

Opioides por vía intratecal para el tratamiento de los síndromes dolorosos refractarios.

Acta Neurochir Suppl (2007) 97(1): 43-48 ©Springer-Verlag 2007
Printed in Australia



ATHANASIOS KOLOUSAKIS, MD
NEUROCIRUJANO

AUTORES

¹A. KOLOUSAKIS, MD; ²J. KUČHTA, MD;
³A. BAYARASSOU, MD; ⁴V. STURN, MD.

^{1,4}Departamento de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia.

²Departamento de Neurocirugía.

³Departamento de Farmacología
Universidad de Colonia, Colonia, Alemania.

E-mail: phonosphere@web.de.

Resumen

Durante más de veinte años, la aplicación de la terapia con opioides intratecales y con bombas implantables es una opción recurrente para los pacientes seleccionados que presentan dolor maligno o dolor no maligno. Por lo general, la mayor parte de los tipos existentes de dolor deberán ser tratados mediante el uso de medicamentos que contengan opioides. De todos modos, los efectos colaterales adversos sistémicos asociados tales como la náusea, la constipación, el vómito y los riesgos de supresión del sistema nervioso central obstaculizan la aplicación de la terapia intravenosa u oral con opioides como un tratamiento único y de amplia aplicación. Las causas del dolor maligno que pueden representar una indicación de los sistemas intratecales del suministro de drogas incluyen: el dolor neuropático, el síndrome de la cirugía fallida de la espalda, el dolor axial de la columna vertebral, el síndrome de dolor regional complejo, el dolor difuso, la plexitis braquial, el dolor central, la terapia de estimulación fallida de la columna vertebral, la aracnoiditis, el dolor post-stroke, el dolor causado por heridas o lesiones en la columna vertebral y la neuropatía periférica. Debido a la proximidad existente a los sitios receptores, el efecto terapéutico de la aplicación intratecal de las drogas dura más tiempo mientras que el tipo de efectos colaterales adversos sistémicos se reduce. Previamente a realizar el implante definitivo de la bomba, el efecto terapéutico de la terapia con opioides intratecales se prueba con una bomba externa. Si el efecto en esta aplicación de prueba no es ni claro ni satisfactorio, entonces no se indica el implante de la bomba. En nuestros pacientes, mediante un seguimiento que superó los tres años, fue buena la reducción del dolor no maligno (asesorada mediante la aplicación de la Escala Análoga Visual, EAV), fue excelente la reducción del dolor (disminución del dolor del 50%) en el 71,3 % de los pacientes, fue justa o clara en el 19,8 % de

Recibido: Octubre 2009
Aceptado: Noviembre 2009

los pacientes (EAV, 5-6) o fue pobre en el 8, 9% de los pacientes (EAV, 7-10). Luego de tres años de tratamiento continuo, observamos problemas técnicos relacionados con el catéter (dislocación del catéter, obstrucción, doblez, desconexión o ruptura) en 17 de 165 pacientes. Fue muy raro el mal funcionamiento de las bombas (8 de 165 tipos de bombas) y también fue limitado a los tipos más antiguos de bombas. Los efectos colaterales específicos relacionados con las drogas y reversibles en la terapia a largo plazo con las bombas intratecales fueron desarrollados en 32 de 165 pacientes. En nuestra serie, el ratio de concentración del fluido cerebrospinal (FCE) /serum principal para la morfina fue de 1/3000, lo cual explica el ritmo bajo que presentan los efectos colaterales sistémicos. Las dificultades de difusión locales en el FCE causan una distribución desigual e irregular de la morfina en el FCE. Por lo tanto, el efecto clínico está influenciado de manera marcada por la posición de la punta del catéter; un hecho que debería ser tenido en cuenta durante el implante del catéter.

La aplicación intratecal de las drogas es efectiva de acuerdo con los costos estimados y puede mejorar de manera significativa la calidad de vida de los pacientes seleccionados. En la aplicación de este método se necesita un entrenamiento intensivo así también como una conciencia colectiva acerca de las complicaciones específicas por parte de todas las personas que participan en el equipo que se dedica a recibir consultas así también como en el equipo que se dedica a realizar los implantes. Solamente en los centros especializados se deberán implantar las bombas para realizar la aplicación crónica con opioides intratecales.

