

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía**

Informe de evaluación

**BOMBAS DE INFUSIÓN
IMPLANTABLES**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Sevilla, septiembre 2000



Luis Montoto 89, 4ª Planta
41071 Sevilla
Teléfono 955006838, Fax 955006845
Email: aetsa@csalud.junta-andalucia.es

Informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) en el marco del "Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudio de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud", Proyecto de Investigación STPY 1080/00.

ELABORACIÓN: *Soledad Benot López*

DIRECCIÓN: *Mercedes Loscertales Abril y José A. Valverde Albacete*

DOCUMENTACIÓN: *Antonio Romero Tabares, M^a Jesús Pírez Díaz*

COLABORACIÓN: *Victor Sarmiento González- Nieto, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Vicente González Andrés. Traductor del alemán: Carlos Martínez Quesada*

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN DEL INFORME.....	11
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGÍA.....	15
METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	15
1. TIPO DE PARTICIPANTES.....	16
2. TIPO DE INTERVENCIÓN.....	16
3. TIPO DE RESULTADOS.....	16
4. TIPO DE ESTUDIOS	16
CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS. ESCALAS DE MEDIDAS	19
NORMATIVA LEGAL	22
REGISTROS.....	22
RESULTADOS.....	27
1. EFECTIVIDAD.....	30
2. SEGURIDAD.....	32
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES	41
ANEXO 1. METODOLOGÍA.....	43
ANEXO 2. TABLAS.....	49
REFERENCIAS.....	55

RESUMEN

Las bombas de infusión implantables se desarrollaron a principios de los años 80 con el objetivo fundamental de promover la independencia del paciente de la hospitalización en procesos crónicos y de larga evolución. Se trata de dispositivos que permiten la administración continua de fármacos usados en el tratamiento de un amplio abanico de situaciones clínicas. Pretenden evitar las desventajas y efectos adversos derivados de las punciones repetidas así como los derivados de las hospitalizaciones innecesarias. Entre los diversos usos clínicos figuran la administración de insulina, heparina, citostáticos o antibioterapia en regímenes prolongados, así como la infusión de opiáceos o antiespásticos para manejo del dolor crónico y de la espasticidad respectivamente. Este último está autorizado en nuestro país desde febrero de 1999 para casos de espasticidad de origen espinal, mientras que su uso para tratar la espasticidad de origen cerebral está en debate debido a la limitada experiencia clínica existente.

En los últimos años se han publicado diversos informes y revisiones sistemáticas sobre manejo del dolor crónico y sobre bombas de infusión implantables en sus distintas aplicaciones clínicas, entre ellas la administración de baclofeno intratecal. Sin embargo aún sigue en debate su empleo debido a la escasez de estudios controlados que avalen su efectividad clínica, aunque existe una abundante literatura acerca de su seguridad.

El objetivo general de este informe es aportar información útil respecto a la efectividad y seguridad del uso de las bombas implantables para la administración de fármacos en el espacio intratecal comparado con alternativas convencionales. Nos centramos en el estudio de la utilidad de las bombas de infusión implantables para el manejo del dolor crónico maligno y no maligno y de la espasticidad severa.

Realizamos una revisión sistemática de la literatura entre los años 1996-2000. Para ello realizamos la exploración documental de bases de datos electrónicas como Cochrane Lybrary, INAHTA, Medline y Embase. Adicionalmente se revisaron las referencias incluidas en los informes y revisiones sistemáticas recuperados.

Entre los artículos recuperados para evaluar la efectividad y seguridad de las bombas de infusión intratecal continua de morfina u otros opiáceos no hemos encontrado ningún ensayo clínico, por lo que la evidencia científica procede de series de casos y revisiones sistematicas de estudios descriptivos, que en general valoran positivamente la intervención. Los efectos adversos encontrados (nauseas y vómitos, trastornos de la micción, estreñimiento y prurito) derivan del uso del fármaco y no se presentan incidencias comparativas con otras vías de administración. Entre los anteriores estudios sólo una revisión presenta resultados comparativos de la eficacia y complicaciones técnicas entre distintas formas de infusión espinal.

La efectividad de la infusión continua de baclofeno intratecal, ha sido valorada en un ensayo clínico realizado con doble cegamiento, en el que se obtiene una importante reducción del tono muscular. No hay diferencias en la calidad de vida entre los grupos de intervención. La seguridad se ha analizado de estudios descriptivos, que refieren efectos adversos en el 5- 11% ya sea por sobredosis como la somnolencia o hipotonía muscular, o derivados del fármaco como la disfunción sexual. Ningún estudio sobre baclofeno presenta resultados comparativos con otras alternativas terapéuticas.

La evidencia sobre complicaciones técnicas del dispositivo ó derivadas de la intervención quirúrgica procede igualmente de estudios descriptivos. En ningún estudio se comunican infecciones meningéas. En el 20-30% se encuentran complicaciones menores derivadas de la intervención. Las complicaciones que obligan a extraer o reemplazar el dispositivo se observan en un 3-7% de los casos en las revisiones recuperadas y sobre un 13% en las series revisadas.

Previamente a la implantación de un dispositivo permanente hay que descartar todas las posibles causas reversibles del proceso, responder positivamente a una prueba farmacológica y haber mostrado resistencia a todas las alternativas terapéuticas menos cruentas. La administración intratecal de baclofeno con bombas de infusión podría indicarse en casos muy seleccionados de espasticidad grave de origen espinal cuando se cumplan estos requisitos. Teniendo en cuenta los riesgos y el elevado coste derivados de la implantación del dispositivo, actualmente no resulta recomendable su uso sistemático para tratamiento del dolor de causa no maligna. Dado el escaso nivel de evidencias disponibles, debería promoverse la realización de estudios controlados con diseño adecuado que aborden las principales áreas detectadas de incertidumbre y lagunas en el conocimiento.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de administración intratecal de **opiáceos** centró la atención del tratamiento del dolor desde el descubrimiento de los receptores opioides en médula espinal en 1976 (8). En 1979 Wang et al (9) demostraron que la inyección intratecal de morfina en bolo mejoraba el dolor en pacientes con cáncer. La administración intraespinal de morfina se extendió tras la introducción de los sistemas de administración continua, de forma programable e implantable a principio de los 80 (10). Posteriormente y tras el uso clínico de las bombas de infusión implantables en 1982 (11) se usaron para el tratamiento del dolor maligno. La morfina es inyectada directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se crea un reservorio que difunde pasivamente a través de las raíces dorsales, se une a los receptores opiáceos, produce una hiperpolarización del espacio interneuronal e inhibe la liberación de sustancia P, impidiendo por tanto la transmisión del dolor. Su efecto analgésico depende de la concentración del fármaco que llega al receptor, la respuesta de este a la estimulación y del número de receptores disponibles (12).

