

ANALGESIA CON MORFINA INTRATECAL POR BOMBA DE INFUSIÓN IMPLANTADA EN UN CASO DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

Dres. Santiago Ayala* , Javier Pietropinto** , Walter Ayala***

* Asistente de Anestesiología. Departamento y Cátedra de Anestesiología. Facultad de Medicina.
Universidad de la República. Uruguay.
Servicio de Anestesiología. Hospital Británico. Uruguay.

** Médico Internista. Hospital Británico. Uruguay.

*** Ex Profesor. Departamento y Cátedra de Anestesiología. Facultad de Medicina. Universidad de la
República. Uruguay.
Unidad de Tratamiento del Dolor. Hospital Británico. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Santiago Ayala
Avda. Centenario 2751/1001. Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: ayalapastorino@gmail.com

RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente portador de dolor lumbar crónico post-cirugía de columna, al que se le implantó un sistema para infusión de morfina intratecal.

Los resultados mostraron una disminución de las dosis de morfina sistémica y un satisfactorio control del dolor que disminuyó un 50% al año y un 75% a los 6 años.

La interferencia del dolor sobre la capacidad de caminar disminuyó un 25% al año y un 50% a los 6 años, mientras que su repercusión sobre la calidad de vida disminuyó un 37.5% al año y un 62.5% a los 6 años, no habiendo requerido internaciones por dolor durante el período analizado.

Si bien el requerimiento de morfina intratecal aumentó a lo largo de los 6 años, las dosis utilizadas fueron bajas, siendo 1.16 mg/d la dosis máxima alcanzada.

No se observaron complicaciones graves y las que se presentaron fueron aceptablemente manejadas, salvo los trastornos de la esfera sexual que deberán ser estudiados y eventualmente tratados.

El paciente manifestó estar satisfecho con el sistema analgésico empleado.

Se concluye que el tratamiento con morfina intratecal por bomba implantada resultó efectivo, lográndose un mejor control del dolor, una menor dosis de morfina sistémica y una mejoría funcional y de la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Opiode intratecal. Liberación de droga intratecal. Dolor crónico no oncológico.

SUMMARY

A case of a patient with chronic low back pain with an implanted intrathecal morphine infusion pump is reported.

Lower systemic opioid requirement and a better pain control were observed. Pain intensity diminished 50% the first year and 75% at 6 years. The walking interference lessened 25% the first year and 50% at 6 years, in the meantime the enjoyment of life interference lowered 37.5% the first year and 62.5% at 6 years. No hospitalization for pain control was necessary.

Although a dose escalation of intrathecal morphine was observed, the larger dose needed was 1.16 mg/d.

No dangerous complications were noticed and the others were acceptably managed, with the exception of the sexual disturbance that needs diagnostic and eventual treatment.

The patient expressed satisfaction with the kind of analgesic system applied.

We conclude that intrathecal morphine infusion pump was effective to manage the patient's pain, reaching better pain control, lower intake of systemic opioids, and functional as well as quality of life improvement.

Key words: Intrathecal opioids. Intrathecal drug delivery. Chronic noncancer pain.

RESUMO

Relata-se o caso de um paciente portador de dor lombar crônica post-cirurgia de coluna, no qual foi implantado um sistema para infusão de morfina intratecal.

Os resultados mostraram uma diminuição das doses de morfina sistêmica e um satisfatório controle da dor que diminuiu em 50 % no primeiro ano e 75 % aos 6 anos.

A interferência da dor sobre a capacidade de caminhar diminuiu em 25% no primeiro ano e 50% aos 6 anos, entretanto sua repercussão sobre a qualidade de vida diminuiu 37.5% no primeiro ano e 62.5% aos 6 anos, não tendo requerido internações por dor durante o período analisado.

O requerimento de morfina intratecal aumentó no decorrer dos 6 anos, entretanto as doses utilizadas foram baixas, sendo 1.16 mg/d a dose máxima atingida.

Não se observaram complicações graves e as que se apresentaram foram controlados facilmente, salvo os transtornos da esfera sexual que deverão ser estudadas e eventualmente tratadas.

O paciente manifestou satisfação com o sistema analgésico utilizado.

Concluí-se que o tratamento com morfina intratecal por bomba implantada resulta efetivo, obtendo-se um melhor controle da dor, uma menor dose de morfina sistêmica e uma melhoria funcional e da qualidade de vida do paciente.