Palabras clave: catéter; crónico; droga; implante; intratecal; metabolismo; morfina; neurocirugía; dolor; bomba

Abstract

For more than 20 years intrathecal opioid application with implantable pumps is an option for selected patients with malignant as well as non-malignant pain. In general, most types of pain should be treatable by opioid medication. However, the associated systemic side-effects such as nausea, vomiting, constipation or the risk of depression of the central nervous system hinder the application of oral or intravenous opioid therapy as a sole, widely applicable treatment. Causes of non-malignant pain that may represent an indication for intrathecal drug-delivery systems include: failed back

syndrome, neuropathic pain, axial spinal pain, complex regional pain syndrome, diffuse pain, brachial plexitis, central pain, failed spinal cord stimulation (SCS) therapy, arachnoiditis, poststroke pain, spinal cord injury pain and peripheral neuropathy. Due to the proximity to the receptor sites, the therapeutic effect of intrathecal drug application lasts longer and the rate of systemic side effects is reduced. Before definitive pump implantation, the therapeutic effect of intrathecal opioid therapy is tested with an external pump. If there is no clear and satisfactory effect in this trial application, pump implantation is not indicated. In our patients, with a follow-up exceeding 3 years, the reduction of non-malignant pain (assessed with the Visual Analogue Scale, VAS) was good or excellent (pain decrease >50%) in 71.3% of the patients, fair (VAS 5-6) in 19.8% and poor (VAS 7-10) in 8.9%. After 3 years of continuous treatment, we observed catheter-related technical problems (catheter dislocation, obstruction, kinking, disconnection or rupture) in 17 of 165 patients. Pump malfunctions were very rare (8 of 165 cases) and limited to older pump types. Reversible, specific drug-related side effects of long-term therapy with intrathecal pumps developed in 32 of the 165 patients. In our series, the mean serum/cerebrospinal fluid (CSF) concentration ratio for morphine was 1/3000, which explains the low rate of systemic side effects. Local diffusion difficulties in CSF cause an uneven distribution of morphine in CSF. Therefore the clinical effect is markedly influenced by the position of the catheter tip, a fact that should be kept in mind during catheter implantation. Intrathecal drug application is cost effective and can significantly improve the quality of life in selected patients. An intensive training in this method and awareness of its specific complications is necessary for everyone to participate in the consulting and implanting team. Pumps for chronic intrathecal opioid application should only be implanted in specialized centers.

Key words: catheter; chronic; drug; implantation; intrathecal; metabolism; morphine; neurosurgery; pain; pump

Introducción

La ventaja de la aplicación intratecal de drogas es la de la proximidad con el sitio receptor. En comparación con la aplicación intravenosa sistémica, el efecto terapéutico tiene mayor duración, se logra con la aplicación de una dosis menor, y, por eso, se la asocia con una tasa reducida de efectos colaterales adversos.^{1, 8, 16, 18, 22, 27} La terapia con opioides intratecales fue introducida de manera inicial para tratar el dolor maligno. Por lo general, el dolor deberá ser sensible

a los medicamentos que contienen opioides; sin embargo, debido al crecimiento de los efectos colaterales adversos sistémicos tales como la náusea, el vómito, la constipación o la depresión del sistema nervioso central, no se acepta más la aplicación de la terapia con opioides ya sea en su versión oral o intravenosa. Los objetivos de la aplicación intratecal de drogas son los receptores sinápticos pre- y post- que se encuentran en la espina dorsal, también denominada columna vertebral. Bernards *et al.*⁶ ha demostrado que la aplicación intratecal de morfina no solamente cuenta con un efecto directo central si no también con efectos sistémicos significantes debido a la penetración dural y a la absorción local. En la actualidad, la anestesia epidural para tratar el dolor relacionado con el cáncer, obstétrico o post-quirúrgico es muy común, pero también lo es la terapia intratecal con opioides dado que es empleada de manera creciente.^{3-5, 9, 19, 20} Las opciones de agentes analgésicos incluyen los opioides, los alfa-2-agonistas y los agentes anestésicos locales.^{2, 7, 30} Las desventajas en comparación con la aplicación intravenosa de drogas son las de costos relativamente altos así también como complicaciones potenciales tales como la meningitis y la dislocación del catéter. Con el fin de reducir dichos riesgos, debería ejecutarse la aplicación con opioides intratecales de las drogas con las bombas implantables de la mano de equipos interdisciplinarios en los centros especializados. Antes de realizar el implante de una droga destinada a la aplicación continua de drogas, el efecto terapéutico de la aplicación intratecal deberá ser asesorada mediante una prueba aplicada con bolus o mediante una inyección continua realizada con una bomba externa conectada al catéter intratecal a lo largo del puerto implantado. Los fenómenos Placebo pueden interferir con los efectos causados por una inyección de bolus, pero la infusión intratecal continua es mucho más confiable en la acción de evaluar y de predecir el efecto terapéutico a largo plazo.

