratecal crónica deben considerarse aspectos como los efectos secundarios que pueden surgir de la concentración en el sistema nervioso central y los metabolitos de la médula espinal. La enorme dependencia en la morfina como analgésico ha conllevado a algunas mejorías en esta terapia, incluyendo el desarrollo de hidromorfona, un derivado semisintético de la morfina con una potencia cinco veces mayor y numerosas ventajas adicionales. El fentanil y sus derivados tienen incluso una potencia mayor y representan la mayor clase de opioides sintéticos. Algunos anestésicos locales que actúan sobre canales de calcio pueden ser utilizados de forma intratecal con seguridad y eficiencia. Entre otros bloqueadores de canales dependientes de voltaje se encuentra la ziconotida, una conotoxina de alta eficiencia en canales de calcio. El uso de clonidina, un antagonista de receptores adrenérgicos, se ha incrementado como anestésico espinal puesto que posee agonistas del ácido γ -aminobutírico. Debe tenerse especial consideración cuando se pretende suministrar un régimen de medicamentos combinados de forma intratecal, tanto de los receptores blanco que se pretenden y el posible grupo de efectos secundarios que pueden surgir. Finalmente, los detalles procedimentales son particularmente importantes cuando se suministran medicamentos de esta manera para evitar resultados adversos.

Puntos importantes:

- La terapia intratecal debería ser considerada después de la falla de aproximaciones más conservadoras o en pacientes que presentan efectos secundarios significativos con analgésicos sistémicos.
- La terapia con opioides intratecales puede tener un perfil menor de efectos secundarios y mejor analgesia y probablemente conlleva a mejorar la expectativa de vida en pacientes con cáncer.
- Los opioides actúan a través de numerosos mecanismos celulares, incluyendo inhibición de la liberación del neurotransmisor presináptico de las aferentes primarias a través de la inhibición presináptica de canales de calcio. Adicionalmente, los opioides pueden actuar a nivel postsináptico a través de canales rectificadores de entrada de K^+ regulados por proteínas G (GIRK) lo cual induce hiperpolarización neuronal.
- La morfina es actualmente el único opioide aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para uso intratecal y continúa siendo el gold standard de la terapia. La morfina suministrada de forma intratecal se detecta en plasma después de 2 horas de su administración. La depresión respiratoria es una función de la difusión rostral y la redistribución del líquido cefalorraquídeo (CSF).
- El papel de los metabolitos es también una consideración importante para los sistemas implantables de administración de fármacos, teniendo en cuenta que las infusiones crónicas de morfina sí producen metabolitos potentes que pueden no ser significativos con la administración intravenosa. La morfina-3-glucoronido (M3G) juega un papel importante en las infusiones crónicas.
- La potencia del M3G intratecal es aproximadamente 10 a 45 veces mayor que la de la morfina y ha sido asociada con la sedación, hiperalgesia, alodinia y mioclono.¹⁰ La morfina-6-glucoronido (M6G) está asociada con un trastorno renal potencialmente fatal que puede llevar en últimas a sedación profunda y depresión respiratoria.
- La morfina en dosis de 12 mg/día o mayor durante más de 28 días de infusión produce masas inflamatorias que consisten de células inmunorreactivas multifocales, comúnmente observadas en la capa dura-aracnoides, aséptica por naturaleza y conllevando finalmente a debilidad motora secundaria a la evolución de dicha masa y a la compresión si ésta no es tratada.
- Las infusiones intratecales de hidromorfona pueden ser una alternativa potencial a la morfina para pacientes con dolor refractario a la morfina o con efectos adversos relacionados con el uso de la misma y han mostrado mejoría en la respuesta a analgésicos en al menos el 25% de pacientes en los que se cambió de morfina a hidromorfona debido a un pobre alivio del dolor.
- El fentanil ha demostrado ser estable como monoterapia o en combinación con bupivacaína, midazolam o ambos a temperaturas tanto ambiente como fisiológica para su utilización como una bomba de infusión. Los estudios para el uso de infusiones implantables del fentanil han demostrado reducciones significativas de puntajes en la Escala Analógica Visual (VAS) y reducción de toxicidad en el dolor asociado con cáncer en pacientes terminales y en pacientes con dolor lumbar no maligno.
- La bupivacaína es actualmente el anestésico local más utilizado en práctica clínica para sistemas de infusión intratecales. Debido a que sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas son conocidas, pueden ser utilizadas para guiar el efecto de la dosis.
- La adición de bupivacaína intratecal a los opioides ha demostrado mejorar la analgesia en dolor no maligno. La adición de bupivacaína a opioides intratecales disminuyó los efectos secundarios de los opioides o incrementó la analgesia en el 77% de la población con terapia crónica intratecal durante 1 año.
- Los agonistas del α -adenorreceptor como la clonidina disminuyen las corrientes de calcio presinápticas y por tanto reducen la liberación de neurotransmisores pro-nociceptivos como la sustancia P y el péptido asociado al gen de la calcitonina. Adicionalmente, los agonistas del α -adenorreceptor incrementan la conductancia del potasio e hiperpolarizan las neuronas del asta dorsal. Clínicamente, la clonidina se ha

RESUMEN DEL CAPÍTULO *continuación*

demonstrado que es efectiva para el tratamiento del dolor del cáncer, dolor neuropático, dolor crónico benigno, hiperalgesia experimental y espasticidad.

- La ziconotida es un bloqueador de canales de calcio específicos de neuronas utilizado de forma intratecal en el manejo del dolor. El medicamento funciona bloqueando la neurotransmisión desde las neuronas aferentes primarias de dendritas neuronales y terminales de axones. La ziconotida había sido previamente relegada como un agente de última opción cuando los tratamientos con todos los demás opioides, incluyendo la morfina intratecal, habían fallado. Sin embargo, basados en nueva literatura, una reciente declaración de consenso recomendó cambiar la ziconotida como un agente de primera línea a un fármaco nivel 1 con la morfina y la hidromorfona para sistemas de suministro de fármacos intratecales.

Claves clínicas:

- La práctica de mezclar o “preparar cocteles” incluye un entendimiento de conseguir una respuesta de diferentes sitios de activación de receptores mientras se minimizan los riesgos de efectos adversos como la depresión respiratoria y la formación de granulomas. Las mezclas comunes de dos opioides o de opioides y agentes anestésicos locales se crean para minimizar la dosis máxima de un agente individual para evitar toxicidad, posible alergia al medicamento, eventos adversos del fármaco y reacciones inflamatorias como resultado de altas concentraciones de un solo agente.
- Una “preparación estéril de compuestos” (CSP) se define en el Capítulo 797 de USP como una unidad de dosis que 1) se prepara de acuerdo con las instrucciones del fabricante; 2) contiene ingredientes no estériles o utiliza componentes o dispositivos no estériles que deben esterilizarse antes de su administración; 3) es un producto biológico, diagnóstico, medicamento, nutriente o fármaco que posee alguna de las dos características mencionadas previamente que incluye, pero no está limitado a baños y lavados para órganos y tejidos, implantes, inhalaciones, inyecciones, polvo para inyecciones, irrigaciones, atomizadores medidos y preparaciones oftálmicas y óticas.
- Los polvos derivados de químicos de alto grado aprobados por la United States Pharmacopeia (USP) están combinados de acuerdo con la fórmula química para mezcla, pesados y disueltos en agua estéril y filtrados para inyección. La USP-National Formulary (USP-NF) ha exigido que todos los compuestos estériles cumplan con el Capítulo 797, que describe los requerimientos obligados para preparar inyectables estériles.
- Una sala blanca tiene un nivel de contaminación controlado que está descrito por el número de partículas por metro cúbico a un tamaño de partícula específico y está categorizada en clases. Todos los agentes para uso intratecal deben ser preparados en una sala blanca clase 100.
- Después de la preparación y filtración de los medicamentos en un laboratorio, son filtrados nuevamente por el médico antes de la entrega a CSF. La filtración estéril requiere un filtro de 0.2- μm o menos.

Dificultades clínicas:

- Los principios detrás de los agentes compuestos para uso intratecal es la preparación de productos que no estén disponibles previamente para uso comercial. Actualmente, no hay recomendaciones sugeridas por la FDA para dos o más agentes mezclados.
- Es bien conocido que la estabilidad de los agentes de uso intratecal a temperatura fisiológica es importante para el éxito final de la terapia analgésica. Algunos agentes no son estables a ciertas concentraciones, ciertas temperaturas o cuando están mezclados con otros agentes. Aunque la intención de uso de la mayoría de los agentes farmacológicos es dentro de 1 o 2 semanas de la fecha de fabricación, éstos no están pensados para una vida en almacenamiento y deben ser administrados bien sea en la fecha de preparación o la fecha de uso más lejana que haya sido establecida para el medicamento como resultado de una prueba de estabilidad.
- Todas las dosis por infusión de agentes únicos o combinados están al margen de las especificaciones. No hay instrucciones o monografías aprobadas aún por la FDA. Los médicos que suministran los medicamentos por lo general les dan instrucciones a los pacientes para el mantenimiento de la bomba y cómo prepararse para los efectos adversos.