Según la escala terapéutica diseñada por la OMS para el tratamiento del dolor oncológico (7) existen tres escalones terapéuticos para el manejo de éste en los que se incluyen, los analgésicos no opiáceos, como el paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos en primer lugar, seguidos de los opiáceos débiles y los potentes, en el segundo y tercer escalón respectivamente. Sin embargo un 20% del dolor no se controla con esta escala analgésica y obliga a intervenciones cruentas, que solamente deben ser utilizadas en un “último escalón” cuando las otras alternativas terapéuticas no son eficaces o cuando los efectos adversos superan los beneficios.

Los primeros estudios que analizaron la eficacia de la infusión intratecal de **baclofeno**, la droga más ampliamente utilizada para el tratamiento de la espasticidad y enfermedades distónicas derivadas de lesiones medulares o cerebrales y parálisis cerebrales aparecieron hace aproximadamente 10 años. El baclofeno es un análogo del neurotransmisor inhibitor ácido γ -aminobutírico (GABA), que liga los receptores GABA-B en el sistema nervioso central. La administración oral de baclofeno puede descender la espasticidad pero este efecto a veces está limitado por la aparición de efectos adversos como confusión o somnolencia (16).

Los síndromes de espasticidad crónica constituyen un grupo de entidades clínicas heterogéneas producidas por daño de la motoneurona superior ya sea por lesión medular o por el proceso de inflamación crónica, desmielinización y gliosis (cicatrización) características de la esclerosis múltiple y de otras enfermedades menos frecuentes como la paraparesia espástica familiar. En ellas se produce una hiperactivación de los reflejos mono y polisinápticos y un incremento del tono muscular. Los músculos antigravitatorios (flexores de los brazos y extensores de las piernas) son los principalmente afectados por una exageración de los reflejos tendinosos. En reposo los músculos están flácidos y electromiográficamente silentes. Con el estiramiento se produce un movimiento en resorte por el cual al iniciar el movimiento el miembro se para bruscamente en una posición de bloqueo. El movimiento pasivo lento vence esta resistencia (1).

Desde 1950 el tratamiento de la espasticidad ha incluido diversos procedimientos invasivos como la estimulación medular con electrodos epidurales (13), la estimulación cerebral profunda y cerebelar (14) así como neurotomías periféricas selectivas para reducir el arco reflejo espinal o reducir la estimulación neuronal aferente de las astas dorsales (15). Estos procedimientos han producido diversas secuelas como disfunción vesical, paresias parciales, pérdida de sensibilidad, somnolencia, alucinaciones y pérdida del control motor voluntario. Con frecuencia estas técnicas se han combinado con el uso de fármacos antiespásticos y otros agentes como la morfina, benzodiazepinas o dantrolene para controlar la severidad del dolor y de los espasmos.

Las bombas de infusión implantables se desarrollaron con el objetivo fundamental de promover la independencia del paciente de la hospitalización en procesos crónicos y de larga evolución. Estos dispositivos permiten la administración continua de fármacos usados en el tratamiento de un amplio abanico de situaciones clínicas. Estos fármacos deben permitir el uso prolongado y posología frecuente y haber demostrado eficacia clínica por la vía de administración seleccionada. Pretenden evitar las desventajas y efectos adversos derivados de las punciones repetidas, como el dolor derivado de estas, el deterioro tisular y los fallos en la diana, así como los derivados de las hospitalizaciones innecesarias. Entre las posibles vías para la administración continua figuran la arterial y la espinal, y dentro de esta la intratecal y la epidural, según se invada o no el espacio dural. Entre los diversos usos clínicos figuran la administración de insulina, heparina, citostáticos o antibioterapia en regímenes prolongados, que quedan fuera del objeto de la presente revisión, así como la infusión de opiáceos o antiespásticos para manejo del dolor crónico y de la espasticidad respectivamente.

Entre los requisitos funcionales de las bombas de infusión se incluyen exactitud, precisión, seguridad, sencillez de manejo y mantenimiento, bajo peso, compatibilidad biológica, fácil acceso, vida larga de la fuente de energía y compatibilidad bioquímica de la droga que va a ser administrada (1).

Según fuentes de los fabricantes (Medtronic Ibérica S.A.), en 1998 se implantaron en 7 hospitales de nuestro país 1 bomba al mes para tratamiento de dolor no maligno y en otros 19 se implantaron, entre 1 y 5 bombas/año. Para este uso clínico se registraron durante el año 1999, entre 1 y 5 dispositivos en 26 hospitales, entre 6 y 10 en 11 hospitales y 3 hospitales implantaron más de 10 bombas. Para cuando finalice el año 2000 está previsto que 29 hospitales hayan implantado entre 1 y 5 bombas, 9 hospitales entre 6 y 10 bombas y 5 hospitales más de 10.

Para tratamiento de la espasticidad severa con baclofeno, se implantaron 120 bombas en el año 1.999, estando previsto que para final de este año se habrán implantado 160 dispositivos. Las bombas para infusión continua de baclofeno se implantan actualmente en 50 hospitales de nuestro país, siguiendo la siguiente distribución: 2 hospitales implantan más de 10 unidades/año, 5 hospitales implantan de 5 a 10 y 43 hospitales entre 1 y 5.

Las enfermedades y lesiones asociadas a espasticidad presentan incidencias y prevalencias crecientes. Así, en España se estima que la esclerosis múltiple afecta a unas 30.000 personas, lo cual unido al incremento de lesiones traumáticas medulares con secuelas espásticas generan un importante problema de salud, debido a la larga evolución de estos procesos y a la invalidez que producen, preocupando tanto a clínicos como a gestores su manejo y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Debido al interés y polémica suscitados, en los últimos años se han publicado diversos informes (2,3) y revisiones sistemáticas (4) sobre el manejo del dolor crónico, bombas de infusión implantables (1,5) y administración de baclofeno intratecal por bombas de infusión (6), pero aún hoy sigue en debate su empleo debido a la escasez de estudios controlados que avalen su efectividad clínica y a la abundante literatura existente acerca de su seguridad.

En este informe, a través de una revisión sistemática de la literatura nos centramos en el estudio de la utilidad de las bombas de infusión implantables para el manejo del dolor crónico maligno y no maligno y de la espasticidad severa.