Cuando se realiza la comparación entre la aplicación epidural y la aplicación intratecal de las drogas, se debe considerar que en la aplicación epidural se requieren dosis más altas de drogas mientras que pueden ser más pronunciados los efectos colaterales adversos sistémicos. Ciertos efectos colaterales adversos son el resultado de la absorción de la droga dentro de la circulación venosa. La cateterización del espacio epidural para la aplicación de la droga puede ser más difícil cuando es comparada con el procedimiento intratecal. Por otro lado, la ubicación del catéter intratecal acarrea un riesgo más alto de dislocación del catéter, de irrigación de la raíz y de aracnoiditis reactiva en la aplicación crónica. Por

lo general, la aplicación de la droga en la columna vertebral se indica cuando el síndrome del dolor responde a los opioides pero no a la medicación oral así también como cuando no existe indicación alguna de la terapia quirúrgica (cirugía de disco, descompresión de la columna vertebral, etc.) luego de que se haya realizado un el desarrollo de un diagnóstico completo. Se deberá excluir a los pacientes que sufren de adicciones a las drogas o de desórdenes psiquiátricos. El control del dolor requiere una evaluación profunda y precisa de la historia del dolor del paciente, del tipo de paciente y del patrón del dolor, incluyendo el comienzo, la intensidad, la locación así también como los factores que alivian o que exarcean el dolor. Los factores psicosociales relevantes y los factores de calidad de vida pueden determinar la habilidad del paciente (y la habilidad de su familia) de poder llevar adelante el implante así también como de ser asistido antes del implante.^{12, 23, 25, 26}

Las condiciones que pueden ser causas de dolor y representar indicaciones de los sistemas intratecales de suministro de drogas incluyen: el dolor neuropático, el síndrome de la cirugía fallida de la espalda, el dolor axial de la columna vertebral, el síndrome de dolor regional complejo, el dolor difuso, la plexitis braquial, el dolor central, la terapia de estimulación fallida de la columna vertebral, la aracnoiditis, el dolor post-stroke, el dolor causado por heridas o lesiones en la columna vertebral y la neuropatía periférica dolorosa.^{10, 21, 30-32} De todas maneras, en el presente no existe una manera para predecir el efecto que ocasiona la aplicación con opioides intratecales.

Aspectos quirúrgicos

Antes de que se lleve a cabo la ubicación del catéter intratecal, la piel de la parte trasera más baja inclusive la línea media y el área para mediana se prepara con una solución aséptica antes de que se inyecte la anestesia local. Con el fin de evitar que se produzca cualquier tipo de daño al conus medularis, la perforación se ejecuta en el nivel L2/3 y L3/4 con una aguja Tuohy. Entonces se inserta el catéter a lo largo de la aguja dentro del espacio intratecal, se retira la aguja y el catéter avanza hasta el nivel deseado bajo el control fluoroscópico. En la mayoría de los casos, el punto objetivo de la punta del catéter es alrededor del nivel de seis vértebras torácicas (T6), dependiendo del nivel que alcance el dolor más intenso. Se crea un túnel subcutáneo con la punta de la salida del catéter a cierta distancia a partir de la línea media con el fin de prevenir la meningitis así también como la infección local. (Figura 1)

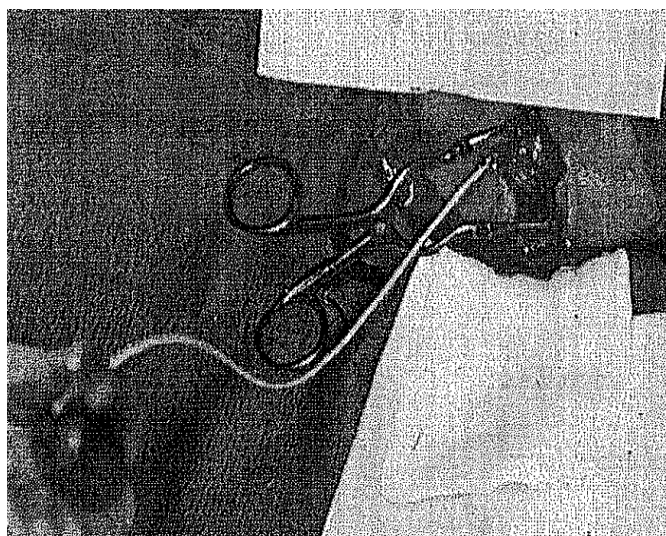


Figura 1. Inserción del catéter en el espacio intratecal y conexión a la bomba externa.

Luego de realizar la inserción y de crear el túnel para el catéter, se conecta una bomba externa programable para realizar una aplicación con opioides continua. Durante un período de prueba que dura al menos siete días, los pacientes informan acerca del efecto logrado por la terapia intratecal. Durante este período, el paciente permanece hospitalizado y se investiga de manera intensiva su estado de salud sobre la base de su dolor diario. Una reducción del dolor del 50% en la Escala Análoga Visual (EAV) se considera una buena respuesta a la aplicación intratecal de drogas así también como una indicación suficiente para realizar el implante subcutáneo de una bomba que sirve para realizar la aplicación continua de drogas. (Figura 2)

Las bombas implantables modernas como por ejemplo la línea de bombas SynchroMed (Medtronic) son programables, son dispositivos que funcionan con batería y que almacenan y suministran medicamentos de acuerdo con las instrucciones recibidas desde un programador externo.^{11, 14} Las diferencias principales entre los distintos y varios modelos de bombas son el tamaño de la reserva así también como la presencia de un puerto de acceso al catéter lateral.