Introducción

La infusión intratecal crónica de analgésicos ha aumentado su utilización para el manejo del dolor crónico benigno, neuropático y asociado con cáncer en pacientes en quienes han fallado terapias más ortodoxas. Originalmente, la morfina intratecal fue utilizada como agente único para pacientes con dolor severo. Posteriormente se reconoció que había numerosos agentes específicos para receptores que pueden modular la transmisión, lo cual ha estimulado la investigación en agentes específicos. Debido a que la mayoría de los receptores de analgesia se localizan en la médula espinal, la aplicación de dosis bajas de analgésicos puede causar gran alivio. La farmacología de los receptores de médula espinal ha brindado un fundamento para la administración intratecal de fármacos y conduce a la creencia que numerosos agentes pueden ser capaces de modular la transmisión del dolor.

La terapia intratecal debe considerarse después de la falla de aproximaciones más conservadoras o en pacientes que presentan efectos secundarios significativos con analgésicos sistémicos. Un estudio con pacientes aleatorios para recibir analgesia intratecal versus manejo médico máximo encontró que la terapia intratecal con opioides tiene un perfil menor de efectos secundarios y mejor analgesia y probablemente conlleva a mejorar la expectativa de vida de los pacientes con cáncer.¹ El objetivo de este capítulo es expandir el conocimiento actual concerniente al diverso grupo de medicamentos intratecales

Tabla 2-1: Agentes Intratecales Comúnmente Utilizados por Clase

Clase de Agente Intratecal Comúnmente Utilizado	Medicamento	Aprobado por la FDA para Inyección Intratecal
Opioides	Morfina	Aprobado
	Hidromorfona	No aprobado
	Fentanil	No aprobado
	Sufentanilo	No aprobado
	Meperidina	No aprobado
Anestésicos locales	Metadona	No aprobado
	Lidocaína	No aprobado
	Bupivacaína	No aprobado
	Ropivacaína	No aprobado
Agonistas de receptores GABA	Tetracaína	No aprobado
	Baclofeno	Aprobado
Antagonistas de canales de calcio	Midazolam	No aprobado
	Ziconotida	Aprobado
Agonistas adrenérgicos	Clonidina	No aprobado

FDA, Food and Drug Administration; GABA, ácido γ -aminobutírico.

que están potencialmente disponibles para uso clínico en el manejo del dolor crónico (Tabla 2-1), así como entender los principios de preparación y composición de estos medicamentos para sistemas de administración intratecal de fármacos (IDDS).

Morfina

La morfina es considerada por algunos como el estándar de oro. El descubrimiento de los receptores opioides en el espacio intratecal por parte de Yaksh y Rudy² marcó un punto crucial en la terapia analgésica y los desarrollos posteriores en la administración de medicamentos intraespinales ha evolucionado rápidamente desde entonces. Los opioides intratecales actúan en la sustancia gelatinosa en el asta dorsal de la médula espinal en receptores μ , κ y δ específicos. Los estudios sugieren que los receptores opioides δ y κ periféricos y espinales son importantes cuando se han establecido comportamientos nociceptivos. En contraste, los receptores opioides μ son más importantes al inicio de la lesión cuando el sistema sensorial no ha cambiado.³ Además de la activación de receptores específicos, los opioides pueden actuar también a través de numerosos mecanismos celulares, incluyendo la inhibición de liberación del neurotransmisor presináptico desde las neuronas aferentes primarias a través de la inhibición presináptica por canales de calcio.^{4,5} Adicionalmente, los opioides pueden actuar a nivel postsináptico a través de canales rectificadores de entrada de K⁺ acoplados a proteínas G (GIRK) induciendo hiperpolarización neuronal.⁶

La morfina es actualmente el único opioide aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para uso intratecal. La morfina intratecal es aproximadamente 10 veces más potente que la misma dosis en administración epidural. Debido al bajo volumen de distribución del espacio del fluido cerebroespinal (CSF), la concentración CSF de una dosis intratecal determinada de morfina es mucho más alta que la absorción vascular de una dosis epidural. Por tanto, el tiempo de acción de una dosis intratecal es relativamente extenso debido al hecho que la tasa de eliminación desde el CSF es similar a la tasa de eliminación desde el plasma. Después de la inyección intratecal, la morfina no se detecta en plasma hasta 2 horas después de la administración. La depresión respiratoria es una función de su difusión rostral y redistribución desde el CSF. La eliminación también ocurre vía absorción sistémica vascular desde el lecho capilar espinal que irriga la médula espinal. Sin embargo, debido a que el tiempo de acción es una función de la redistribución desde el CSF hasta el plasma, el metabolismo es limitado en la médula espinal. El papel de los metabolitos es una consideración importante en los sistemas implantables de administración de fármacos porque las infusiones crónicas de morfina sí producen metabolitos potentes que pueden no ser significativos en la administración intravenosa (IV). La morfina-3-glucuronido (M3G) juega un papel muy importante en las infusiones crónicas porque su potencia intratecal es aproximadamente 10 a 45 veces mayor a la morfina y ha sido asociada con sedación, hiperalgesia, alodinia y mioclono.⁷ La morfina-6-glucuronido (M6G) está asociada con náuseas crónicas y el vómito y profunda sedación, conllevando finalmente a depresión respiratoria en pacientes con compromiso de funciones renales. La administración intratecal de la morfina varía en muchas maneras de la epidural o farmacocinética IV y es importante que los médicos lo entiendan, particularmente para sistemas de administración por infusión crónica a largo plazo.

Los efectos colaterales asociados a los opioides intratecales son secundarios a la presencia de la activación directa del receptor opioide en el CSF o a la absorción sistémica en el plasma. Casi todos los efectos colaterales asociados con opioides intratecales están mediados por receptores opioides porque la captación vascular, aunque ocurre hasta cierto grado, es clínicamente insignificante.^{8,9} La morfina, con baja liposolubilidad, asciende lentamente por la médula espinal y produce un efecto más lento y un mayor tiempo de acción de la analgesia, pero también una incidencia más alta de

efectos adversos asociados con el medicamento. Los más comunes son prurito (la incidencia varía entre el 0 y el 100%), náuseas y vómito (30%), retención de líquidos (42 a 80%), estreñimiento (30%), cambio de estado de ánimo dosis-dependiente (10 al 14%), disfunción sexual y pérdida de la libido por supresión hipotálamo-pituitaria, hiperalgesia (en modelos animales, particularmente con dosis altas) y depresión respiratoria.⁸⁻¹² La depresión respiratoria causada por opioides intratecales puede clasificarse como bimodal: temprana (entre 2 horas de la administración del fármaco) o tardía. La depresión respiratoria temprana debido a la morfina intratecal no ha sido reportada aún. La depresión tardía resulta de la migración cefálica de los opioides y una eventual depresión central respiratoria de la médula oblonga ventral y existe una escasez de reportes de caso en la literatura secundarios a la terapia a largo plazo con morfina intratecal.⁸ La depresión respiratoria puede revertirse con antagonistas de receptores μ como naloxona o un antagonista mixto como la nalbufina, sin embargo, el efecto analgésico puede o no mantenerse. Los efectos secundarios de las infusiones intratecales de opioides como la morfina se presentan más frecuentemente al inicio de la terapia y generalmente concluyen en un promedio de 3 meses después del inicio del tratamiento.¹³ La incidencia de efectos adversos secundarios a los sistemas de suministro de opioides intratecales a largo plazo disminuye con manejo médico y reducción de la dosis conforme avanza la terapia.¹⁴

Eficacia clínica

La eficacia clínica de la morfina intratecal para infusiones crónicas ha sido ampliamente estudiada para el dolor crónico refractario maligno y no maligno. Una evidencia sólida sugiere que la analgesia intratecal es tratada más eficientemente en pacientes con desórdenes de dolor nociceptivo que síndromes neuropáticos o dolor por desafiencia a corto plazo; sin embargo, la efectividad a largo plazo es más alta en poblaciones neuropáticas y deafferentes aunque no siempre es el caso.^{12,13} Los pacientes que recibieron morfina intratecal por más de 2 años mostraron un escalamiento de los requerimientos en la dosis y los mejores resultados a largo plazo fueron para síndromes de dolor mixto y dolor por desafiencia. Inicialmente, el dolor nociceptivo mostró la mayor mejoría (reducción del dolor promedio, 78%) en síntomas, pero el análisis a largo plazo demostró una tasa de disminución del control del dolor (reducción de dolor en 6 meses, 68%).¹³ Cuando los pacientes que presentan problemas de dolor severo son seleccionados como candidatos para sistemas de bombeo, mejorarán con la terapia, pero la severidad del dolor y los síntomas permanecerán altos.¹⁵

En pacientes con dolor refractario asociado con cáncer, un IDDS con infusión de morfina provee control sostenido del dolor, toxicidad asociada con el medicamento significativamente menor y posiblemente mejor supervivencia que el manejo médico en terapia a corto plazo (4 semanas) y largo plazo (>28 días a 6 meses).^{1,16} En promedio, hay una reducción significativa en la toxicidad (50 vs. 17%) y el dolor (52 vs. 39%) y un incremento en la supervivencia (54 vs. 37%) en pacientes tratados con IDDS a pesar del manejo médico disciplinario. Los efectos adversos asociados como la fatiga o actividad mental también son predeciblemente menores en pacientes tratados con IDDS a corto plazo y a largo plazo como resultado de la reducción en el uso de opioides sistémicos. Consistentemente, los pacientes con dolor refractario asociado con cáncer pueden obtener mejor analgesia y menos efectos adversos cuando se manejan con infusiones crónicas o morfina intratecal.