JUSTIFICACIÓN DEL INFORME

Este informe se realiza como parte del “Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudio de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud”, para el desarrollo del Proyecto de Investigación STPY 1080/00 a desarrollar en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

OBJETIVOS

El **objetivo general** de este informe es aportar información útil respecto a la efectividad y seguridad del uso de las bombas implantables para la administración de fármacos en el espacio intratecal comparado con alternativas convencionales.

Para la consecución de este, nos planteamos los siguientes **objetivos específicos**:

- describir los usos clínicos registrados y autorizados en el marco de la legislación vigente;
- sintetizar las pruebas científicas sobre la efectividad y seguridad del uso de las bombas de infusión implantables;
- valorar las posibles repercusiones de la técnica sobre la salud de la población así como sobre el consumo de recursos asistenciales.
- realizar recomendaciones sobre su utilización en nuestro sistema nacional de salud.

METODOLOGÍA

Este informe consta de tres grandes bloques. En el primero aportamos información sobre la legislación vigente y normativas reguladoras de los dispositivos implantables así como sobre los usos clínicos registrados y autorizados de éstos en nuestro país y otros países de la Unión Europea. Para la descripción de éstos, hemos recibido información de distintos Organismos públicos y privados. Así la Subdirección General de Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo) nos ha facilitado la relación de fabricantes que han comunicado a este Ministerio la comercialización de bombas de infusión. La información necesaria para su registro, aportada a través del correspondiente Organismo Notificado nos ha sido facilitada por las casas comerciales. La industria también nos ha aportado los datos de las bombas implantadas en los hospitales de nuestro sistema nacional de salud, expuestos en la introducción. De la base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, consultada a través de internet (<http://www.cof.es/scripts/consejo/bot/...>) hemos obtenido información sobre los usos clínicos de los fármacos utilizados por esta vía de administración. La Agencia Española del Medicamento nos ha facilitado la ficha técnica del baclofeno intratecal. Para esta información también hemos contactado telefónicamente con CADIME¹. La información sobre los dispositivos implantables patentados en nuestro país y otros países de la Unión Europea ha sido facilitada por una búsqueda realizada por la Dirección General de la Oficina Española Patentes y Marcas

En segundo lugar hacemos una descripción técnica de los dispositivos y su sistema de implantación, cuya información ha sido obtenida tanto de artículos específicos (17, 18) como de informes consultados para la revisión de la literatura (1, 3).

Por último y como esqueleto de este informe, realizamos una revisión sistemática de la literatura, cuya metodología es detallada a continuación

Metodología de la revisión sistemática

Para valorar la información existente acerca de la efectividad y seguridad de las bombas de infusión implantables comparada con las alternativas terapéuticas convencionales, realizamos una **revisión sistemática de la literatura** entre los años 1996-2000, ya que hemos partido de la realizada por los informes y revisiones anteriores.

Para la realización de esta revisión sistemática, nuestras **preguntas de investigación** han sido las siguientes

1. ¿es efectiva y segura la administración de morfina u otros opiáceos de forma continua por vía intratecal por medio de bombas de infusión implantables para alivio del dolor crónico maligno y no maligno? ¿mejora la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes? ¿existen otras formas de administración más eficaces y/o seguras?
2. ¿es efectiva y segura la administración de baclofeno de forma continua por vía intratecal por medio de bombas de infusión implantables para mejorar el tono muscular y los espasmos en

¹ Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Programa de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, adscrito a la EASP.

enfermos con síndromes espásticos? ¿mejora la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes? ¿existen otras formas de administración más eficaces y/o seguras?

Estas preguntas se formulan en función de los siguientes elementos:

1. Tipo de participantes

- Pacientes afectados de dolor crónico maligno o no maligno, intratable, bien sea refractario al tratamiento convencional o cuando los efectos adversos derivados de este superan los beneficios.
- Pacientes con espasticidad severa debida a lesión o enfermedad espinal o cerebral.

2. Tipo de intervención

- Implantación de bombas de infusión, para la administración intratecal de medicación usada en el tratamiento del dolor crónico y/o la espasticidad en los pacientes indicados

3. Tipo de resultados

- Efectividad: alivio del dolor, reducción de la espasticidad, mejora de la calidad de vida (aumento de la actividad física, aumento en la autonomía), descenso en el consumo de medicación, descenso en el consumo de recursos asistenciales (número de ingresos hospitalarios, solicitud de asistencia en servicios de urgencias)
- Seguridad:
 - Efectos adversos derivados de la administración intratecal de morfina a corto y largo plazo. Fracaso del tratamiento.
 - Efectos adversos derivados de la administración intratecal de baclofeno a corto y largo plazo. Fracaso del tratamiento.
 - Complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica.
 - Complicaciones técnicas derivadas del dispositivo: por el terminal de aplicación o por la propia bomba de infusión.

4. Tipo de estudios

Para el análisis del alivio del dolor y reducción de la espasticidad, así como su repercusión sobre la calidad de vida sólo valoraremos los ensayos clínicos aleatorizados y que estén diseñados con doble cegamiento. Los resultados objetivos como el consumo de medicación y de recursos asistenciales, así como la seguridad, se analizarán de todos los estudios recuperados que cumplan los criterios de inclusión.

Bases de datos consultadas

La búsqueda de la literatura científica para identificar los estudios más relevantes acerca de las preguntas de investigación planteadas se ha basado en la exploración documental de:

- Consulta vía Internet de los catálogos de publicaciones de las agencias de la red INAHTA: búsqueda con los términos intrathecal/all fields AND therapy/ all fields.
- Búsqueda automatizada en la Cochrane Library 2000, entre los años 1996-2000 con los términos *implantable pumps and pain or espasticity*
- Búsqueda automatizada en MEDLINE para la que se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

- #1 "Infusion-Pumps,-Implantable"/ all subheadings
- #2 (intrathecal and pump) in ti
- #3 #1 or #2
- #4 "Muscle-Spasticity"/ all subheadings
- #5 "Pain"/ all subheadings
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6
- #8 #7 and (TG = "CASE-REPORT")
- #9 #7 not #8
- #10 #9 and (TG = "ANIMAL")
- #11 #9 not #10

- Búsqueda automatizada en EMBASE (Pharmacoeconomics and diseases management) con la siguiente estrategia de búsqueda:

- #1. "infusion-pump"/ all subheadings
- #2. "implantable-port-system"/ all subheadings
- #3. "minipump"/ all subheadings
- #4. #2 or #3
- #5. #1 or #4
- #6. explode "pain"/ all subheadings
- #7. "spasticity"/ all subheadings
- #8. #6 or #7
- #9. #5 and #8
- #10. #9 and (PY > "1996")

- Búsqueda manual. Adicionalmente se revisaron las referencias incluidas en los informes y ensayos recuperados y se incluyeron artículos localizados de forma no sistemática, que cumplieran nuestros criterios de inclusión. Estos artículos se localizaron en la base de datos de la biblioteca de nuestra Agencia.