Los efectos colaterales adversos relacionados con las drogas son divididos en: a) efectos independientes de las dosis, como por ejemplo efectos tales como la retención urinaria, el síntoma denominado prurito, el dolor relacionado con la inyección de bolus, la perspiración y la sedación y b) los efectos que son dependientes de las dosis tales como la euforia, la disforia, la náusea, la constipación, la sedación, la depresión respiratoria, la hipotensión, la depresión central y la taquifilaxis. Los síntomas resultantes de la extracción de las drogas incluyen la ansiedad, la depresión y el dolor incrementado y pueden indicar

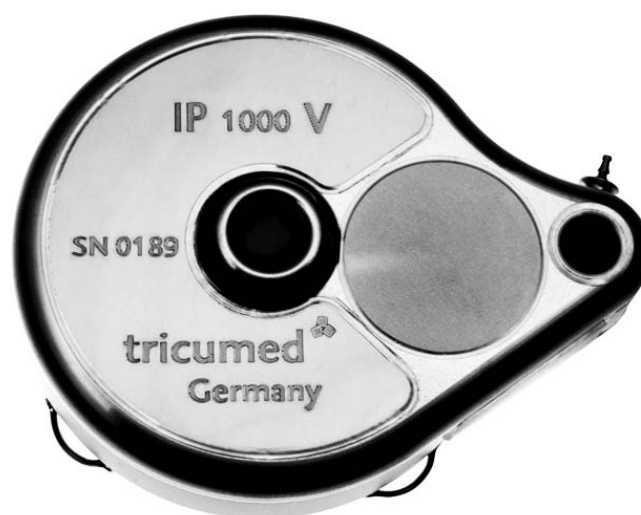


Figura 2. Ejemplo de una bomba implantable (Codman) con un puerto lateral para la aplicación intratecal del fármaco.

la presencia de problemas mecánicos tales como fallas en el funcionamiento de la bomba, bloqueo del catéter o doblez.

Aspectos farmacológicos de la aplicación intratecal de morfina

Se asume que el efecto analgésico de los opioides es mediado mediante los cambios de conformación de los receptores selectivos en la espina dorsal o columna vertebral así también como en las áreas relevantes del cerebro. Después de realizar la aplicación intratecal directa, las altas concentraciones de morfina pueden alcanzar los sitios receptores. Se asume que aproximadamente el 79% de la glucuronación de morfina tiene lugar en el hígado.²⁴ Recientemente, la formación de glucurónido también fue detectada en las muestras de tejidos que conforman el cerebro humano.²⁹ Debido a la proximidad con los receptores con opioides, hasta las cantidades minutas de metabolitos pueden tener efectos farmacológicos significantes.

M6G es un potente agonista u-opioide y ha sido demostrado que se trata de una doblez- 13 más potente que la morfina en sí misma. Se sugiere que más de un 85% de la actividad analgésica de la morfina podría ser atribuible a M6G. Con respecto a M3G, por otro lado, hay evidencia que surge a partir de estudios experimentales en animales que pueden antagonizar los efectos analgésicos de la morfina y de M6G.^{13, 17}

En el año 1996, analizamos las concentraciones de morfina (M) y de metabolitos (M6G, M3G) en el fluido de la columna vertebral de pacientes y en el serum de los pacientes que recibieron terapia intratecal de morfina en nuestro departamento.¹⁷ Se repetía el monitoreo de la droga intensificada de manera regular cuando la bomba era rellenada.

Se podían comparar las concentraciones con el fin de elucidar la distribución de M administrada así también como la producción de glucuronidos. Se ejecutaron determinaciones en términos desde 1 hasta 3 meses. Se obtuvo Flujo Cerebro Espinal (FCE) a partir del puerto lateral de la bomba. En primer lugar, 1 ml para representar el volumen del catéter y el puerto lateral fue aspirado, seguido de dos muestras de 2ml FCE cada una. Durante la misma sesión, se tomó una muestra de sangre venosa, se separó el plasma y fue almacenado a 20° C juntamente con la muestra de FCE.

Mediante el uso del método de cromatografía líquida de alta ejecución (CLE) tal como fuera descrito por Stevenson *et al* en el año 1982, se analizaron las concentraciones de morfina, de M3G y de M6G en el serum así también como las concentraciones de FCE. La dosis terapéutica aplicada de M varió de 3-45 mg/d dependiendo de las necesidades de cada paciente individual. Se logró un alivio del dolor del 50% en el 80% de los pacientes. Las concentraciones de serum de M fueron relativamente más bajas (0,035 mg/l) que las concentraciones de M en el FCE (11-176mg/l). Las concentraciones de M3G y M6G en el FCE fueron muy bajas. Las concentraciones de M3G y M6G en el serum fueron más altas que la concentración serum de M. (Figura 3)

En un paciente, ejecutamos una perforación lumbar (nivel L4-L5) después de una muestra de FCE, la cual fue obtenida a partir del puerto lateral de la bomba. Las concentraciones de morfina en el FCE a partir del puerto lateral (punta del catéter en el nivel T5) fueron comparadas con la M del FCE a partir de la perforación lumbar. En este caso, la concentración de M en el nivel T5 fue de 34,5 mg/l y en el nivel L4-L5 fue de 8,7m, marcando así una diferencia sugestiva de las dificultades resultantes de la difusión local dentro del espacio sub-aracnoidal del FCE de la columna vertebral.