Palavras chave: Opioide intratecal. Liberação de droga intratecal. Dor crônica não oncológica.

INTRODUCCIÓN

El propósito de este trabajo es comunicar un caso de dolor crónico no oncológico en el que se administró morfina intratecal (IT) por bomba de infusión implantada, e informar sobre la respuesta al tratamiento y sobre los efectos secundarios observados.

CASO CLÍNICO

Paciente de 54 años, sexo masculino, 85 kg de peso, ex-fumador, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía dilatada y depresión mayor, que hace 14 años fue operado de laminectomía por hernia discal L5-S1 y re-intervenido por una recidiva, a posteriori de lo cual se instaló un sufrimiento lumbar crónico con irradiación a su miembro inferior izquierdo, tipo mixto con características de dolor nociceptivo y neuropático.

Recibió múltiples tratamientos con fármacos analgésicos, fisioterapia, inmovilización e inyecciones espinales, con persistencia de dolor intenso, incontrolable, invalidante, y motivo de múltiples internaciones anuales, siendo jubilado por incapacidad.

En la evolución mostró un comportamiento con dependencia a los analgésicos narcóticos, al principio al dextropropoxifeno y luego a la morfina, fármaco que recibió por múltiples vías.

Hace 6 años, requería de la administración de 60 mg/día de morfina subcutánea (s/c), que se acompañaba de sensación de malestar, náuseas y mareos, por lo que se decidió en conjunto con los médicos tratantes y con el consentimiento del paciente, realizar el implante subcutáneo de una bomba IsoMed (Medtronic) para administrar morfina IT.

Se implantó una bomba de flujo constante, con 60 ml de capacidad, que libera 1 ml. de la solución por día y requiere ser llenada cada 60 días.

El procedimiento se realizó bajo anestesia general, se efectuó una incisión paravertebral derecha a nivel L2-L3, se abordó el espacio subaracnoideo con una aguja de Tuohy y se introdujo el extremo del catéter hasta T10.

Se colocó la bomba a nivel subcutáneo en un bolsillo supra-aponeurótico paraumbilical derecho (figura 1), y mediante una tunelización bajo la piel se pasó el catéter conector que se unió al extremo distal del catéter intratecal (figura 2). Se llenó la bomba con 3 ml (30 mg) de sulfato de morfina al 1% sin conservantes y 57 ml. de suero fisiológico, se realizó la fijación del implante y se cerró la piel por planos.

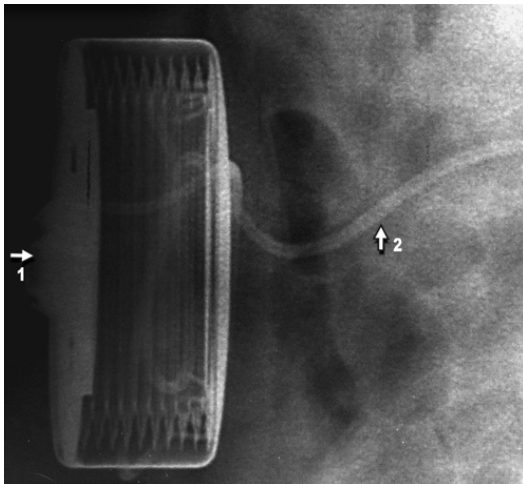


Figura 1. Imagen fluoroscópica lateral mostrando el septo de llenado de la bomba Isomed (1) y el catéter conector (2).

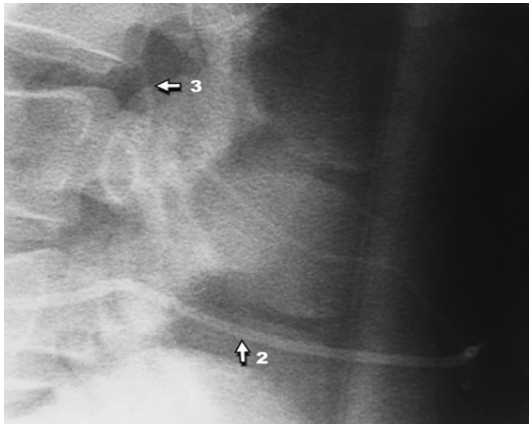


Figura 2. Imagen fluoroscópica lateral mostrando el catéter conector (2) y el catéter intratecal (3).