Hidromorfona

La hidromorfona es un derivado semisintético de la morfina con cetonas hidrogenadas. La potencia de la hidromorfona parece ser cinco veces mayor que la morfina y de más rápida acción debido a sus grandes propiedades lipofílicas. La hidromorfona, similar a la morfina, también se une a los receptores μ -opioides y sus efectos son

mediados de forma similar a través de la inhibición de la liberación del neurotransmisor presináptico y la hiperpolarización de neuronas postsinápticas en el asta dorsal. Aunque la hidromorfona y la morfina pueden ser similares en mecanismo, las propiedades farmacocinéticas inherentes a la hidromorfona pueden brindar muchas ventajas respecto a la morfina cuando se suministra de forma intratecal. Las infusiones intratecales de hidromorfona pueden ser una alternativa potencial para la morfina en pacientes con dolor refractario a ésta o con efectos adversos asociados con el uso de la morfina y se ha demostrado una mejoría en la respuesta analgésica al menos en el 25% de los pacientes que se cambiaron de morfina a hidromorfona debido a bajo alivio del dolor.^{17,18} También como resultado de su alta potencia relativa, una dosis de hidromorfona intratecal es un quinto de la dosis de morfina equianalgésica, disminuyendo así los efectos secundarios.¹⁸ A diferencia de la morfina, la hidromorfona no tiene metabolitos activos, lo cual puede prevenir los efectos secundarios como sedación, hiperalgesia, alodinia y mioclono observado con M3G.

La hidromorfona como agente único para el dolor intratable no asociado con malignidad ha demostrado tener un efecto analgésico muy efectivo en monoterapia a largo y corto plazo con un perfil de efectos secundarios sin cambios.¹⁹ La estabilidad y la compatibilidad en un sistema de infusión implantable fue analizado utilizando cromatografía líquida de alta afinidad (HPLC) y mostró ser estable a temperaturas fisiológicas al menos por 4 meses y que la práctica médica actual de recargar la bomba cada 3 meses es apropiada.

Fentanil y Sufentanilo

El fentanil y sus derivados como el sufentanilo son actualmente los opioides sintéticos más comúnmente utilizados en la práctica clínica. Son altamente lipófilos y cruzan fácilmente barreras lipofílicas y con una potencia relativa mayor a 100:1 del fentanil comparado con la morfina y de 1000:1 del sufentanilo respecto al fentanil. El fentanil intratecal tiene una potencia 10 a 20 veces mayor que la administración sistémica secundaria a su alta liposolubilidad. El fentanil ha demostrado ser estable como monoterapia o en combinación con bupivacaína, midazolam o ambos a temperatura ambiente y fisiológica para utilizar en una bomba de infusión.¹² Estudios para la utilización de infusiones implantables de fentanil han mostrado reducción significativa en los valores de la escala de dolor VAS y reducción de la toxicidad en pacientes con dolor asociado con cáncer terminal y en dolor lumbar no maligno.^{7,21,22} Sin embargo, se requieren otros estudios para realzar la comprensión de la eficacia y los efectos secundarios de las infusiones crónicas.

Anestésicos Locales

Los anestésicos locales como la bupivacaína, lidocaína y ropivacaína se unen a la parte intracelular de los canales de sodio y bloquean el ingreso del sodio a las neuronas para prevenir la despolarización. La seguridad de la infusión crónica de anestésicos locales ha sido cuestionada para ciertos anestésicos como la lidocaína y la tetracaína, debido a neurotoxicidad potencial. En contraste, la seguridad y eficacia de la bupivacaína ha sido demostrada para el tratamiento del dolor asociado con cáncer y el dolor no maligno. La bupivacaína es actualmente el anestésico local más utilizado en la práctica clínica para los sistemas de infusión intratecal. Debido a que las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la bupivacaína son ampliamente conocidas, pueden utilizarse para guiar el efecto de la dosis.

La eliminación de la bupivacaína se basa en la dosis total infundida, tasa de administración, concentración del medicamento, vía de administración y vascularidad de la zona. Comparada con la lidocaína, la iniciación de la acción de la bupivacaína es moderada y el tiempo de acción es significativamente más prolongado; sin embargo, el tiempo de alcanzar el pico en niveles de suero posterior a la administración intratecal no está definido claramente aún.²³ La

bupivacaína es metabolizada a través de la conjugación con ácido glucurónico y la excreción renal. Cabe anotar que la absorción sistémica de la bupivacaína después de la administración intratecal no se afecta por la edad.²⁴ Los efectos adversos comunes incluyen paresia, bloqueo motor, hipotensión o retención de líquidos, lo cual puede limitar el título de la dosis para el efecto analgésico. Puede desarrollarse taquiflaxia con la infusión crónica. No obstante, la bupivacaína es un adyuvante analgésico efectivo cuando se combina con opioides para infusión intratecal crónica.

Estudios animales para identificar la toxicidad potencial de la bupivacaína para uso intratecal han mostrado resultados principalmente seguros. La neurotoxicidad posterior a la infusión subaracnoidea en los modelos de rata muestra correlación dependiente del tiempo con los hallazgos clínicos a una concentración de bupivacaína de 0.5%. La incidencia de parálisis fue dependiente del tiempo de exposición al analgésico local, pero no pudieron correlacionarse diferencias histopatológicas anormales con los hallazgos clínicos.²⁵ Estudios en perros sugieren que la infusión intratecal crónica de bupivacaína a través de un sistema de bombeo implantado puede ser una alternativa a corto plazo para la morfina intratecal en el manejo del dolor asociado con cáncer.²⁶ De acuerdo con Yamashita y colaboradores,²⁷ los cambios histopatológicos característicos fueron vacuolación en el funículo dorsal y daño cromatolítico de las neuronas motoras en infusiones de una semana en modelos de conejo. La extensión de la vacuolación del funículo dorsal estuvo en orden comenzando con la lidocaína igual a la tetracaína, seguido de la bupivacaína y finalmente la ropivacaína con los menores cambios. Altas concentraciones de anestésicos locales administrados de forma intratecal incrementaron las concentraciones de glutamato del CSF. El índice terapéutico de la neurotoxicidad es más estrecho con la lidocaína.²⁷

La adición de bupivacaína intratecal a los opioides ha demostrado mejorar la analgesia en pacientes con cáncer en los que ha fallado la terapia únicamente con opioides.²⁸ Estas combinaciones han mostrado resultados similares en dolor no maligno. La adición de bupivacaína a opioides intratecales disminuyó los efectos secundarios de los opioides o incrementó la analgesia en el 77% de la población con terapia de infusión intratecal crónica de un año de duración.²⁹ Aunque estos resultados parecen prometedores, todos los estudios hasta ahora han sido principalmente reportes de caso o ensayos no aleatorios. Un ensayo clínico reciente multicéntrico a largo plazo, aleatorio y doble ciego encontró que la bupivacaína mayor a 8 mg/día no provee ningún alivio analgésico adicional al de los opioides solos.³⁰ El desarrollo de tolerancia a las infusiones de opioides o anestésicos locales a largo plazo también puede ser un factor.

Clonidina (α_2 -agonistas)

La clonidina intraespinal ha ganado popularidad generalizada para el tratamiento de dolor crónico. En general, los agonistas de los α_2 -adrenoreceptores disminuyen las corrientes de calcio presináptico y por tanto disminuyen la liberación de neurotransmisores pronociceptivos como la sustancia P y el gen del péptido asociado a la calcitonina (CGRP). Adicionalmente, los agonistas de los α_2 -adrenoreceptores incrementan la conductancia del potasio e hiperpolarizan las neuronas del asta dorsal. Clínicamente, la clonidina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento del dolor asociado con cáncer, dolor neuropático, dolor benigno crónico, hiperalgesia experimental y espasticidad.³¹⁻³³ El rango de dosis reportado para la clonidina es 17 a 1500 $\mu\text{g}/24$ horas con una dosis usual de inicio de 75 a 150 $\mu\text{g}/24$ horas. Debido a que los agonistas de α_2 -adrenoreceptores también disminuyen el flujo simpático, la habilidad de lograr analgesia efectiva con monoterapia está limitada frecuentemente por la hipotensión, bradicardia y sedación. Como ocurre con los opioides, la infusión crónica de estos agentes está asociada con la tolerancia que por lo general requiere un incremento de la dosis.