Este estudio demostró que la concentración de M, de FCE fue alrededor de tres mil veces más alta que la concentración de M3G y M6G. Sobre la base de dichos datos, llegamos a la conclusión de que el efecto analgésico principal de la aplicación intratecal puede ser atribuido a la M "en sí misma".

La mayor parte de M3G y de M6G en el FCE refleja probablemente la transformación hepática que lleva a cabo la morfina libre en el plasma. Los metabolitos alcanzan el espacio intratecal mediante la difusión hacia atrás dado que las concentraciones de serum

de los metabolitos exceden las concentraciones de FCE alrededor de seis veces. Debemos tener en cuenta el tamaño más grande y la solubilidad lípida más baja de los metabolitos, los cuales realizan su pasaje dentro del FCE de manera más dificultosa. Siguiendo la aplicación oral, la concentración principal de FCE de la morfina es solamente de alrededor del 16% de la concentración en serum.³³ En nuestras series intratecales el ratio de la concentración de serum principal/FCE de la morfina es de 1/3000. Esto probablemente explica el ratio más bajo de los efectos colaterales adversos sistémicos. Asumimos que las dificultades de difusión local causan una distribución desigual e irregular de la M en el FCE. Por lo tanto, el efecto clínico es influenciado de manera marcada por la posición de la punta del catéter; deberíamos estar conscientes de dicha condición durante el implante del catéter.

Resultados de la aplicación con opioides intratecales a largo plazo para tratar el dolor intractable: la experiencia en Colonia

En el Departamento de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia de la Universidad de Colonia, 322 pacientes recibieron una bomba implantable a partir del año 1995 y hasta el año 1998. De estos pacientes, fueron 101 los que sufrieron dolor derivado del cáncer y 221 sufrieron síndromes de dolor no maligno y crónico (116 sufrieron de dolores neuropáticos, 54 de dolor causado por deafferenciación, 51 de dolor nociceptivo). Analizamos los resultados de largo plazo después de más de tres años en 101 de estos pacientes. En 72 pacientes (71,3%) la reducción del dolor fue asistida por EAV y fue del 50%, eso es decir bueno o excelente. En 20 pacientes (19,8%) los resultados fueron justos (EAV 5-6) y en 9 pacientes (8,9%) los resultados a largo plazo después de tres años de realizar la aplicación continua intratecal con opioides fueron pobres (EAV: 7-10).

Durante un período de ocho años, además observamos los efectos colaterales adversos y las complicaciones resultantes de la aplicación con opioides intratecales a largo plazo de las bombas implantables. Observamos los problemas técnicos relacionados con el catéter tales como la dislocación del catéter, la obstrucción, el doblez, la ruptura y la desconexión en 17 de 165 pacientes. El mal funcionamiento de la bomba fue muy raro (8 de 165 casos) y limitado a los tipos más antiguos de bombas. La rotación de la bomba solamente ocurrió en un paciente dado que estaba muy obeso.