Criterios utilizados para la selección de artículos

- **Criterios de inclusión.** De los artículos recuperados con nuestra búsqueda, hemos valorado y evaluado los que cumplen los siguientes criterios:
 - Artículos que midan el efecto beneficioso o perjudicial de una intervención, que comprueben eficacia terapéutica.
 - Estudios que comparen la eficacia terapéutica de la intervención con otras alternativas convencionales.
 - Estudios que midan la repercusión de la intervención sobre los recursos asistenciales y sobre el consumo de medicamentos.
 - Estudios que midan seguridad, en los términos descritos en tipo de resultados.
 - Estudios que midan actividad física y autonomía según escalas validadas y aceptadas internacionalmente, antes y después de la intervención o en comparación con otras alternativas terapéuticas.
- **Criterios de exclusión**
 - Artículos de opinión, cartas, editoriales.
 - Estudios en los que sólo se describan las características técnicas de la implantación del dispositivo.
 - Estudios que valoren exclusivamente costes de la intervención.
 - Artículos que valoren la implantación de bombas internas o externas para la administración de heparina, insulina, citostáticos o antibióticos, así como fármacos o drogas no incluidas en el sistema de salud.
 - Estudios descriptivos o no controlados en los que se mida eficacia terapéutica.
 - Informes de un caso que midan cualquiera de los resultados descritos.
 - Estudios de experimentación animal.

Los artículos seleccionados con los criterios anteriormente expuestos han sido evaluados críticamente de acuerdo a listas de comprobación referentes a cada diseño de estudio y clasificados de acuerdo a la probabilidad de sesgos según la clasificación expuesta en el Anexo 1.

Los ensayos clínicos han sido evaluados según una modificación de la escala de Jadad (24) de acuerdo con la baremación expuesta en el Anexo 1. Los artículos con

puntuación obtenida por esta escala entre 0 y 2 los consideramos de pobre calidad metodológica, entre 3 y 5 de calidad moderada y de 6 a 8 de buena calidad.

Las revisiones sistemáticas han sido evaluadas según el control de calidad propuesto por la *Health Technology Assessment* (HTA) (4), expuesta en el Anexo 1.

El nivel de evidencia científica se ha asignado según la clasificación propuesta por la HTA, expuesta en el Anexo I. Los resultados medidos a partir de un nivel de evidencia I ó II, los consideramos que presentan buena evidencia, los que derivan de los niveles III ó IV, moderada evidencia y los que proceden del nivel V, evidencia pobre.

Características Técnicas. Escalas de medidas

El término “bombas de infusión” se usa indistintamente para describir diferentes tipos de dispositivos médicos, incluyendo los catéteres implantables o transcutáneos conectados a bombas de infusión externas, portales de acceso o reservorios, y bombas de infusión implantables (3). En general las bombas externas se usan para administración continua de antibióticos de forma ambulatoria. También están diseñadas para infusión de quimioterapia, analgésicos, formulas de alimentación parenteral, insulina, lípidos, vasopresores, derivados plasmáticos y otras drogas o fluidos biológicos para los que se necesita o aconseja la administración controlada. Los efectos adversos asociados al uso de bombas externas son similares a los de otros sistemas de infusión y administración por catéter como la sobre o infraadministración, infección, flebitis, embolias y extravasación de fluidos (1).

Las bombas de infusión implantables se distinguen de otros dispositivos como los portales de acceso o las bombas pulsátiles por la forma en que se genera el volumen del flujo bien por propulsor de fluorocarbono o a través de una batería (17). Las bombas implantables, programables o no, proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos de fármaco activo al órgano diana o a un compartimento, durante períodos prolongados de tiempo, que variará en función de la estabilidad del medicamento. Las bombas programables tienen tasas de administración ajustables para cada individuo y circunstancia clínica. Se implantan en una bolsa subcutánea, habitualmente por encima de la fascia del recto, en la pared abdominal inferior y se conectan a un catéter que es tunelizado percutáneamente a una vena central o implantado quirúrgicamente al espacio donde se desea liberar el fármaco, arterial (por ejemplo arteria hepática) o espinal, en cuyo caso según que el catéter se introduzca o no al espacio subaracnoideo podremos hablar de infusión intratecal o epidural.

Tipos de sistemas de administración implantables (18)

Tipo de sistema	Descripción	Uso clínico
I	Catéteres percutáneos epidurales o intratecales	Usados en dolor postoperatorio y obstetricia. En el tratamiento oncológico se utiliza para paliar el dolor postoperatorio, como paliativos en enfermos terminales y como ensayo de sistemas permanentes.
II	Catéteres percutáneos epidurales o intratecales con tunelización subcutánea	Usado para administración de opiáceos a largo plazo en pacientes con expectativa de vida muy corta (semanas). Pueden conectarse a una bomba de infusión externa.
III	Catéteres totalmente implantados epidurales o intratecales con portal de inyección subcutáneo	Usados para administración constante de morfina en pacientes con expectativa de vida de varios meses a pocos años, que han obtenido alivio del dolor en ensayos previos con opiáceos intraespinales. Requieren intervención quirúrgica para la colocación y retirada del portal. Pueden conectarse a bomba de infusión externa.
IV	Catéteres totalmente implantados epidurales o intratecales con bombas implantadas activadas manualmente (pulsátiles)	Usados para la administración en bolo de drogas controladas por el paciente, como los opiáceos. Ofrecen máxima flexibilidad para el control por el paciente.
V	Catéteres totalmente implantados epidurales o intratecales con bombas implantadas de infusión continua (como las impulsadas por presión de vapor)	Usados para la administración continua de drogas como opiáceos y quimioterápicos. Indicadas para pacientes con expectativa de vida limitada aunque mayor que los anteriores y ofrecen la posibilidad de administración continua y a demanda. Son más caras que los sistemas I-IV.
VI	Catéteres totalmente implantados epidurales o intratecales con bombas implantadas programables (peristálticas)	Usados para la administración continua de drogas como opiáceos, quimioterápicos y antiespásticos (baclofeno). Tienen la capacidad de ser ajustados los patrones de administración y de utilizarse para la administración en bolos.