Se planificó la realización de complemento analgésico (rescates) con morfina *s/c* hasta 30 mg/día durante la primera semana y hasta 15 mg/día durante la segunda semana, con la idea de no administrar rescates durante la tercera semana, extremo que fue imposible de cumplir dado que siempre necesitó alguna dosis de rescate.

Hace 3 años agravó su patología respiratoria por una fibrosis pulmonar requiriendo oxigenoterapia a permanencia, e instaló una diabetes insulínica dependiente vinculada a los corticoides para tratamiento de su patología respiratoria.

Continúa recibiendo psicofármacos antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos, además de broncodilatadores y diuréticos.

Se valoró el dolor por medio del inventario breve de dolor en su forma corta (Brief Pain Inventory Short Form), test validado para medir el dolor en el paciente no neoplásico, con atención en la escala visual numérica (EVN) de 0 (sin dolor) a 10 (dolor insoportable) para el dolor promedio, en la interferencia del dolor sobre la capacidad de caminar de 0 (no interfiere) a 10 (interfiere completamente), y en la interferencia del dolor sobre la calidad de vida de 0 (no interfiere) a 10 (interfiere completamente). También se registraron las dosis de morfina IT usadas, así como las dosis máximas

de rescate de morfina/día s/c o v/o requeridas, las internaciones anuales por dolor y la satisfacción del paciente con la técnica.

Se le interrogó sobre si se aplicaría nuevamente el procedimiento o si lo recomendaría, y sobre los posibles efectos secundarios observados. Los datos fueron analizados en el período previo a la colocación de la bomba, al año y a los 6 años.

En la Tabla 1, se detalla la evolución de las dosis de llenado, de las dosis diarias de morfina IT, y de las dosis diarias máximas de rescate s/c y v/o.

Tabla 1. Evolución de las dosis de morfina de llenado, diarias, y de rescate analgésico.

Fecha	Dosis llenado	Dosis diaria (IT)	Dosis rescate s/c hasta...	Dosis rescate v/o hasta...
2006	30 mg	0.5 mg/d	30 mg/d	--
2007	40 mg	0.66 mg/d	30 mg/d	--
2008	50 mg	0.83 mg/d	30 mg/d	--
2009	60 mg	1 mg/d	30 mg/d	--
2010	60 mg	1 mg/d	--	72 mg/d
2011	70 mg	1.16 mg/d	--	72 mg/d
2012	70 mg	1.16 mg/d	--	--

La dosis diaria de morfina IT sufrió un aumento progresivo, pasando de 0.5 mg/día al inicio hasta 1.16 mg/día a los 6 años, con un incremento de 132% a lo largo de período observado, aunque en los últimos 3 años ese aumento fue de 16%.

Durante los primeros 3 años los rescates se efectuaron por vía s/c y en los siguientes por v/o (Licor de Brompton), salvo el último año en el que no requirió rescates. Se observó una estabilidad en la dosis máxima de los rescates requeridos.

En la Figura 3 se muestra la evolución del dolor promedio valorado por EVN, donde puede observarse una disminución del 50% al año y de 75% a los 6 años.

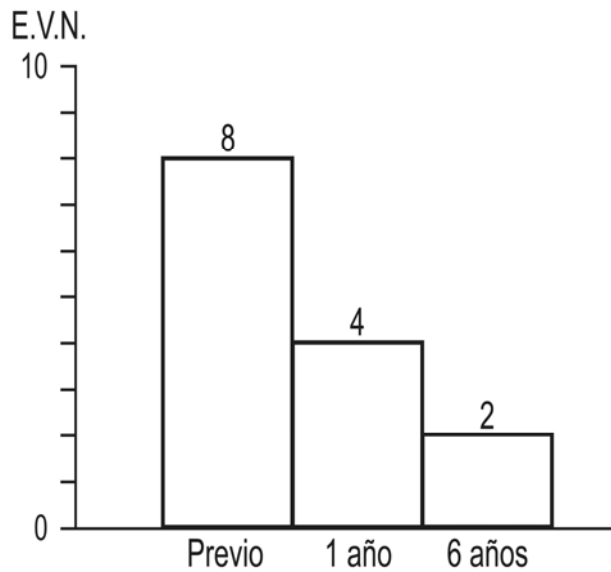


Figura 3. Evolución del dolor promedio.