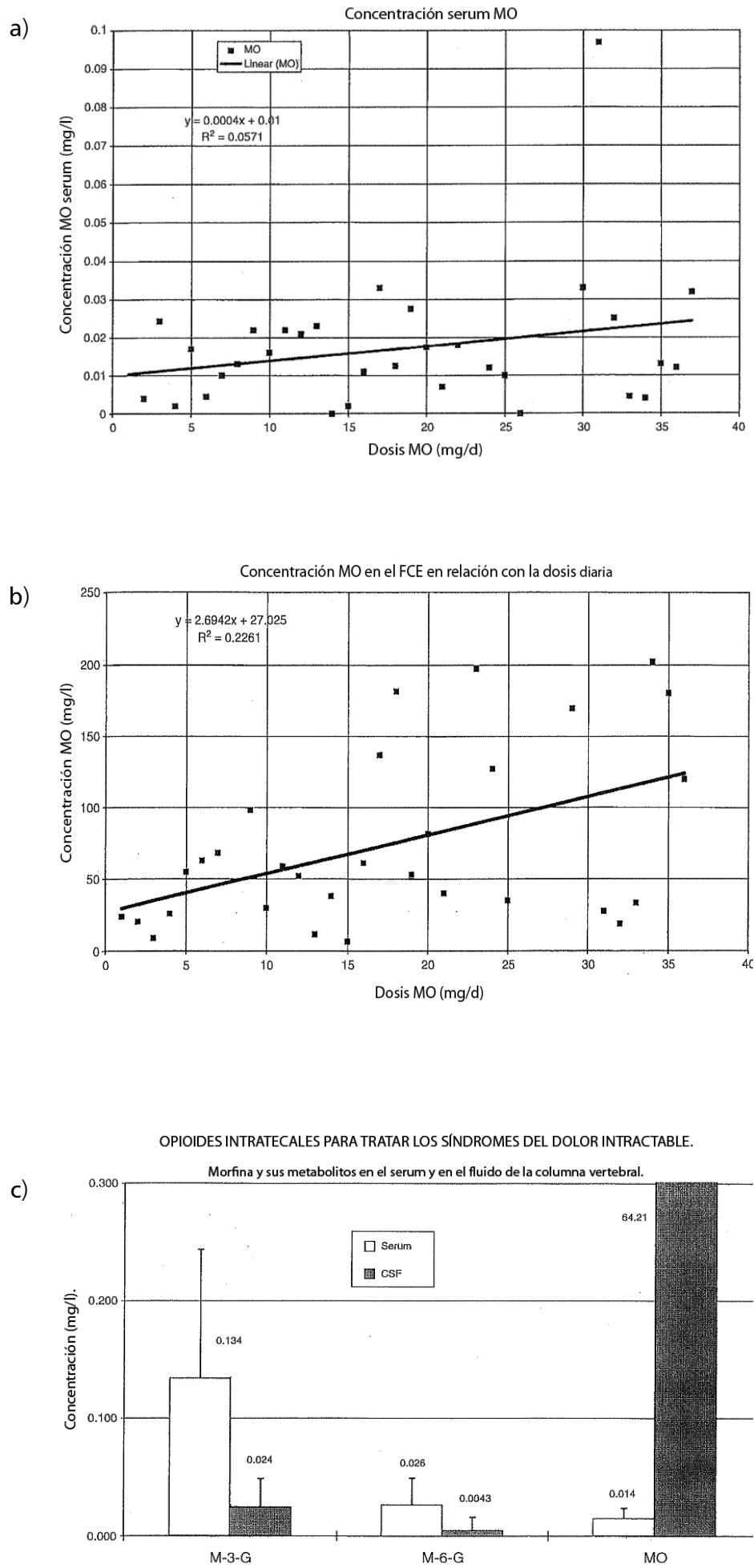


Figura 3. a) Concentración sérica de morfina en relación con la dosis diaria (mg/L), b) concentración de morfina en el LCR en relación con la dosis diaria (mg/L), c) concentraciones de morfina y de sus metabolitos en el LCR y en el suero (mg/L).