Escalas de medidas

Medida del dolor. El dolor es una experiencia personal que ofrece una gran dificultad para ser definido y medido. Incluye tanto la sensación de entrada como cualquier regulación de la misma en el ámbito fisiológico, psicológico o medioambiental (4). No existen parámetros objetivos que lo muestren, por lo que para medirlo hay que confiar en lo que el paciente refiera. Existen situaciones en que su medida es imposible por falta de colaboración del paciente, como es el caso de sujetos inconscientes, niños pequeños, enfermos psiquiátricos o con ansiedad extrema. Por ello esta población debe ser expresamente excluida de los estudios. La herramienta más frecuentemente usada por los estudios de analgesia es la escala visual analógica (VAS), según la cual los pacientes marcan un punto de una línea trazada entre dos extremos, definidos por ejemplo como “no-mejoría del dolor” y “completa mejoría” o bien “ausencia de dolor” y

“dolor insoportable”. El valor se obtiene de la medida, generalmente en milímetros de la distancia entre los dos extremos. La principal ventaja de la VAS es su simpleza y rápida medida, evita imprecisiones y ofrece muchos puntos para elegir.

Existen otras escalas, como la verbal o analógica, donde se describe la magnitud del dolor (ninguno, medio, moderado y severo) que aunque también es simple y fácil de medir (a las categorías verbales se les asigna un valor numérico para su análisis), ofrece menos opciones de elección. Esta debe ser tomada en cuenta como alternativa o complementaria a la VAS (4).

La medida del dolor es una de las más antiguas y mejor estudiadas medidas de resultados subjetivos. Así las distintas escalas del dolor se usan desde hace 40 años. Desde el principio se consideró que el diseño de los estudios contribuía directamente a la validación de los resultados obtenidos. La falta de validez puede aportar información errónea. En general el dolor responde al tratamiento placebo, aunque de forma variable, habiéndose observado mejorías hasta del 100% (4).

Por ello, los estudios de analgesia deben estar aleatorizados y diseñados con cegamiento, para evitar sesgos, de forma que produzcan resultados válidos.

Las medidas más utilizadas para la valoración clínica de los **síndromes de espasticidad** son la escala de Ashworth para el tono muscular y la de frecuencia de espasmos.

Escala modificada de Ashworth (19)

- Grado 0: No hay incremento del tono (normal)
- Grado 1: Ligero incremento del tono, produciéndose un clono cuando se produce la flexión o extensión del miembro afectado
- Grado 2: Moderado incremento del tono, pero el miembro afectado se flexiona con facilidad
- Grado 3: Considerable incremento del tono, con dificultad para el movimiento pasivo
- Grado 4: La parte afectada presenta rigidez en flexión o extensión

Escala de frecuencia de espasmos (20-22)

- Grado 0: Ausencia de espasmos (normal)
- Grado 1: Espasmos moderados inducidos por estimulación
- Grado 2: Espasmos infrecuentes, inferiores a uno por hora
- Grado 3: Frecuencia de espasmos superior a uno por hora
- Grado 4: Frecuencia de espasmos superior a diez por hora

Normativa legal

Los productos implantables, son contemplados como productos invasivos e incluidos en la clasificación de productos sanitarios como clase III. La Ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de abril atribuye a la administración del Estado, en su Artículo 40.5 la reglamentación, autorización y registro u homologación, según proceda, de aquellos productos y artículos sanitarios que al afectar al ser humano puedan suponer un riesgo para la salud de las personas. El Artículo 110 de esta misma ley encomienda a la Administración Sanitaria del Estado valorar la seguridad, eficacia y eficiencia de las tecnologías relevantes para la salud y la asistencia sanitaria. Por otra parte la Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del Medicamento en su Artículo 1.3 declara tener por objeto, entre otros, la regulación de los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos sanitarios.

Entre las distintas clases de productos sanitarios se encuentran los implantables activos, cuyas dos características fundamentales consisten, por una parte en que se destinan a ser introducidos total o parcialmente en el cuerpo humano para permanecer en él implantados, y por otra en que su funcionamiento depende de una forma de energía distinta de la generada por el cuerpo humano. En relación con estos productos, el Consejo de las Comunidades Europeas ha adoptado la Directiva 90/385/CEE de 20 de junio relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos sanitarios implantables activos. La regulación de su aplicación se rige por Real Decreto 414/96 de 1 de marzo, de acuerdo con lo previsto en la Directiva del Consejo 93/42/CEE de 14 de junio relativa a los productos sanitarios, "los cuales deben ofrecer a pacientes usuarios y otras personas un nivel de protección adecuado y satisfacer las prestaciones que les haya asignado el fabricante". La Norma Europea EN 1041 de febrero de 1998 especifica los requisitos aplicables a la información que debe proporcionar el fabricante para las diferentes categorías de productos sanitarios.

Registros

Según una búsqueda realizada por el Departamento de Patentes e Información Tecnológica de la Dirección General de la Oficina Española Patentes y Marcas, existen 57 patentes registradas en nuestro país relativas a bombas de infusión implantables. En la búsqueda realizada sobre las solicitudes de patentes publicadas en uno o más de los 15 países de la Unión Europea, aparecen un total de 204 referencias.

Los productos registrados en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo son los que se relacionan a continuación:

- Bomba de infusión implantable Therex 3000 (Arrow Ibérica S.A.)
- Bomba de infusión Ventak AV (Guidant S.A.)
- Bomba de infusión implantable Infusaid (Howmedica Ibérica S.A.)
- Bomba de infusión implantable Anschutz IP20.1 (Impormed S.L.)
- Bomba de infusión Isomed mod.8472 (Medtronic Ibérica S.A.)
- Bomba de infusión Synchronomed (Medtronic Ibérica S.A.)
- Bomba de infusión Anschutz IP 35.1 (Medtronic Ibérica S.A.)
- Sistema de infusión Synchronomed 8703 (Medtronic Ibérica S.A.)

- Bomba de infusión Anschutz IP20.1 (Medtronic Ibérica S.A.)
- Bomba de infusión implantable Archimedes (Neuromed Hispania S.L.)