Midazolam (agonista GABA-A)

Agonistas de los receptores de los ácidos γ -aminobutírico-A (GABA-A) y GABA-B han sido inyectados en la médula espinal para el tratamiento del dolor crónico. En general, los agonistas de GABA-B hiperpolarizan las neuronas al incrementar la conductancia de salida del potasio y disminuir la liberación de neurotransmisores al reducir la conductancia de entrada del calcio. En contraste, los agonistas de GABA-A probablemente realzan el efecto de neurotransmisores inhibitorios GABA en ionóforo del cloro del receptor GABA-A. Las preocupaciones respecto a la neurotoxicidad en animales han limitado el uso del midazolam, agonista del receptor GABA-A, a nivel clínico. A pesar de ello, numerosos reportes sugieren que el midazolam intratecal mezclado con morfina confiere alivio de dolor intratable asociado con cáncer y el midazolam mezclado con clonidina parece beneficiar a pacientes con dolor benigno neuropático y de músculo esquelético.³⁴

Baclofeno (agonista GABA-B)

En contraste el baclofeno, agonista del receptor GABA-B, tiene una larga historia de seguridad posterior a la administración espinal y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de dolor central secundario al daño de médula espinal, dolor neuropático y espasticidad.³⁵ El rango de dosis reportada para el baclofeno es entre 100 y 400 $\mu\text{g}/24$ horas. Los efectos secundarios como la debilidad motora, letargo y convulsiones pueden limitar la habilidad de alcanzar la analgesia adecuada. Comparada con la efectividad generalizada del baclofeno en diversos modelos animales de dolor, el uso del mismo para el tratamiento de dolor crónico en humanos ha sido menos gratificante.³⁶⁻³⁸

Aunque el baclofeno ha sido combinado con morfina para el tratamiento de síndromes de dolor, no se han realizado estudios a largo plazo de la estabilidad y neurotoxicidad de las combinaciones de fármacos. Una cobertura detallada del baclofeno intratecal se trata en los capítulos 20 y 21.

Ziconotida

La ziconotida es un bloqueador específico de canales de calcio neuronales utilizado de forma intratecal en el manejo del dolor y funciona al bloquear la transmisión desde las dendritas de las neuronas primarias aferentes y los terminales del axón. Es un derivado sintético del MVIIA ω -conopéptido, un polipéptido de 25 aminoácidos que se encuentra en el veneno del caracol *conus magnus*.³⁹ Se ha demostrado que es más efectivo que los placebos en el dolor asociado con cáncer y en el dolor no maligno. Previamente, la ziconotida estuvo relegada a ser un agente de última instancia cuando los tratamientos con los demás opioides, incluyendo la morfina intratecal, habían fallado. Sin embargo, basados en la literatura, una declaración en consenso recomendó cambiar la ziconotida a un agente de primera línea junto con la morfina y la hidromorfona para los sistemas de administración crónica intratecal.¹² La ziconotida hasta el momento sólo está aprobada para infusiones crónicas a través de sistemas implantables de administración y no para utilización de una sola inyección. Se ha demostrado mayor eficacia para el dolor neuropático, pero también ha mostrado buenos resultados para etiologías nociceptivas y combinadas.⁴⁰

La estructura de la ziconotida tiene numerosas implicaciones para su uso como un agente intratecal. Principalmente, la longitud y plegamiento de la secuencia de 25 aminoácidos presenta un serio reto para la producción de suministros clínicos. Por tanto, el costo del medicamento en una base molecular, probablemente sea significativamente mayor que los agentes moleculares de complejidad estructural promedio. En segundo lugar, aunque es hidrofílica y eso puede facilitar su formulación en preparaciones farmacéuticas acuosas, su gran tamaño e hidrofilia limitan la penetración tisular.

Por tanto, la ziconotida es más efectiva cuando se administra directamente en el compartimiento donde se encuentra su blanco molecular.⁴¹ En el caso de la terapia de dolor crónico, este compartimiento es la médula espinal y el CSF. Después de ser entregada a su área blanco, no es eliminada del compartimiento por difusión debido a su baja permeabilidad tisular a diferencia de la mayoría de los demás compuestos analgésicos; estos factores deben ser considerados en la preparación para su uso.

La farmacocinética de la ziconotida administrada de forma intratecal ha sido estudiada en términos de distribución, metabolismo y eliminación en modelos de rata. La ziconotida tiene una ventana terapéutica restringida y eventos neurológicos adversos parecen ser principalmente dosis-dependientes. En contraste con su corta vida media demostrada en el suero de modelos animales (22 a 44 minutos), la vida media en el CSF es aproximadamente 4.5 horas y la tasa de eliminación es 0.26 ml/min, que es similar a la tasa de producción del CSF (0.35 ml/min).⁴¹ Estos valores sugieren que la eliminación de la ziconotida depende del flujo del CSF y no del metabolismo del medicamento y los regímenes de dosis deben ser titulados de acuerdo con eso.

Si tanto los opioides como la ziconotida bloquean selectivamente los canales de calcio dependientes de voltaje tipo N de las neuronas aferentes presinápticas, ¿cómo es posible que la ziconotida sea el fármaco de elección para pacientes en quienes ha fallado la teoría con opioides? La respuesta radica en la comprensión detallada del mecanismo de acción molecular de la ziconotida comparada con los opioides. Mientras la ziconotida es un inhibidor directo de los canales de calcio dependientes de voltaje neuronales, los opioides inhiben indirectamente los canales de calcio dependientes de voltaje a través de un mecanismo acoplado a proteínas G iniciado por la activación de un receptor μ . No obstante, la ziconotida es un inhibidor directo de los mismos canales y bloquea permanentemente la conductancia del calcio por el poro dentro de la neurona en todas las vías aferentes presinápticas (C y A), no sólo en las fibras C. Como resultado, la combinación de morfina y ziconotida tiene propiedades antinociceptivas aditivas únicas, incluso en pacientes tolerantes a la morfina. El bloqueo diferencial así como la impedancia permanente de la conductancia del calcio como resultado del bloqueo directo del canal es consistente con los efectos de la ziconotida incluso en pacientes en los que ha fallado la terapia con opioides.⁴¹

El antagonismo de la ziconotida directamente sobre el receptor también explica la falta de tolerancia al medicamento y es consistente con la observación general en que la tolerancia se presenta con mayor probabilidad a un agonista que a un antagonista.⁴¹ Aunque el mecanismo de tolerancia puede necesitar mayor revisión, se correlaciona con el desacople de los receptores opioides de los canales de calcio dependientes de voltaje. Sin embargo, no es posible un mecanismo de desacople como ese con un antagonista directo de canales de calcio como la ziconotida, lo cual puede explicar el mecanismo de carencia de tolerancia observado en numerosos estudios en animales. Por tanto, la ziconotida tiene una farmacología molecular inusual y única que es responsable de tres propiedades nuevas de la misma consistentes con sus efectos observados: 1) eficacia en pacientes en los que ha fallado la terapia con opioides, 2) analgesia aditiva con opioides, y 3) carencia de tolerancia a la ziconotida. En consecuencia, la ziconotida puede ser utilizada efectivamente sola o en combinación con la morfina para incrementar la actividad antinociceptiva.⁴¹

Los efectos adversos dosis-dependientes de la administración intratecal pueden sin embargo, limitar el uso de la ziconotida en una subpoblación de pacientes con dolor. Los efectos secundarios más comúnmente experimentados son neurológicos y vestibulopáticos, presumiblemente secundarios a su antagonismo a canales de calcio en el cerebelo. Sedación, náuseas, dolor de cabeza, vértigo, ataxia, problemas de dicción, doble visión, pérdida de memoria y síntomas neuropsiquiátricos significativos (por ejemplo ansiedad, depresión,

inestabilidad de humor, alucinaciones) han sido reportados. La meningitis también ha sido reportada. Los síntomas se correlacionan con la tasa de infusión y la concentración del medicamento utilizado y una dosis media baja está asociada con mejoría significativa en el dolor y titulaciones mejor toleradas que las rápidas.⁴² La dosis inicial de ziconotida intratecal comienza con un bajo 0.5 µg/día con incrementos no mayores de 0.5 µg/día. La administración del fármaco filtrado es obligatoria para disminuir el riesgo de infección. Los pacientes que se consideren para terapia con ziconotida deben ser instruidos acerca del alto potencial de efectos adversos neuropsiquiátricos del medicamento y deben proveer un consentimiento en que han sido informados sobre los riesgos y beneficios antes de comenzar la terapia.