En la Figura 4 puede verse que la interferencia del dolor sobre la capacidad de caminar disminuyó un 25% al año y un 50% a los 6 años, mientras que en la Figura 5 se observa que la interferencia sobre la calidad de vida que disminuyó un 37.5% al año y un 62.5% a los 6 años.

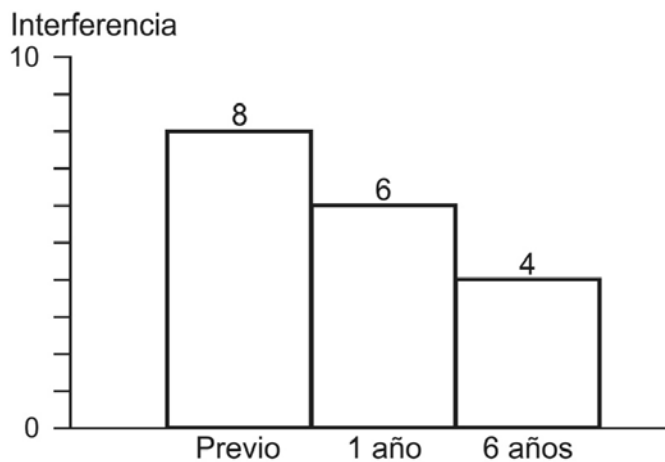


Figura 4. Evolución de la interferencia del dolor sobre la capacidad de caminar.

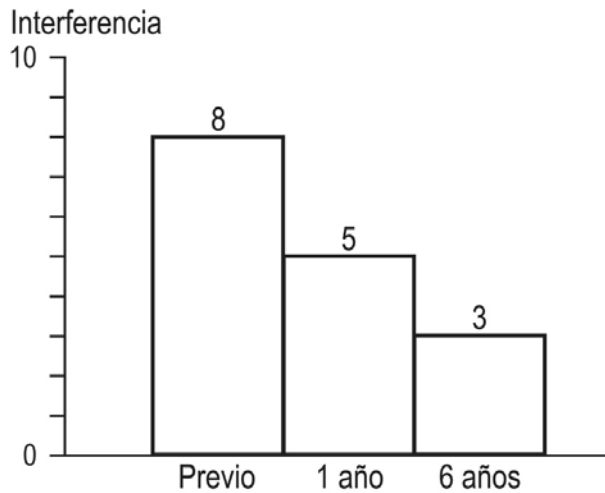


Figura 5. Interferencia del dolor sobre la calidad de vida.

Desde la colocación de la bomba no ha requerido ninguna internación para control del dolor.

El paciente se ha manifestado satisfecho con la técnica, y estaría dispuesto a recibirla nuevamente o a recomendarla.

En la tabla 2 se detalla lo encontrado en relación a los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento prolongado con morfina IT.

Tabla 2. Efectos secundarios de la morfina IT.

Constipación _____	Si	Trast. libido _____	Si
Sudoración _____	Si	Prurito _____	No
Náuseas _____	No	Edema _____	Si
Vómitos _____	No	Fatiga _____	Si
Retención urinaria _____	Si	Boca seca _____	Si
Insomnio _____	Si	Vértigos _____	No
Somnolencia _____	Si	Pérdida de apetito _____	No
Confusión _____	No	Broncoespasmo _____	No
Impotencia _____	Si		

La constipación la ha manejado aceptablemente con régimen y laxantes. Tuvo un episodio de retención urinaria en el postoperatorio del implante que requirió sonda vesical por 24 horas. Ha tenido algún episodio de dificultad urinaria inicial sin retención, por lo que recibe bloqueantes adrenérgicos y descongestivos pélvicos.

De los trastornos del sueño, destaca el insomnio como el síntoma más molesto a pesar de los fármacos hipnóticos recibidos.

El edema de miembros inferiores es moderado y con buena respuesta a los diuréticos.

En los últimos 3 años ha notado disminución de la libido y posteriormente dificultad en la erección.

Desde la realización del implante, no ha presentado ninguna complicación mecánica vinculada a la bomba o al catéter.

Una reciente Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de columna descartó la presencia de granuloma a nivel de la punta del catéter.

DISCUSIÓN

El tratamiento del dolor no neoplásico con opioides ha aumentado en las últimas décadas y es fuente de debate ⁽¹⁾.