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios no realiza una evaluación de estos productos comunicados y de sus aplicaciones, ya que esta labor ha sido realizada por los Organismos Notificados que en cada caso han intervenido en la certificación. En los formularios de comunicación de puesta en el mercado y/o en servicio de productos sanitarios implantables activos se recoge toda la información que el fabricante comunica relativa al producto así como el procedimiento de evaluación de la conformidad aplicados por la Directiva 90/385 CE y organismos notificados que han intervenido. La información aportada por las empresas ha sido la siguiente:

- Bomba de infusión implantable Infusaid (Howmedica Ibérica S.A.). La empresa nos comunica que actualmente no comercializan este tipo de producto
- Bomba de infusión implantable Archimedes (Neuromed Hispania S.L.). La empresa nos comunica que no comercializan este producto desde febrero de 2000
- Bomba de infusión implantable Therex 3000 (Arrow Ibérica S.A.). Comunican su puesta en el mercado como producto sanitario implantable activo con fecha 6 de junio de 1995, en cumplimiento de lo establecido en el artículo 9º del Real Decreto 634/1993. La bomba de flujo constante de 30 ml con capacidad de bolo, es un dispositivo implantable de administración de medicamentos dotado de un catéter de goma de silicona indicado para la administración a largo plazo de medicamentos en varias partes del organismo. La bomba está diseñada para la administración continua de las siguientes infusiones:
 - 2-desoxi-5-fluoridina (FUDR)
 - sulfato de morfina sin conservantes
 - baclofeno para la terapia contra la espasticidad

Esta bomba está específicamente contraindicada en pacientes con infección supuesta o demostrada, bacteriemia, septicemia o peritonitis; historial de reacciones alérgicas u otros signos de intolerancia a dispositivos implantados; problemas emocionales o psiquiátricos y aquellos con constitución corporal insuficiente para aceptar el tamaño físico de la bomba.

Los posibles efectos adversos de la bomba son los riesgos asociados a la implantación de dispositivos como trombosis por catéter, infección, extravasación, rotura y desviación del catéter.

- Medtronic Ibérica S.A. comunica al Ministerio de Sanidad y Consumo por medio de su organismo notificador (TÜV Product Service, Alemania) con fecha 4 de Mayo de 1999, la puesta en el mercado de las bombas de infusión IsoMed® y SynchroMed® para la administración continua de fármacos probados como compatibles. La bomba de infusión programable SynchroMed permite la administración de los fármacos de los que se ha probado la estabilidad y compatibilidad de la bomba (Baclofeno, Dobutamina, Doxorubicina, Fluoridina (FUDR), Cisplatino, Metotrexate,

Fluoruracilo, Bleomicina, Vimblastina, Mitoxantrona, Interferón α , Heparina, Sulfato de morfina, Naloxona, Betanecol, Octreótido, Neostigmina, TRH, Bupicaína, Hidromorfona, Clindamicina, Insulina GH e Insulina Humulina II). Los parámetros programables incluyen entre otros el modo de infusión, dosis del fármaco y frecuencia de infusión, volumen del reservorio y alarmas de baja carga del mismo y de la batería.. La infusión puede realizarse en bolo sencillo o periódico o de forma continua. La vida operativa de la batería oscila entre 8 y 4 años, según la frecuencia de infusión del fármaco. La implantación del dispositivo está contraindicada cuando existan infecciones, cuando la bomba no pueda implantarse a 2,5 cm o menos de la superficie de la piel, y en aquellos pacientes cuya estructura corporal sea insuficiente para admitir el volumen y peso de la bomba.

- La bomba de infusión de flujo constante IsoMed, permite la administración continua de fármacos, en general con las mismas indicaciones que la anterior pero no permite programación.

En España hasta febrero de 1999, la administración intratecal de baclofeno sólo estaba autorizada como droga de uso compasivo. En esta fecha el Ministerio de Sanidad y Consumo aprobó su uso para tratamiento de la espasticidad crónica grave de origen espinal en pacientes:

- que no respondan a antiespásticos por vía oral y/o sean intolerantes a dosis eficaces de estos preparados orales
- que tengan un flujo normal de líquido cefalorraquídeo
- que hayan tenido una respuesta positiva a las dosis de prueba intratecal

Anteriormente había sido autorizado su uso en EEUU (1992), Alemania, Dinamarca, Reino Unido, Francia (1994), Holanda, Suiza (1995) e Italia (1999)

La administración de baclofeno para tratar la espasticidad de origen cerebral está en debate debido a la limitada experiencia clínica existente. Su uso ha sido aprobado en EEUU (1996), Dinamarca (1994), Suiza, Holanda (1995), Francia (1997), Italia y Alemania (1999). En nuestro país esta indicación clínica está pendiente de aprobación

En los EEUU, la cobertura (pública o privada) de bombas implantables, según la *Health Care Financial Administration* (HCFA) (23) se realiza en las siguientes indicaciones clínicas:

1. Administración de 5- Fluoracilo para infusión intra-arterial en el tratamiento del carcinoma hepatocelular primario o el cáncer colorrectal en estadio D de Duke con metástasis limitadas a hígado, en los casos de que el tumor sea irreseccable o el paciente rechace la cirugía. El uso de las bombas para esta indicación fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1988.
2. Administración intratecal de drogas antiespásticas (baclofeno) para tratamiento de la espasticidad severa en pacientes que no responden a terapias médicas menos invasivas, cuando al menos en las últimas seis semanas los tratamientos no invasivos han fallado o se han producido efectos adversos intolerables para el paciente y han respondido favorablemente al ensayo de administración intratecal previo. La FDA

aprobó en 1992 esta indicación en adultos con esclerosis múltiple y lesión espinal que cumplan estos requisitos.

3. Administración intratecal o epidural de opiáceos (morfina) para tratamiento del dolor severo crónico intratable maligno o no maligno en pacientes con expectativa de vida superior a los tres meses, y que no responden a métodos no invasivos como opiáceos sistémicos y cuando un ensayo previo de administración de opiáceos espinales demuestra una adecuada mejoría del dolor, efectos adversos aceptables y la aceptación del paciente. Aprobado por la FDA en 1991

La implantación de la bomba de infusión está específicamente contraindicada en los pacientes con alergia o hipersensibilidad al fármaco, presencia de infección, volumen corpóreo insuficiente para soportar el peso del dispositivo o cuando el paciente porta otro dispositivo que pueda inadvertidamente producir cambios en la prescripción.

Las bombas implantables para la administración de heparina o insulina no tienen cobertura, debido a la inexistencia de evidencia acerca de su seguridad y efectividad (23).