La estructura grande y compleja del polipéptido de 25 aminoácidos de la ziconotida causa problemas de estabilidad a temperaturas fisiológicas para IDDS de largo plazo. La ziconotida ha demostrado ser útil en aproximadamente el 37% de los pacientes.⁴¹ Se presenta con bastantes efectos adversos y no es fácil de mezclar con otros agentes. La estabilidad de agentes únicos es de aproximadamente 90 a 120 días, pero en combinación con otros agentes, el tiempo de recambio de las bombas es de aproximadamente 4 semanas. La ziconotida tiene mayor estabilidad molecular en concentraciones superiores a 1 µg/ml y ciertamente mayor estabilidad como agente único que en combinaciones.¹² Curiosamente, la hidromorfona tiene mayor estabilidad (40 días a 37 °C) con la ziconotida que la morfina (15 días) cuando se mide por HPLC. La morfina y la hidromorfona aceleran la degradación de la ziconotida, por lo cual las combinaciones con bajas concentraciones de opioides son más estables.^{12,43} El fentanil, con mayor potencia intrínseca, debería mostrar potencialmente mayor estabilidad con la ziconotida; sin embargo, no hay estudios disponibles. Cuando se considera adicionar un opioide con ziconotida a los pacientes refractarios para ziconotida, las combinaciones con bajas dosis de opioides han mostrado mejorar la eficacia.¹²

Preparación de Fármacos para Uso Intratecal

Los médicos necesitan comprender la seguridad y eficacia antes de considerar la composición o administración de nuevas combinaciones de analgésicos en el espacio intratecal. Una clara comprensión de la toxicidad y riesgo es necesaria. Los principios detrás de la composición de agentes para uso intratecal incluyen preparar productos que no están disponibles fácilmente para uso comercial. Las soluciones preparadas a partir de sólidos o sales de una sola entidad (por ejemplo el sulfato de morfina) son preparadas en ambientes estériles y generalmente para el mismo día de la administración, no para almacenar a menos que se haya realizado un ensayo para asegurar la estabilidad en periodos largos de tiempo. Muchos de estos medicamentos y combinaciones no son específicamente aprobados para la administración intratecal. Actualmente, no hay recomendaciones sugeridas por la FDA para compuestos mezclados de dos o más agentes. Incluso hay menos literatura acerca de cómo se componen las mezclas y las regulaciones metodológicas necesarias para este propósito. Por tanto, es necesario que los médicos tratantes entiendan los principios de adaptar mezclas de medicamentos para sistemas de infusión intratecal para crear una forma eficaz con base individual como es indicado por el paciente. Adicionalmente, el farmacéutico que se consulte para la mezcla debe tener un conocimiento profundo de la farmacocinética de cada uno de los agentes y las instalaciones utilizadas para la preparación de los compuestos deben cumplir los estándares de práctica más altos.

Comprendiendo los Receptores Blanco

Como sucede en todos los demás regímenes de administración de medicamentos, la terapia debe ser dirigida a la activación e inhibición de receptores específicos. El concepto de polianalgésia en

Tabla 2-2: Receptores Blanco para Infusiones Intratecales de Fármacos Comunes

Receptores	Respuesta Deseada	Medicamento Intratecal
µ	Dolor nociceptivo	Morfina, fentanil, hidromorfona, metadona, meperidina
GABA	Dolor neuropático, espasticidad, antiemesis	Baclofeno, midazolam
Receptores α-2	Dolor neuropático Dolor simpático y visceral	Clonidina Clonidina
NMDA	Dolor neuropático	Metadona, ketamina
Antagonistas de canales de sodio	Dolor neuropático Dolor simpático y visceral	Anestésicos locales Anestésicos locales
Antagonistas de canales de calcio	Dolor neuropático, dolor nociceptivo	Ziconotida

GABA, ácido γ-aminobutírico; N-metil-D-aspartato.

sistemas de infusión intratecales es tener como blanco los receptores específicos involucrados en la respuesta al dolor (Tabla 2-2). Por ejemplo, la activación del receptor µ inhibe específicamente señales nociceptivas y el N-metil-D-aspartato (NMDA) o bloqueadores de canales de sodio son más eficaces para el dolor neuropático. La aproximación polianalgésica provee control del dolor agresivo mientras minimiza los efectos secundarios asociados con el medicamento en una alta concentración de un agente único y puede reducir el dolor y mejorar la calidad de vida.⁴⁴

Terapia Combinada

La práctica de mezclar o preparar cocteles, incluye la comprensión de lograr una respuesta por activación de diferentes sitios de receptores mientras se minimizan los riesgos de efectos adversos como la depresión respiratoria, sedación y formación de granulomas. La administración común de dos opioides o de opioides con agentes anestésicos locales se creó para minimizar la dosis máxima de un solo agente para evitar toxicidad, posible alergia al medicamento, eventos adversos del fármaco y reacciones inflamatorias (granulomas) como resultado de altas concentraciones de un solo agente. Las combinaciones populares incluyen morfina y fentanil; morfina e hidromorfona; morfina y clonidina; y morfina, bupivacaína, fentanil y clonidina. La adición de un anestésico local, por ejemplo, ha demostrado ser muy efectiva en el tratamiento de dolor del miembro fantasma en el cual la denervación de fibras centrales de dolor puede contribuir al dolor de nervio periférico. El baclofeno puede añadirse para estremecimientos.⁴⁵ El midazolam ha demostrado ser eficiente contra las náuseas persistentes y el vómito causado por las infusiones de opioides.⁴⁶ Las dificultades a los sistemas de administración de un solo fármaco sí existen, como el caso de la morfina en que pueden aparecer granulomas, causando un efecto de masa en la médula espinal como resultado de la mala colocación de la punta del catéter. Ubicar el catéter muy caudal en un área que no puede tolerar una alta concentración o una tasa de infusión rápida puede resultar en reacciones inflamatorias granulomatosas severas. En esta situación puede ser conveniente administrar una mezcla de clonidina y morfina, que ha mostrado ampliamente inhibir la formación de granulomas alcanzando el mismo nivel de analgesia.^{31,47} La Tabla 2-3

Tabla 2-3: Recomendaciones para Mezclas Polianalgésicas de Infusión Intratecal de Uso Común*

Agentes de primera línea	Morfina	Hidromorfona	Ziconotida
Agentes de segunda línea	Fentanil	Morfina o hidromorfona + ziconotida	Morfina o hidromorfona + bupivacaína o clonidina
Agentes de tercera línea	Clonidina	Clonidina Morfina, fentanil, o hidromorfona + bupivacaína o clonidina + ziconotida	
Agentes de cuarta línea	Sufentanilo	Sufentanilo + bupivacaína o clonidina + ziconotida	

* La morfina y ziconotida están aprobadas por la Food and Drug Administration para infusiones intratecales y son terapia de primera línea junto con la hidromorfona para síndromes nociceptivos, neuropáticos y de dolor combinado. El fentanil y la clonidina se agregan como agentes de segunda línea por sus efectos propuestos de moderación de granulomas. Medicamentos experimentales (de quinta y sexta línea) no están incluidos en esta tabla porque hay insuficiencia de literatura para apoyar su eficacia.

Adaptado del Polyanalgesic Consensus Conference Algorithm 2007 para terapias intratecales polianalgésicas. *Neuromodulation* 10: 300-328, 2007.

Tabla 2-4: Requerimientos para la Preparación Apropriada de Acuerdo con el Nivel de Riesgo

Clasificación	Requerimientos
Compuestos de bajo riesgo	Mezclas simples preparadas utilizando métodos de sistema cerrado Preparados en una cabina de flujo ISO clase 5 (clase 100) Localizada en una sala blanca ISO clase 8 (clase 100.000) con antesala Desinfección de rutina y pruebas de la calidad del aire Revisión de identidad correcta y cantidad de los componentes antes y después de la preparación
Compuestos de riesgo medio	Mezclas compuestas utilizando múltiples aditivos, bajos volúmenes o ambos Puede involucrar múltiples productos estériles combinados para varios pacientes (lotes de antibióticos) Preparación para usar durante varios días Polvos preparados en cabina de flujo ISO clase 5 localizada en una sala blanca ISO clase 8 con antesala
Compuestos de alto riesgo	Ingredientes no estériles (gran cantidad de sólidos) o preparados de ingredientes estériles, pero expuestos a un ambiente menor a ISO clase 5 Más de 6 horas de diferencia entre la esterilización y la preparación La pureza de los componentes se asume, pero no se verifica por documentación Transferencia en sistemas abiertos

ISO, Organización de Estandarización Internacional.

Adaptado de Kastango E: *The ASHP Discussion Guide for Compounding Sterile Preparations: Summary and Implementation of USP Chapter 797*. Washington, DC, 2004, ASHP Publishing.

describe las mezclas polianalgésicas estándar actuales para terapias de primera, segunda y tercera línea.

Preparación de Agentes y Técnica Estéril

Una "preparación de compuestos estériles" (CSP) es definida en el capítulo 797 de la United States Pharmacopeia (USP) como una unidad de dosis que 1) es preparada de acuerdo con las instrucciones indicadas por el fabricante; 2) contiene ingredientes no estériles o utiliza componentes no estériles y dispositivos que deben ser esterilizados antes de su administración; o 3) es biológica, diagnóstica, medicamento, nutriente o agente farmacéutico que posee cualquiera de las dos características previas y que incluye, pero no está limitado, a baños o remojos para órganos vivos y tejidos, implantes, inhalaciones, inyecciones, polvo para inyección, irrigaciones, inhaladores y preparaciones oftálmicas u óticas.⁴⁸ Polvos derivados de químicos de alto grado aprobados por USP se combinan de acuerdo con la fórmula

química para la mezcla, pesados y disueltos en agua estéril y filtrados para inyección. La USP-National Formulary (USP-NF) ha exigido que toda la preparación estéril de inyectables cumpla con los requerimientos obligatorios (Tabla 2-4). La USP-NF define diseños del ambiente, los cuales incluyen una sala blanca, con y sin cajas secas o cabinas de flujo laminar y describe procedimientos para cambio de ropa, postura de guantes y utilización de máscara durante la esterilización. Las pruebas de esterilidad, pirogenicidad y endotoxinas y las pruebas de potencia del producto final también están reguladas.