La eficacia de los opioides en el dolor crónico nociceptivo y neuropático ha sido demostrada en estudios a corto plazo ^(2, 3), sin embargo su efectividad a largo plazo es menos convincente, y genera preocupación por el posible desarrollo de efectos tales como tolerancia, adicción, o inducción de hiperalgesia ⁽¹⁾.

El descubrimiento de receptores mu en el cuerno dorsal de la médula fue factor determinante para el uso de opioides por vía neuroaxial ⁽⁴⁾.

La vía IT permite una mayor concentración del fármaco en proximidad de los receptores opioides, ejerciendo el efecto analgésico con dosis significativamente menores que con la vía oral o sistémica, con una potencial reducción de los efectos secundarios.

Su uso se ha incrementado, sobretodo luego de la introducción de los sistemas implantables para liberación de fármacos.

En el presente caso, el paciente sufría un dolor crónico constante o casi constante, ante el que habían fracasado los fármacos no opioides y las inyecciones espinales, y requería la administración de altas dosis de morfina en forma horaria y de largos períodos de internación por dolor.

Ante la aparición de efectos secundarios, se consideró la colocación de una bomba para liberación de morfina IT con el propósito de disminuir esos efectos y de lograr un mejor control del dolor, en un paciente que no tenía un componente siquiátrico o socio-familiar que contraindicara la técnica ⁽¹⁾.

La realización de una prueba con un opioide neuroaxial previo al implante, es una práctica que incide en la decisión para la colocación de la bomba y es a la vez un requerimiento de las compañías de seguros para su reembolso ⁽⁵⁾.

Teóricamente incrementaría la posibilidad de que el eventual implante sea efectivo y permitiría valorar los efectos secundarios previo al implante.

Webster ⁽⁶⁾ advierte sobre la poca evidencia que soporta esa suposición y sobre las posibles complicaciones de la prueba.

Por otra parte, los principales limitantes del éxito en la terapia a largo plazo como el desarrollo de tolerancia y de efectos adversos, no pueden ser previstos por la prueba.

En el presente caso, se disponía de poca información para guiar al clínico sobre la selección del paciente, el método de prueba, la dosis inicial, su duración, la suspensión de medicación habitual y los parámetros para considerarla exitosa.

En la decisión de no hacer la prueba, primó la incógnita sobre el comportamiento del paciente ante la suspensión del opioide sistémico y la posibilidad de complicaciones vinculadas a la propia prueba.

Según Deer ⁽⁵⁾ el 72 % de los que realizan el test cumplen con los criterios para colocar la bomba, pudiendo ser hasta el 80% en pruebas no controladas, mientras que en el estudio de Grider ⁽⁷⁾ el 90% de los que realizaron el test fueron implantados.

En el reciente consenso sobre el tema ⁽⁵⁾, se concluye que la prueba debe hacerse, aunque se considera que su arte no ha sido científicamente definido y que se requirieren futuros estudios sobre la manera de hacerlo y sobre el impacto que tiene en la evolución a largo plazo.

En relación al sistema de infusión implantado, se optó por el sistema de flujo fijo que funciona por la presión constante de un gas, por ser más económico y por no requerir ser reemplazado como ocurre con los sistemas programables.

Se utilizó morfina, único opioide aprobado por la F.D.A. (Food and Drug Administration) para analgesia IT, considerado de primera línea para el llenado de la bomba tanto para el dolor nociceptivo como neuropático ⁽⁸⁾.

Para la dosis inicial se consideró la equivalencia con el requerimiento previo de morfina.

En el presente caso se comenzó con una dosis de 0.5 mg/d que es la recomendada como dosis de inicio ⁽⁸⁾,

Grider ⁽⁷⁾ plantea que con dosis bajas de morfina IT del orden de 1 mg día o menores, se lograría un adecuado control del dolor.

Los estudios en pacientes con dolor crónico no maligno muestran un aumento de los requerimientos de morfina IT a lo largo del tratamiento.

Estos aumentos estarían vinculados al desarrollo de tolerancia que se produce también con la ruta intratecal. Los aumentos de la dosis vinculados al desarrollo de hiperalgesia se observan en general con dosis más elevadas a las usadas en este caso.

Hamza ⁽⁹⁾ observó un 12 % de aumento de la dosis de morfina a lo largo del tratamiento, pero en otros estudios estos aumentos fueron significativamente mayores ^(10, 11, 12).