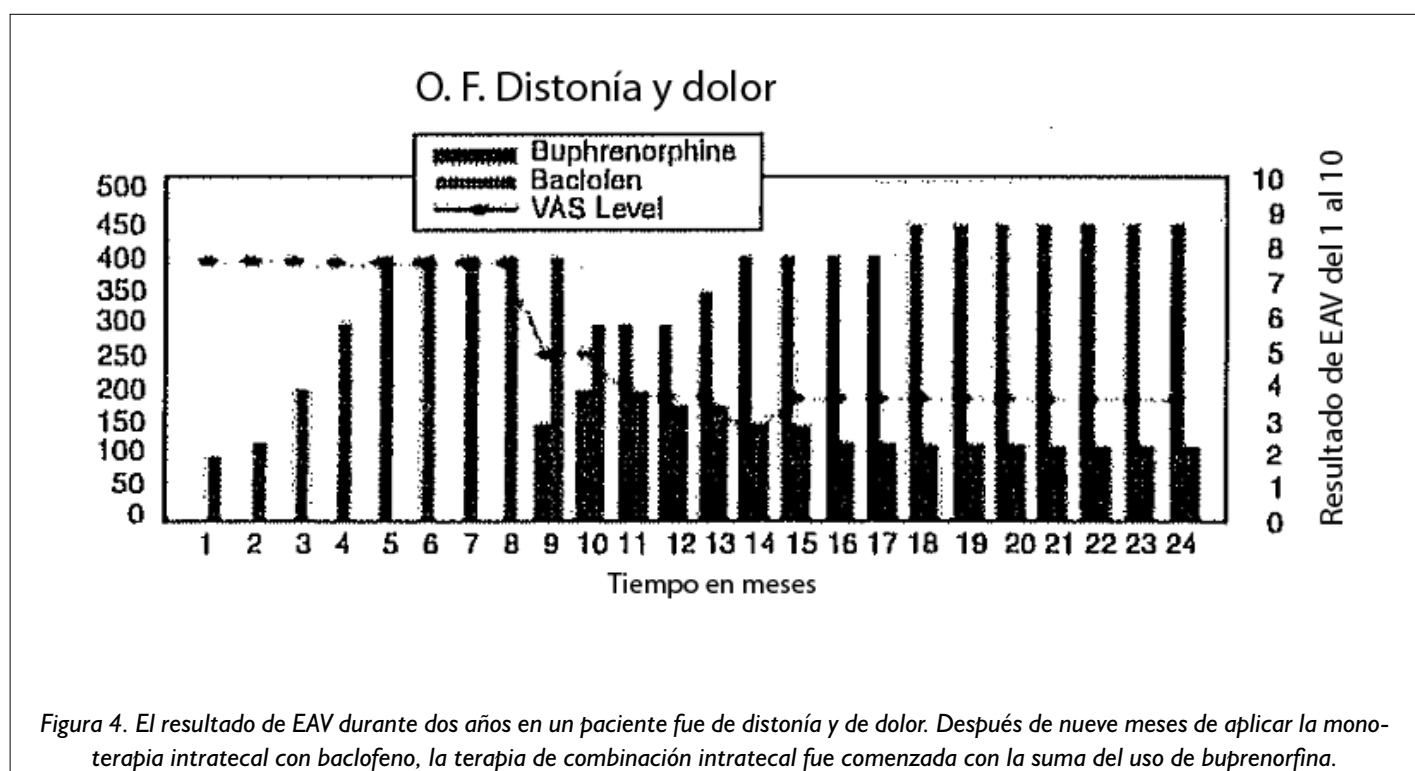
No fue posible rellenar la bomba en este paciente, el cual requirió re-operación para llevar a cabo la fijación subcutánea de la bomba. De manera similar a otras operaciones, además observamos las complicaciones quirúrgicas no específicas generales. La curación de la herida ocurrió en 8 pacientes (4,8%) y las colecciones de fluido subcutáneo en 8 pacientes (4,8%); el fluido subcutáneo era el seroma en 5 y el hematoma en 3 pacientes. En la mayoría de los casos, estas complicaciones fueron manejadas de manera fácil después de realizar una única perforación. En 3 pacientes (1,8%) ocurrió una complicación local más severa, es decir una perforación cutánea de la bomba. Esto fue manejado mediante la extracción de la bomba y mediante la terapia antibiótica. Las fístulas del FCE ocurrieron en 2 pacientes (1,1%) y la meningitis en 2 pacientes (1,1%). Todas estas complicaciones fueron reversibles, por lo que no dejaron daños permanentes.

Los siguientes efectos colaterales adversos relacionados con las drogas y con la terapia a largo plazo de las bombas intratecales fueron descritos por 32 de 165 pacientes; somnolencia leve de 3 pacientes (1,2%), retención urinaria de 2 pacientes (1,21%), constipación de 8 pacientes (4,84%), náusea de 2 pacientes (1,21%), vómito de 1 paciente (1,60%), prurito de 3 pacientes (1,18%), sudor de 3 pacientes (1,18%), edema de 6 pacientes (3,63%), pesadillas de 1 paciente (0,6%) e hipotensión de 2 pacientes (1,21%). Por lo tanto, el radio completo de complicaciones médicas en la terapia a largo plazo con las bombas intratecales durante ocho años de seguimiento fue de 13,9%.

Terapia de combinación intratecal

La monoterapia intratecal es exitosa en la mayoría de los pacientes que sufren de síndromes de dolor intratable crónico. De todos modos, en aproximadamente el 30% de los pacientes, no se logró la reducción satisfactoria del dolor. Introducimos la terapia de combinación intratecal con el uso de morfina y de baclofeno en los pacientes que presentaban dolor asociado con la distonía y con la espasticidad y que sufrían de dolor relacionado con sensaciones similares a los calambres y a las quemaduras.

También es posible ejecutar la combinación con otras drogas. (Figura 4) Clonidina así también como las drogas anestésicas locales han sido utilizadas ya sea como un tratamiento único o en combinación con los opioides (morfina, metadona, polamina, buprenorfina). La patología subyacente incluyó la aracnoiditis lumbar, la esclerosis múltiple, la apoplejía cerebral, las avulsiones de raíces y los tumores. En nuestras series (seguimiento desde 2 hasta 36 meses), el 60% de los pacientes que no respondieron a la monoterapia intratecal, informaron un resultado más bajo del dolor de manera significativa de EAV con la terapia de combinación intratecal. Los efectos colaterales adversos fueron raros, reversibles y comparables con los efectos de la monoterapia intratecal tanto en frecuencia como en severidad. La experiencia obtenida en estos casos indica que, en los pacientes seleccionados de manera cuidadosa que no se benefician con la monoterapia intratecal, el dolor puede ser manejado de manera satisfactoria mediante la terapia de combinación de morfina y baclofeno.¹⁵