RESULTADOS

Para la elaboración de este informe hemos tomado como punto de partida los siguientes informes y revisiones sistemáticas:

- (1) ECRI. Spinal Infusion of Pain Medication for Chronic Pain from Nonmalignant Conditions. 1999.
- (2) González Andrés VL. Evaluación del uso de las bombas de infusión programables para la administración de fármacos en el espacio intratecal. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 1999
- (3) Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). External and Implantable Infusion Pumps. AHCPR 1994.
- (4) Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Intrathecal baclofeno therapy using an implantable infusion pump. 1997. Health Technology Assessment Unit.
- (5) McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, de C Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic patient control. Health Technol Assessment 1997; 1(6).
- (6) Robert G. Implantable Infusion Devices (IIPs) for long term pain management. Wessex Institute of Public Health, 1996

En el informe de ECRI se realiza una adecuada exposición de la búsqueda sistemática de la literatura y sus resultados, para estudios que incluyen en su intervención la infusión espinal de opiáceos para tratamiento del dolor crónico no maligno, pero la heterogeneidad de pacientes e intervenciones hace difícil valorar el efecto del tratamiento. No incluyen en sus criterios de inclusión requisitos de aleatorización y cegamiento para valorar efectividad, por lo que algunos de los estudios recuperados por ellos, que incluyen nuestra intervención, no son incluidos en nuestro informe.

El informe de González Andrés, realizado por nuestra Agencia se trata de una respuesta corta a una consulta específica, por lo que no realiza revisión sistemática de la literatura. Hemos utilizado algunos informes recuperados para la realización de este.

En el informe realizado por AHCPR, se incluye, junto a las bombas externas y las bombas implantables para infusión de quimioterapia intrahepática, nuestra intervención. Por su exhaustiva presentación y descripción de los procedimientos es utilizado en diversas ocasiones, fundamentalmente en la exposición de los cuadros clínicos y de las características y requerimientos técnicos de los dispositivos.

El informe de la Alberta Heritage Foundation for Medical Research carece de exposición de métodos de búsqueda y selección de artículos, así como de un proceso de evaluación de éstos.

La revisión sistemática de McQuay, et al. aunque no incluye en su intervención el uso de bombas implantables, ha sido usada por su exhaustiva metodología y rigor científico en la evaluación del dolor crónico.

El informe de Robert G. analiza fundamentalmente el coste efectividad de los sistemas de infusión implantables, en la que debido a la ausencia de estudios comparativos sólo incluye series de casos.

- En las bases de MEDLINE y EMBASE, excluidas duplicidades, hemos recuperado un total de 56 referencias con las estrategias citadas. De éstas, 16 han cumplido nuestros criterios de inclusión. Las causas de exclusión más frecuentes han sido el informe de un caso, la infusión intratecal continua por dispositivos diferentes a las bombas implantables y la ausencia de aleatorización y cegamiento para las medidas de resultados especificadas en los criterios de inclusión. Otras causas de exclusión han sido los artículos que sólo realizan descripción técnica de los dispositivos sin medir resultados en salud y la experimentación animal.
- De la búsqueda en el Cochrane Controlled Trials Register, hemos recuperado cinco estudios (20,22,25-27) que cumplen nuestros criterios de inclusión, de los cuales uno de ellos estaba incluido en la búsqueda de MEDLINE (22). Una vez examinados solo este sigue los requisitos de diseño de un ensayo para valorar nuestra intervención, por lo que los restantes son valorados de acuerdo a las listas de comprobación de calidad de series de casos expuestas en el Anexo 1.
- De la búsqueda en INAHTA recuperamos 7 informes, de los que tres cumplían criterios de inclusión: uno sobre el uso de baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad (6), uno sobre las bombas implantables y externas en sus distintas aplicaciones (1) y otro acerca del coste-efectividad de la administración intratecal de morfina. (28).

A continuación exponemos los resultados de los estudios incluidos en la revisión. Su evaluación y diseño se presentan en forma de tablas en el Anexo 2, junto a la presentación de las conclusiones de los informes referidos. Siguiendo nuestras preguntas de investigación, podemos resumir que:

- 1º. Para valorar la efectividad de la infusión intratecal de morfina por medio de bombas de infusión continua no hemos encontrado ningún ensayo clínico. Ningún estudio cumple requisitos para valorar funcionalidad y calidad de vida en los pacientes sometidos a esta terapia.
- 2º. Para valorar la seguridad existente con el uso de estos dispositivos para tratamiento del dolor, hemos recuperado tres revisiones sistemáticas y cinco series de casos.
- 3º. Entre los anteriores estudios sólo uno, una revisión sistemática, presenta resultados comparativos entre nuestra intervención y otras formas de infusión espinal.
- 4º. Para valorar efectividad de la infusión continua de baclofeno intratecal, hemos recuperado un ensayo clínico realizado con doble cegamiento.
- 5º. En la evaluación de la seguridad de la administración intratecal de baclofeno hemos revisado siete series de casos, tres de las cuales presentan una fase previa de estudio controlado y aleatorizado para comprobar la eficacia terapéutica de la infusión intratecal en bolo.

6º. Ningún estudio sobre baclofeno presenta resultados comparativos con otras alternativas terapéuticas

1. Efectividad

1.1 Morfina y derivados

No hemos recuperado ningún ensayo clínico sobre bombas implantables para infusión de morfina o derivados que mida alivio del dolor o mejora de la calidad de vida en enfermos con dolor crónico.

Una revisión (29) analiza la efectividad de la administración espinal de opiáceos a partir de los resultados de 9 estudios (330 pacientes) y obtiene una tasa de alivio del dolor del 88% (53-100%), aunque en esta serie no se cumplen nuestros requisitos de diseño para la valoración de esta medida. En esta revisión se presenta un estudio comparativo de la aplicación de opiáceos y bupicaina intratecales o epidurales por catéter externo o implantado, encontrando en un total de 21 estudios, que la tasa de alivio del dolor fue significativamente menor en los pacientes tratados con opiáceos epidurales (48%) que con intratecales (88%, $p < 0.0001$). Los autores llaman la atención del riesgo de sesgos de la revisión de la literatura debido a que todas las variables procesadas en el estudio no estaban disponibles en los informes originales, la presencia de diferentes tipos de dolor con distinta respuesta al tratamiento, diferentes definiciones de mejoría del dolor y distinta experiencia en el manejo de los procedimientos. Los autores de la revisión observan una posible sobreestimación del número de bombas SynchroMed® por la posibilidad de haber sido añadidos datos de un posterior estudio multicéntrico a los estudios originales.