En una encuesta a clínicos con experiencia en infusión intratecal se encontró que el 37 % de ellos llegaron a usar dosis de 5 mg/d ⁽⁸⁾.

Cuando las dosis de morfina IT/d resultan muy elevadas por un rápido aumento de los requerimientos, se puede recurrir al agregado de otros fármacos como la bupivacaína, para atenuar dicho aumento ⁽¹²⁾.

En este caso se comenzó con dosis bajas que se incrementaron progresivamente en un 132 % a lo largo de período observado, pese a ello, la dosis máxima IT requerida fue baja y ligeramente por encima de 1mg/d.

Los resultados muestran una disminución de la dosis diaria de morfina sistémica, al principio por vía s/c y luego oral, hasta su discontinuación total en el último año, que es una de las metas de todo implante.

Atli ⁽¹¹⁾ en un estudio con seguimiento a 3 años, encontró que el 24 % de los pacientes habían cesado completamente el uso de morfina oral.

Se encontró un significativo descenso de la intensidad del dolor y una franca mejoría de la capacidad para caminar y de la calidad de vida, sin considerar las limitaciones funcionales vinculadas a su patología respiratoria.

Las complicaciones en la terapia IT pueden ocurrir vinculadas a la bomba, ya sea durante su colocación, funcionamiento o llenado, al catéter ya sea por fractura, migración, acodamiento o desconexión, o relacionadas al fármaco infundido ⁽¹³⁾.

Como consecuencia de la disminución de la dosis de morfina, la terapia IT se asocia a menos efectos secundarios que con el uso oral o parenteral, no obstante tiene también efectos adversos, siendo los más frecuentes constipación, sudoración, náusea/vómitos, retención urinaria, insomnio, impotencia, trastornos de la libido, prurito y edema ⁽¹⁾.

La mayoría de estos efectos secundarios, salvo en el caso de la constipación y la sudoración, tienden a disminuir con el tiempo ⁽¹⁴⁾.

Los efectos adversos observados en este caso son moderados probablemente reflejo de las bajas dosis de morfina utilizadas.

Los trastornos de la libido y la impotencia pueden corresponder a un hipogonadismo hipogonadotrófico ⁽¹⁵⁾, o estar vinculados a la depresión o al uso de psicofármacos. De comprobarse una disminución en los niveles de testosterona debe considerarse su corrección considerando riesgos y beneficios.

El edema de miembros inferiores podría estar asociado a un efecto de la morfina sobre la hormona antidiurética o a un bloqueo simpático, aunque en este caso podría ser consecuencia de su patología cardiovascular.

La depresión respiratoria es una potencial pero rara complicación en la terapia con morfina IT.

En el presente caso no se registraron elementos clínicos de depresión respiratoria, considerando que en este paciente existe un riesgo mayor por su patología respiratoria y por la asociación con psicofármacos.

Si bien raramente puede ocurrir un incremento de la depresión respiratoria crónica durante la infusión de morfina IT, con aumento de la fatiga, disnea al ejercicio y disminución progresiva de la función pulmonar ⁽¹⁶⁾, la disnea en este caso parece corresponder a su patología respiratoria, así como la boca seca puede ser consecuencia de la oxigenoterapia.

Los granulomas en la punta del catéter consisten en el crecimiento de macrófagos, neutrófilos y monocitos que se adhieren a la duramadre y a veces a la médula espinal.

Se pueden observar en el 3% de los pacientes implantados y pueden resultar en severo compromiso neurológico ⁽¹⁷⁾.

Su formación parece estar vinculada a la dosis de opioide (morfina mayor de 10 mg/d), a su incremento anual o a la duración de la terapia, aunque su aparición no siempre corresponde a estos parámetros ⁽¹⁸⁾.

Coffey ⁽¹⁹⁾ en un análisis sobre mortalidad en pacientes no oncológicos tratados con opioides IT, encontró una mortalidad de 0.39% al mes y 3.89% al año. Si bien no puede determinar las causas con exactitud, plantea como mecanismo más posible la sobredosis de droga IT o la interacción con fármacos sistémicos.

El costo-efectividad de la terapia IT tiene en este caso un balance positivo en relación a la analgesia sistémica, considerando un mejor control del dolor y su efecto sobre la capacidad funcional, la calidad de vida y las internaciones requeridas por dolor.