Nivel de Riesgo de Contaminación Microbiana

Para la composición de medicamentos de nivel 3, o de riesgos mayores como los agentes intratecales estériles, la preparación comienza conforme a las regulaciones y determinación del nivel de riesgo del Capítulo 797. Se asigna un nivel de riesgo apropiado (bajo, nivel 1; moderado, nivel 2; y alto, nivel 3) de acuerdo con la probabilidad correspondiente de contaminación con microorganismos (organismos, esporas, endotoxinas), químicos ajenos o materia física. La clasificación del nivel de riesgo, en general, no es normativa. Finalmente, asignar el nivel de riesgo apropiado a un CSP requiere del juicio profesional del farmacéutico.

Previamente, los medicamentos administrados por implantes intratecales se consideraban de nivel dos o de riesgo moderado como lo eran todos los medicamentos administrados por varios días sin contener una sustancia bacteriostática de amplio espectro. Sin embargo, la literatura actual concuerda en que los medicamentos intratecales tienen un riesgo de nivel 3 (alto) puesto que carecen de preservantes bacteriostáticos e incluyen productos expuestos a un ambiente controlado inadecuadamente incluso si la preparación final se esteriliza antes de usar. Las preparaciones de una solución estéril, como los agentes intratecales, a partir de un sólido no estéril siempre están en el nivel de riesgo 3.

Requerimientos clave de alto nivel de riesgo⁴⁹

- Los CSP están compuestos de medicamentos comerciales estériles utilizando dispositivos comerciales estériles.
- La preparación ocurre siempre en un ambiente clase 5 (inicialmente conocido como clase 100) de la Organización Internacional de Estandarización (ISO por sus siglas en inglés).
- Los procedimientos de composición incluyen únicamente unos pocos traslados y manipulaciones asépticas en un sistema cerrado básico.
- Hay desinfección de rutina y pruebas de calidad de aire para mantener las condiciones ISO clase 5.
- Hay atuendos adecuados para el personal en la preparación estéril.
- Se realiza una revisión de la identidad y cantidad correcta de componentes antes y después de la preparación.

Tabla 2-5: Evaluación de Preparación Farmacológica por Niveles de Riesgo del Capítulo 797 de la United States Pharmacopeia

Actividad de Preparación	Localización	Ejemplos de Medicamentos	Determinación de Nivel de Riesgo USP 797
Reconstitución de polvos en viales con diluyentes estériles transferidos posteriormente a bolsas de solución parenteral <i>uno a la vez</i>	En farmacia usando una cabina ISO clase 5 en una sala blanca ISO clase 8	Reconstitución de viales de dosis única; preparación de soluciones de hidratación	Nivel de bajo riesgo
Reconstitución de polvos en viales con diluyentes estériles; solución resultante transferida a varias bolsas de solución parenteral	En farmacia usando una cabina ISO clase 5 en una sala blanca ISO clase 8	TPN, preparaciones de lotes (por ejemplo jeringas), infusiones de quimioterapia, previamente incluída medicamentos intratecales	Nivel de riesgo medio
Reconstitución de polvo en un solo vial con diluyente estéril para transferir a una bolsa de solución parenteral	Estación de enfermería, centro de cuidado ambulatorio o en la habitación del paciente, sin ningún control de ingeniería	Preparado de componentes en gran cantidad, no estériles (morfina, otros narcóticos) o contenedores no estériles	Nivel de riesgo alto

ISO, Organización de Estandarización Internacional, TPN, nutrición parenteral total; USP, United States Pharmacopeia.

Adaptado de Kastango E: *The ASHP Discussion Guide for Compounding Sterile Preparations: Summary and Implementation of USP Chapter 797*. Washington, DC, 2004, ASHP Publishing.

Tabla 2-6: Organización Internacional para Estandarización de Salas Blancas

ISO	≥0.1 μm	≥0.2 μm	≥0.3 μm	≥0.5 μm	≥5 μm	Class
ISO 3	35	7	3	1		1
ISO 4	350	75	30	10		10
ISO 5		750	300	100		100
ISO 6				1000	7	1000
ISO 7				10000	70	10,000
ISO 8				100000	700	100,000

Las salas blancas se clasifican de acuerdo con el número y tamaño de partículas permitidas por volumen de aire. "Clase 100" o "clase 1000" denotan el número de partículas de 0.5-μm o más permitidas por pie cúbico de aire. Las preparaciones intratecales requieren como mínimo clase 100 u Organización de Estandarización Internacional 5.

ISO, Organización de Estandarización Internacional.

Adaptado del estándar U.S. Department of Commerce FED-STD-209E, que fue cancelado oficialmente en el 2001, pero aún está ampliamente utilizado.

- Hay una inspección visual final para cada preparación estéril.
- Se realiza una prueba de procedimiento de llenado de medios semestral a cada persona que hace las preparaciones para validar la técnica aséptica apropiada.

Un ejemplo de agentes de bajo riesgo incluye fluidos de hidratación producidos para el uso improvisado de una bomba intravenosa de infusión secundaria; el riesgo moderado incluye jeringas preempacadas o fórmulas de nutrición parenteral total; y el alto riesgo incluye medir materia prima, pesar, disolver y finalizar con la técnica de filtración en una sala blanca (Tabla 2-5).

Una sala blanca es un ambiente controlado que tiene un bajo nivel de contaminantes ambientales como polvo, microorganismos transportados por el aire, partículas suspendidas en gas y vapores químicos. Más exactamente, una sala blanca tiene un nivel de contaminación controlado que es especificado por el número de partículas por metro cúbico en un tamaño de partícula específico y se categoriza de acuerdo con tres clases (Tabla 2-6). Todos los agentes preparados para el uso intratecal deben ser fabricados en una sala blanca al menos clase 100. El aire ambiental exterior en un entorno urbano típico contiene 35.000.000 de partículas por metro cúbico, con un diámetro de 0.5 μm o mayor, correspondiendo a una sala blanca clase 1.000.000.

El aire que ingresa del exterior a una sala blanca es filtrado para excluir el polvo y el aire dentro de la sala recircula constantemente a través de un filtro de partículas de gran eficiencia (HEPA) o un filtro de partículas ultra finas (ULPA) para remover los contaminantes generados internamente. El personal ingresa y sale pasando por una

antesala (algunas veces incluye una plataforma de ducha de aire) y utiliza ropa protectora como gorros, máscaras faciales, guantes, botas y bata. Los equipos dentro de una sala blanca están diseñados para generar la mínima contaminación. Las salas blancas no son estériles (por ejemplo, libres de microorganismos no controlados) y se le presta más atención a las partículas transportadas por el aire. Los niveles de partículas se prueban usualmente con un contador de partículas.

El protocolo para clase 100 del Capítulo 797 es obligado para el ambiente de producción de agentes intratecales. El cumplimiento del ambiente clase 100, también conocido como ISO clase 5 (esto es, máximo 100 partículas de 0.5 μm y de mayor tamaño de diámetro por pie cúbico), puede incluir una cabina estéril dentro de un cuarto estéril o sólo un aislante estéril dentro de una sala blanca.

Filtración

Después de haber preparado y filtrado los medicamentos en el laboratorio, son filtrados nuevamente por el médico antes de ser administrados al CSF. Puesto que los medicamentos intratecales no tienen barrera, los médicos asumen que la farmacia está preparando el agente de forma estéril y libre de pirógenos; por tanto, un proceso de doble filtración es el paso final. La filtración estéril requiere un filtro de 0.22 μm o menos. Un filtro con un tamaño de poro de 0.22 puede prevenir el paso de la mayor cantidad de bacterias y algunos virus grandes a través del filtro puesto que las bacterias tienen un rango de tamaño entre 0.1 y 600 μm. Muchos virus son más pequeños que 0.1 μm, así que un filtro de 0.22 μm no es tan efectivo para virus. Un filtro de alto flujo de un tamaño de poro de 0.22 μm fue diseñado específicamente para la esterilización y aplicaciones de retención de bacterias.

Tabla 2-7: Solubilidad y Coeficientes pKa para Agentes Intratecales Utilizados Comúnmente

Medicamento	Coefficiente de Solubilidad Octanol: Buffer	pKa	Solubilidad a pH Fisiológico
Morfina	1.42	7.9	Agua
Hidromorfona	0.32	8.2	Agua
Fentanil	860	8.4	Lípido
Bupivacaína	346	8.1	Lípido
Clonidina	114	8.05	Lípido
Ziconotida	1.4	No publicado	Agua

Responsabilidad de laboratorios de preparación

El Capítulo 797 fija estándares, guías y ejemplos para preparar sustancias estériles. Sin embargo, no provee información específica y exhaustiva que describa cómo alcanzar esos estándares. Por tanto, los farmacéuticos que preparan sustancias estériles deben ejercitar su juicio profesional para obtener la educación y el entrenamiento necesarios para probar su competencia en el manejo de instalaciones de preparación estéril y en los procesos de preparación y control de calidad. Cada laboratorio de preparación escribe sus propias políticas y procedimientos necesarios para alcanzar los estándares del Capítulo 797 para los medicamentos intratecales basados en las instalaciones individuales del laboratorio.⁴⁸

El Capítulo 797 también tiene requerimientos de entrenamiento y certificación para el personal de laboratorio que trabaja en la preparación de medicamentos de bajo riesgo. Los farmacéuticos y técnicos deben cumplir esos requerimientos de certificación y entrenamiento y deben ser evaluados cada 6 meses. Es un campo de alta capacitación con los estándares más altos para las disciplinas involucradas en la preparación estéril.