Referencias

- Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 1999;44(2):289-300.
- Adriaensen H. Opioid drugs in chronic non-malignant pain? *Acta Anaesthesiol Belg* 1988;39(3 Suppl 2):67-70.
- Aldrete JA. Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with noncancer pain at their homes. *Reg Anesth* 1997;22(1):35-42.
- Angel IF, Gould HJ Jr, Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of nonmalignant origin. *Surg Neurol* 1998;49(1):92-8.
- Bedder MD. Epidural opioid therapy for chronic nonmalignant pain: critique of current experience. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(6):353-6.
- Bernards CM, Kopacz DJ, Michel MZ. Effect of needle puncture on morphine and lidocaine flux through the spinal meninges of the monkey in vitro. Implications for combined spinal-epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80(4):853-8.
- Chambers FA, MacSullivan R. Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain. *Ir J Med Sci* 1994;163(7):318-21.
- Dahm P, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I. Efficacy and technical complications of long-term continuous intraspinal infusions of opioid and/or bupivacaine in refractory nonmalignant pain: a comparison between the epidural and the intrathecal approach with externalized or implanted catheters and infusion pumps. *Clin J Pain* 1998;14(1):4-16.
- Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Wagner FC Jr. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable cancer pain: a review of the literature. *Surg Neurol* 1999;51(1):12-5.
- Harvey SC, O'Neil MG, Pope CA, Cuddy BG, Duc TA. Continuous intrathecal meperidine via an implantable infusion pump for chronic, nonmalignant pain. *Ann Pharmacother* 1997;31(11):1306-8.
- Hassenbusch SJ. Epidural and subarachnoid administration of opioids for nonmalignant pain: technical issues, current approaches and novel treatments. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(6):357-62.
- Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, Bedder MD, Bell GK. Clinical realities and economic considerations: economics of intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(3 Suppl):S36-48.
- Hayes SR, Vogelsang J. Opiate receptors and analgesia: an update. *J Post Anesth Nurs* 1991;6(2):125-8.
- Kanoff RB. Intraspinal delivery of opiates by an implantable, programmable pump in patients with chronic, intractable pain of nonmalignant origin. *J Am Osteopath Assoc* 1994;94(6):487-93.
- Koulousakis Kuchta Weber Intrathecal opioid/baclofen combination therapy for chronic intractable pain. In: Raj P, Erdine S, et al, editors. *The pain clinic*. Bologna, Italy: Monduzzi; 1996. p. 265-9.
- Krames ES, Lanning RM. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(8):539-48.
- Kuchta J, Koulousakis A, Weber M, Klug N, Bayarassou A, Theisohn M. Chronic intrathecal application of morphine: distribution of morphine and its metabolites in spinal fluid and serum. In: Raj P, Erdine S, et al, editors. *The pain clinic*. Bologna, Italy: Monduzzi; 1998. p. 271-5.
- Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc* 1994;69(5):473-80.
- Levy R. Implanted drug delivery systems for control of chronic pain. Chapter 19 of *Neurosurgical Management of Pain*. New York: Springer-Verlag; 1997.
- Maron J, Loeser JD. Spinal opioid infusions in the treatment of chronic pain of nonmalignant origin. *Clin J Pain* 1996;12(3):174-9.
- Nitescu P, Dahm P, Appelgren L, Curelaru I. Continuous infusion of opioid and bupivacaine by externalized intrathecal catheters in long-term treatment of "refractory" nonmalignant pain. *Clin J Pain* 1998;14(1):17-28.
- Ochs G. Die spinale Opiat-Analgesie in der Behandlung chronischer Schmerzen. *Nervenheilkunde* 1998;17:173-5.
- Onofrio BM, Yaksh TL. Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients. *J Neurosurg* 1990;72(2):200-9.
- Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47(1):12-9.
- Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(2):71-80.
- Paice JA, Winkelmüller W, Burchiel K, Racz GB, Prager JP. Clinical realities and economic considerations: efficacy of intrathecal pain therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(3 Suppl):S14-26.
- Portenoy RK. Management of common opioid side effects during long-term therapy of cancer pain. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23(2):160-70.
- Säwe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(2):87-106.
- Wahlström A, Winblad B, Bixo M, Rane A. Human brain metabolism of morphine and naloxone. *Pain* 1988;35(2):121-7.
- Winkelmüller M, Winkelmüller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996;85(3):458-67.
- Winkelmüller W, Burchiel K, van Buyten JP. Intrathecal opioid therapy for pain: efficacy and outcomes. *Neuromodulation* 1999;2(2):67-76.
- Willis KD, Doleys DM. The effects of long-term intraspinal infusion therapy with noncancer pain patients: evaluation of patient, significant-other, and clinic staff appraisals. *Neuromodulation* 1999;2(4):241-53.
- Wolff T, Samuelsson H, Hedner T. Concentrations of morphine and morphine metabolites in CSF and plasma during continuous subcutaneous morphine administration in cancer pain patients. *Pain* 1996;68(2-3):209-16.