No obstante este resultado puntual, se debe tener en cuenta que la evidencia para la recomendación del uso sistemas de infusión IT en pacientes no oncológicos es limitada o moderada, en virtud de la calidad de evidencia de los estudios realizados ⁽²⁰⁾.

Se plantea la necesidad de realizar en el futuro estudios controlados que permitan establecer con mayor nivel de evidencia el riesgo beneficio de la técnica ⁽²¹⁾.

CONCLUSIÓN

La morfina IT por bomba implantable resultó efectiva, al permitir un mejor manejo del dolor, una disminución de las dosis de morfina sistémicas, y una mejoría funcional y de la calidad de vida del paciente.

No se registraron internaciones para control del dolor en el período analizado.

Se observó un aumento de los requerimientos de morfina a lo largo de los 6 años, pero las dosis utilizadas fueron bajas y no mayores de 1.16 mg/d.

Las complicaciones fueron relativamente bajas y aceptablemente manejadas, salvo los trastornos de la esfera sexual que deberán ser estudiados y eventualmente tratados.

Se plantea la necesidad de estudios controlados para establecer el riesgo-beneficio de la técnica.

Nota: Este caso constituye el primer implante de bomba intratecal para administración de morfina en el Uruguay. Fue realizado por los Dres. Fabián Piedimonte y Walter Ayala el 10.11.2006 en el Hospital Británico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Med Clin North Am* 2007; 91(2): 251-70.
2. Balantyne CS, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1943-53.
3. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006146.
4. Trescot A, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of opioids in the treatment of non-cancer pain. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S181-200.
5. Deer TR, Prager J, Levy R, Burton A, Buchser E, Caraway D, et al. Polyanalgesic Consensus Conference – 2012: recommendations on trialing for intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15(5):420-35.
6. Webster RL. Are intrathecal therapy trials necessary? *Pract Pain Manage* 2007; 7(2):1541-8.
7. Grider JS, Harned ME, Etscheidt MA. Patient selection and outcomes using a low-dose intrathecal opioid trialing method for chronic nonmalignant pain. *Pain Physician* 2011;14(4):343-51.
8. Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert

- Panel. *Neuromodulation* 2012; 15(5):436-64.
9. Hamza M, Doleys D, Wells M, Weisbein J, Hoff J, Martin M, et al. Prospective study of 3-year follow-up of low-dose intrathecal opioids in the management of chronic nonmalignant pain. *Pain Med* 2012; 13(10):1304-13.
 10. Smith HS, Deer TR, Staats PS, Singh V, Sehgal N, Cordner H. Intrathecal drug delivery. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S89-104.
 11. Atli A, Theodore BR, Turk DC, Loesler JD. Intrathecal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a retrospective cohort study with 3-year follow up. *Pain Med* 2010;11(7):1010-6.
 12. Veizi E, Hayek SM, Narouze S, Pope JE, Mekmail N. Combination of intrathecal opioids with bupivacaine attenuates opioids dose escalation in chronic noncancer pain patients. *Pain Med* 2011; 12(10):1481-9.
 13. Staats PS. Complications on Intrathecal Therapy. *Pain Med* 2008; 9(S1):102-7.
 14. Winkelmueller M, Winkelmueller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85:458-67.
 15. Paice JA, Penn RD, Ryan W. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9(2):126-31.
 16. Scherens A, Kagel T, Zenz M, Maier C. Long-term respiratory depression induced by intrathecal morphine treatment for chronic neuropathic pain. *Anesthesiology* 2006;105: 431-3.
 17. Deer TR. A prospective analysis of intrathecal granuloma in chronic pain patients: A review of the literature and report of a surveillance study. *Pain Physician* 2004; 7(2):225-8.
 18. Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, Hildebrand KR, Page LM, Coffey RJ. Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. *Pain Med* 2002; 3(4):300-12.
 19. Coffey RJ, Owens ML, Broste SK, Dubois MY, Ferrante MF, Schultz DM, et al. Mortality associated with implantation and management of intrathecal drug

infusion systems to treat chronic non-cancer pain. *Anesthesiology* 2009;11:881-91.

20. Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ, Patel V. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:219-48.
21. Harden RN, Argoff CE, Williams DA. Intrathecal opioids for chronic pain: a call for evidence. *Pain Med* 2012; 13(8):987-8.