La FDA ha expresado su preocupación durante mucho tiempo acerca de la calidad de los medicamentos preparados. Muertes recientes causadas por la contaminación microbiana de esteroides inyectables han motivado numerosos consejos farmacéuticos estatales a fortalecer la regulación de composición. Aunque la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) publicó los primeros estándares en la profesión de preparación estéril en 1992, las prácticas de preparación estéril tienen bajo potencial de adaptabilidad con estándares voluntarios. Cuando los estándares ejecutables están implementados seriamente, mejorarán la adaptabilidad y mejorarán enormemente la seguridad del paciente.⁴⁹

Estabilidad y solubilidad

Es bien conocido que la estabilidad de los agentes intratecales a temperatura fisiológica es importante para el éxito final de la terapia analgésica. Algunos agentes no son estables a ciertas concentraciones, ciertas temperaturas o cuando son combinados con otros agentes. Aunque la intención de uso para la mayoría de agentes farmacéuticos es entre 1 a 2 semanas de la fecha de fabricación, los agentes intratecales no son pensados para almacenar y deben ser administrados en la fecha de preparación o el mayor tiempo que haya sido establecido para el medicamento como resultado de una prueba de estabilidad. Además, debido a que un agente permanece dentro de la cámara de bombeo, es importante evaluar la estabilidad a 25 y 37 °C durante 90 y 120 días. Los intervalos de recambio no deben exceder el periodo de estabilidad. La morfina, hidromorfona, clonidina y el baclofeno son estables a temperatura ambiente y corporal por 3 meses.^{12,20,47,50} La bupivacaína es estable por 60 días.²³ Nuevamente las concentraciones, particularmente las concentraciones altas de agentes únicos tienen el potencial de disminuir la estabilidad sobre agentes con concentraciones más bajas. Las mezclas de terapia polianalgésica son inyectadas más temprano, así que la estabilidad se prueba por 60- a 75- ciclos de bombeo diario. Actualmente hay tres medicamentos aprobados por la FDA para infusiones intratecales en

dolor crónico: morfina, baclofeno y ziconotida. Aunque un agente puede ser aprobado para inyección intraespinal, la concentración dada para los sistemas de administración crónica intratecal es más alta que la preparada y empacada comercialmente. Esto es conocido como “uso fuera de indicación”. Todas las mezclas de infusión de entidades únicas o combinadas son fuera de indicación. No hay instrucciones o monografías aprobadas por la FDA. Los médicos que administran los fármacos por lo general dan instrucciones a los pacientes sobre el mantenimiento de la bomba y cómo prepararse para efectos adversos. Los médicos están en la obligación de explicar el uso fuera de indicación de medicamentos preparados y documentar estas discusiones.

Puede haber problemas de estabilidad cuando ciertos agentes son preparados para uso clínico. La definición de estabilidad es un agente que es estacionario cuando el 90% o más del principio activo del medicamento permanece en el punto temporal especificado.⁴³ La estabilidad es también función de la solubilidad a temperatura ambiente de 25 °C hasta la temperatura fisiológica de 37 °C. Todos los agentes indicados para uso intratecal son preparados y mantenidos a esta temperatura (Tabla 2-7). El reto en la preparación de agentes para IDDS es adaptar las mezclas de forma apropiada para cada paciente con una base individual, así las pruebas de solubilidad y la estabilidad deben ser determinadas para la mezcla exacta antes de la infusión. Cada laboratorio individual ha determinado su propio registro de datos de pruebas de estabilidad para infusiones de 6 meses de mezclas de agente único y agentes múltiples. El médico puede acceder fácilmente a estos datos del laboratorio de preparación que suministra los medicamentos intratecales para revisarlos antes de comenzar la terapia. Esto es importante para prevenir la precipitación de la solución que puede causar daño corrosivo y conllevar finalmente a fallas en la bomba. Por ejemplo, la mayor concentración de bupivacaína que se puede solubilizar es el 4%. Si esta concentración se expone a temperaturas menores a la ambiente, se cristalizará.⁵¹ Esto en contraste con la morfina, que puede permanecer en solución hasta de 55 mg/ml. Por tanto, la estabilidad es una función de la temperatura, la concentración y el coeficiente de solubilidad. La ziconotida a una concentración menor a 1 µg/cc no es muy estable, pero parece tener estabilidad molecular a concentraciones superiores a 1 µg/cc. La morfina y la hidromorfona aceleran la tasa de degradación de la ziconotida, así se espera que combinaciones de ziconotida con concentraciones menores de los agentes opioides compuestos sean más estables.¹²

Todos los medicamentos destinados para sistemas de infusión intratecal se preparan libres de preservantes. Los preservantes son neurotóxicos y no deben ser utilizados para ningún agente de uso neuroaxial. Los preservantes comunes incluyen alcohol bencílico, mercurio y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Estabilidad y falla de la bomba

La falla de la bomba es también una preocupación con altas concentraciones de opioides. La expectativa de vida útil promedio de la mayoría de sistemas de bombeo intratecal es 3 a 5 años. La falla de la bomba debida a altas concentraciones dentro de la cámara puede

corroer el mecanismo del sistema de administración, conllevando a falla de la bomba antes de 3 o 5 años. En dolor asociado con cáncer, el médico está mucho menos preocupado por la vida media de la bomba que en pacientes con dolor crónico no maligno. Desafortunadamente, debido a que la expectativa de vida de los pacientes con cáncer que tienen bombas intratecales implantadas es de 18 a 24 meses, el médico puede elegir ser más heroico al mezclar con altas concentraciones porque el asunto es la calidad de vida antes que la falla del mecanismo de bombeo en estos pacientes seleccionados.

Para pacientes con dolor crónico no maligno, una de las mayores preocupaciones es qué tan frecuentemente los pacientes pueden programar citas de control para recarga de las bombas. Idealmente, las concentraciones altas son favorables para alargar los periodos de tiempo entre las recargas de las bombas; sin embargo, no siempre es conveniente. (El lapso de tiempo promedio entre recargas es de 25 a 30 días, con 40 cc con cada recarga). Sin embargo, los anestésicos locales pueden agregarse a los opioides para crear una mezcla que extienda el tiempo entre las recargas de la bomba a un promedio de 40 a 70 días. Por tanto, aunque la cámara de la bomba contenga concentraciones altas de opioides, la cantidad administrada ocurre a concentraciones más bajas y el paciente puede alcanzar la misma cantidad de analgesia sin necesidad de múltiples recargas.

Riesgos de la Terapia Intratecal

Hay una variedad de riesgos en la terapia intratecal. Brevemente, las complicaciones pueden ocurrir con la bomba y el catéter o con los medicamentos, la implantación del dispositivo, o la recarga de la bomba. Este tema se discute en los Capítulos 4 y 14.

Inserción del dispositivo

En el momento de inserción del dispositivo, debe tenerse especial cuidado para evitar infecciones y daño de la médula espinal con la inserción del catéter. La bomba debe ser estabilizada en el nivel correcto en el abdomen para evitar giros, o que se ubique muy profunda o muy superficialmente. En esta situación, la bomba puede girar, rotar y desprender el catéter y puede no ser posible recargarla (si está ubicada muy profunda), o si está ubicada muy superficialmente, puede desgastar la pared epitelial.

Si una bomba funciona mal puede detenerse, lo cual ocasiona que el medicamento no se libere, o una emisión de la bomba puede resultar en la liberación intensa del medicamento completo. Por obvias razones, esto conlleva a una falla respiratoria peligrosa y la sobredosis de medicamentos intratecales. Los catéteres también pueden retorcerse o romperse, lo cual causa que no haya extravasación de los medicamentos o que éstos sean liberados lentamente en el tejido subcutáneo.

Recarga de la bomba

Si el acceso a la bomba no es correcto, es posible inyectar de 18 a 40 cc de medicamento en el tejido subcutáneo. Esto puede conllevar a depresión respiratoria y sobredosis aguda del medicamento.

Problemas de medicación

Los problemas de medicación incluyen reacciones adversas, alérgicas, depresión respiratoria y neurológica, supresión de la testosterona y posiblemente llevar al desarrollo de osteoporosis. La neurotoxicidad de la médula espinal puede ocurrir con el uso de medicamentos fuera de indicación. Adicionalmente, si la farmacia de preparación no utiliza la técnica apropiada, es posible recargar la bomba con medicamentos incorrectos o inestables. La supresión de la actividad de células NK también ha sido reportada en modelos animales causando una preocupación por incrementar la probabilidad de difusión metastásica. Actualmente la complicación más temida es el desarrollo de granulomas.

Formación de granulomas

Los granulomas son masas inflamatorias que pueden formarse

dentro del canal espinal con infusiones de agentes intratecales. En casos extremos, pueden causar compresión de la médula espinal y parálisis. Por esta razón, se debe tener cuidado en el uso de bombas intratecales. Los granulomas son vistos más comúnmente con opioides intratecales aunque también han sido detectados con medicamentos no opiáceos, incluyendo el baclofeno.⁵²

La morfina intratecal fue el primer medicamento en ser asociado con masas de granuloma a partir de la terapia intratecal continua. Pueden ocurrir entre semanas hasta años después de iniciar la terapia y se han observado tanto en dosis bajas como altas de la terapia intratecal. Parecen estar asociadas con alta concentración y bombeo bajo de flujo.

La seguridad de la infusión intratecal de morfina ha sido ampliamente estudiada por efectos neurotóxicos potenciales y ha sido demostrado ser dosis-dependiente determinado por la cantidad de morfina en la infusión.⁵³ Las dosis de morfina intratecal de 12 a 18 mg/día produjeron masas inflamatorias extendiéndose desde la punta del catéter a lo largo del catéter dentro del espacio intratecal en un modelo de oveja dentro de 28 días de infusión.⁵³ Una dosis de 3 mg/día no produjo neurotoxicidad y los cambios histopatológicos espinales fueron equivalentes a los observados en los animales tratados con solución salina.⁵³ Sin embargo, la neurotoxicidad dependiente de concentración está bien establecida, presentándose la alodinia dosis-dependiente como el síntoma inicial poco después de la iniciación de morfina de alta dosis (dosis de morfina >9 mg/día), causando finalmente debilidad motora secundaria al crecimiento de la masa y la compresión.⁵⁰ La morfina a dosis de 12 mg/día o más altas por más de 28 días de infusión produce masas inflamatorias en todos los modelos animales estudiados, consistentes en focos múltiples de células inmunorreactivas (macrófagos, neutrófilos, citoquinas), la mayoría de ellas observadas entre la duramadre y la aracnoides y de naturaleza aséptica.^{50,33} Casos en humanos han sido reportados en pacientes recibiendo opioides intratecales solos o en combinación con otros agentes intratecales o en pacientes recibiendo agentes en investigación que no están pensados para uso intratecal a largo plazo.^{47,54}

Proyecciones Futuras

La terapia intratecal puede ser bastante efectiva para pacientes con dolor crónico. Sin embargo, es necesario un entendimiento concienzudo de los agentes utilizados y las dosis esperadas cuando se manejan bombas implantables. Aunque algunos riesgos están asociados con la terapia intratecal, pueden aliviar el dolor, disminuir los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida en pacientes con dolor intratable.

Reconocimiento

Los autores quieren agradecer sinceramente a Stephen S. Laddy, RPh, MS, CEO MASTERPHARM, LLC, por su guía y contribución a este capítulo.

Referencias

1. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, et al: An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Ann Oncol* 16:825-833, 2005.
2. Yaksh TL, Rudy TA: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 192:1357-1358, 1976.
3. Ambriz-Tututi M, Rocha-Gonzalez HI, Castaneda-Corral G, et al: Role of opioid receptors in the reduction of formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 619:25-32, 2009.
4. Brescia FJ: An overview of pain and symptom management in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2(suppl):S7-S11, 1987.

5. Nallu R, Radhakrishnan R: Spinal release of acetylcholine in response to morphine. *J Pain* 8(suppl):S19, 2007.
6. Terenius L: Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 33:377-384, 1973.
7. Bennett G, Serafini M, Burchiel K, et al: Evidence-based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage* 20(suppl):S12-S36, 2000.
8. Ruan X: Drug-related side effects of long term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician* 10:357-365, 2007.
9. Chaney MA: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 42:891-903, 1995.
10. Chauvin M, Samii K, Schermann JM, et al: Plasma pharmacokinetics of morphine after I.M., extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth* 54:843-847, 1982.
11. Porreca F, Filla A, Burks TF: Spinal cord-mediated opiate effects on gastrointestinal transit in mice. *Eur J Pharmacol* 86:135-136, 1982.
12. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al: Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 10:300-328, 2007.
13. Kumar K, Kelly M, Pirilot T: Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol* 55:79-86; discussion 86-78, 2001.
14. Anderson VC, Burchiel KJ: A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 44:289-300; discussion 300-281, 1999.
15. Thimineur MA, Kravitz E, Vodapally MS: Intrathecal opioid treatment for chronic non-malignant pain: a 3-year prospective study. *Pain* 109:242-249, 2004.
16. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, et al: Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain* 4:441-447, 2003.
17. Smith HS, Deer TR, Staats PS, et al: Intrathecal drug delivery. *Pain Physician* 11(suppl):S89-S104, 2008.
18. Anderson VC, Cooke B, Burchiel KJ: Intrathecal hydromorphone for chronic nonmalignant pain: a retrospective study. *Pain Med* 2: 287-297, 2001.
19. Du Pen S, Du Pen A, Hillyer J: Intrathecal hydromorphone for intractable nonmalignant pain: a retrospective study. *Pain Med* 7:10-15, 2006.
20. Hildebrand KR, Elsberry DE, Anderson VC: Stability and compatibility of hydromorphone hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage* 22:1042-1047, 2001.
21. Aldrete JA: Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with noncancer pain at their homes. *Reg Anesth* 22:35-42, 1997.
22. Motsch J, Bleser W, Ismaily AJ, et al: [Continuous intrathecal opiate therapy with a portable drug pump in cancer pain]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 23:271-275, 1988.
23. Deer TR, Serafini M, Buchser E, et al: Intrathecal bupivacaine for chronic pain: a review of current knowledge. *Neuromodulation* 5: 196-207, 2002.
24. Etches RC, Gammer TL, Cornish R: Patient-controlled epidural analgesia after thoracotomy: a comparison of meperidine with and without bupivacaine. *Anesth Analg* 83:81-86, 1996.
25. Li DF, Bahar M, Cole G, et al: Neurological toxicity of the subarachnoid infusion of bupivacaine, lignocaine or 2-chloroprocaine in the rat. *Br J Anaesth* 57:424-429, 1985.
26. Kroin JS, McCarthy RJ, Penn RD, et al: The effect of chronic subarachnoid bupivacaine infusion in dogs. *Anesthesiology* 66:737-742, 1987.
27. Yamashita A, Matsumoto M, Matsumoto S, et al: A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesth Analg* 97:512-519, table of contents, 2003.
28. Van Dongen RT, Crul BJ, De Bock M: Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases. *Pain* 55:119-123, 1993.
29. Krames ES: Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 8:36-46, 1993.
30. Buchser E, Durrer A, Chedel D, et al: Efficacy of intrathecal bupivacaine: how important is the flow rate? *Pain Med* 5:248-252, 2004.
31. Siddall PJ, Gray M, Rutkowski S, et al: Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report. *Pain* 59:147-148, 1994.
32. Tumber PS, Fitzgibbon DR: The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 78:217-220, 1998.
33. Eisenach JC, Hood DD, Curry R: Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth Analg* 87:591-596, 1998.
34. Borg PA, Krijnen HJ: Long-term intrathecal administration of midazolam and clonidine. *Clin J Pain* 12:63-68, 1996.
35. Middleton JW, Siddall PJ, Walker S, et al: Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury: a case study. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 824-826, 1996.
36. Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R: Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study. *Clin J Pain* 8:338-345, 1992.
37. Zuniga RE, Schlicht CR, Abram SE: Intrathecal baclofen is analgesic in patients with chronic pain. *Anesthesiology* 92:876-880, 2000.
38. Coffey JR, Cahill D, Steers W, et al: Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 78:226-232, 1993.
39. Olivera BM, Gray WR, Zeikus R, et al: Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails. *Science* 230:1338-1343, 1985.
40. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al: Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:63-70, 2004.
41. Miljanich GP: Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. *Curr Med Chem* 11:3029-3040, 2004.
42. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 31:393-406, 2006.
43. Trissel L, editor: *Trissel's stability of compounded formulations*, ed 4, Washington, DC, 2009, APHA Publications.
44. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, et al: Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol* 3:399-408, 2005.
45. Weiss N, North RB, Ohara S, et al: Attenuation of cerebellar tremor with implantation of an intrathecal baclofen pump: the role of gamma-aminobutyric acidergic pathways. Case report. *J Neurosurg* 99:768-771, 2003.
46. Ho KM, Ismail H: Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 36:365-373, 2008.
47. Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, et al: Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. *Pain Med* 3:300-312, 2002.
48. Convention USP: *Chapter 797, United States Pharmacopeia/National Formulary*, ed 1, U.S., 2009, Pharmacopeia, pp 4139.
49. Kastango E: *The ASHP discussion guide for compounding sterile preparations: summary and implementation of USP Chapter 797*, Washington, DC, 2004, ASHP Publishing.
50. Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al: Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology* 99:174-187, 2003.
51. O'Neil M, Smith A, Heckelman P, et al, editors: *Merck index*, ed 13, Hoboken, NJ, 2001, John Wiley & Sons.
52. Deer TR, Raso LJ, Coffey RJ, et al: Intrathecal baclofen and catheter tip inflammatory mass lesions (granulomas): a reevaluation of case reports and imaging findings in light of experimental, clinicopathological, and radiological evidence. *Pain Med* 9:391-395, 2008.
53. Gradert TL, Baze WB, Satterfield WC, et al: Safety of chronic intrathecal morphine infusion in a sheep model. *Anesthesiology* 99:188-198, 2003.
54. Coffey RJ, Burchiel K: Inflammatory mass lesions associated with intrathecal drug infusion catheters: report and observations on 41 patients. *Neurosurgery* 50:78-86; discussion 86-87, 2002.