La repercusión de las bombas implantables sobre el consumo de medicamentos (analgésicos y medicación coadyuvante) es evaluada en tres series de casos sobre morfina intratecal para manejo del dolor crónico no maligno (33-35) con alto riesgo de sesgos y que aportan una evidencia pobre. En la primera encuentran que más del 50% de los pacientes pudieron prescindir de los analgésicos orales, la segunda refiere un caso (de una muestra de 18 pacientes) de abuso de narcóticos orales y en la tercera observan el uso adicional de potentes analgésicos orales en el 20.7% de los pacientes de forma ocasional.

La revisión sistemática de Böhme y Tryba (36) sobre administración espinal de opiáceos refiere dos artículos donde se refleja una pequeña disminución en el consumo de coanalgésicos pero no especifican diseño ni tamaño de la muestra de los trabajos para poder valorar el efecto.

Los autores del informe sobre infusión espinal de analgésicos de ECRI (2), encuentran que debido a que los pacientes difícilmente encontraban una completa mejoría del dolor, los tratamientos debían ser suplementados con medicación oral. En este informe recuperan siete estudios (174 pacientes) donde se aportan resultados de consumo oral de analgésicos como adyuvantes, aunque el consumo total de opiáceos orales descendió de forma importante en la mayoría de los pacientes

El consumo de recursos asistenciales es analizado en dos estudios (28,2) sobre analgesia espinal. El primer estudio, artículo de revisión, realiza un análisis de coste-efectividad de la implantación de bombas para infusión de morfina en pacientes con dolor de espalda no candidatos a tratamiento quirúrgico. Junto a una revisión de la incidencia de efectos adversos y complicaciones (ver seguridad), presenta los resultados de gastos de hospitalizaciones de larga estancia entre 1993 y 1994 en dos estados (EEUU) derivados de implantación de bombas e inserción de catéter espinal, según la Clasificación Internacional de Enfermedades. Los resultados indican que el tratamiento

aparece como costo-efectivo comparado con el tratamiento médico, en pacientes seleccionados, cuando la duración del mismo excede los 12-22 meses. No entramos en detalle de los resultados de costes presentados, por no ser objetivo de este informe. En el segundo, el informe de ECRI, se encuentran tres estudios donde se analiza la demanda de servicios de urgencias de los pacientes con sistemas implantables para administración de analgésicos. Aunque los estudios sugieren que esta demanda desciende, no tienen en cuenta la necesidad de atención continuada y consumo de recursos asistenciales para ajustes de dosis, atención de problemas técnicos y revisiones quirúrgicas que requieren estos pacientes (2), por lo que este indicador no lo consideramos valorable.

1.2 Baclofeno

Para la medida de mejora clínica y de la calidad de vida con la administración intratecal de baclofeno solo un ensayo (22) cumple los requisitos de aleatorización y cegamiento referidos en nuestros criterios de inclusión para valoración de esta medida de resultados. Según la lista de comprobación utilizada este estudio presenta moderada calidad metodológica. El estudio analiza los resultados de las medidas de espasmos y tono muscular (según las escalas referidas en el apartado de definiciones y escalas de medidas), así como calidad de vida y dolor según una escala de 10 puntos autoadministrada por el paciente. El ensayo se realiza en 22 pacientes con lesión espinal o esclerosis múltiple a los que se les implantó una bomba programable Synchro-Med®. Aleatorizaron 12 pacientes para la administración de baclofeno y 10 para la administración de placebo con mantenimiento de la medicación oral. El período de seguimiento del ensayo fue de 13 semanas, al final del cual los autores encontraron un pequeño efecto del tratamiento en la medida de espasmos (0.20, el límite marcado por ellos como significativo), y un gran efecto en las medidas del dolor y del tono muscular. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la medida de la salud relacionada con la calidad de vida. Los autores encontraron diferencias significativas en la actividad física y autonomía en el cuidado del cuerpo en el grupo de tratamiento con baclofeno al año con relación a la basal, pero no alcanzó significación estadística la comparación entre los dos grupos.

Entre los estudios que miden eficacia clínica del tratamiento intratecal con baclofeno, hemos encontrado tres estudios (21,30,32) que realizan previamente al seguimiento longitudinal de los pacientes, una fase de *screening* farmacológico de forma aleatorizada y realizada con doble cegamiento para medir la respuesta al tratamiento con baclofeno frente a placebo. El posterior seguimiento y medida de los resultados se realiza de forma abierta. En el primer estudio esta fase de ensayo se realiza en 9 pacientes de los 66 incluidos en la muestra y en los otros dos en el total de la población incluida (11 en el segundo y 12 en el tercero). En todos los estudios se observa una respuesta favorable a la administración de baclofeno en bolo. Es importante destacar que en uno de estos ensayos (30) se observa una reducción significativa de la espasticidad en respuesta a la inyección del placebo. Estos ensayos miden la eficacia clínica del baclofeno intratecal en bolo pero la efectividad clínica de la bomba de infusión como herramienta para continuar la terapia no es evaluada.

Una serie (21), con moderado- alto riesgo de sesgos, acerca de la administración de baclofeno para tratamiento de la espasticidad de origen espinal realiza un seguimiento longitudinal durante un año tras la implantación de la bomba y compara el número de ingresos y duración de la estancia media hospitalaria de estos pacientes con los del año anterior, observando una reducción de la estancia media hospitalaria de 2,7 días por paciente, e igual número de ingresos. No hubo cambios en la demanda de asistencia de consultas externas.

2. Seguridad

Un total de 13 artículos miden seguridad en los términos incluidos en nuestra medida de resultados. De estos, 10 son estudios longitudinales retrospectivos o prospectivos sobre la implantación de bombas para infusión de morfina (33-35,37,39) o de baclofeno (21, 25, 27, 32,38) y tres son revisiones de la literatura sobre administración de morfina (28,29,36). Las dos primeras, de los años 1997 y 1998 respectivamente presentan una moderada calidad metodológica según la lista de comprobación utilizada, y sus resultados son válidos para este informe. La tercera, Böhme et al, 1998, presenta una buena calidad. Los resultados encontrados sobre efectos adversos, son incluidos en nuestros resultados.

En la valoración de efectos adversos derivados del uso del medicamento es importante considerar que este escalón terapéutico se utiliza cuando estos han llegado a un umbral no tolerado por el paciente. Se considera que la administración directa al espacio intratecal descende la incidencia de estos efectos debido al descenso de sus niveles plasmáticos (2).

Por la forma en que las complicaciones derivadas del uso de la bomba son expuestas en los estudios, es muy difícil agrupar los resultados.

2.1 Efectos adversos derivados de la administración intratecal de morfina :

Dos series de casos (34,39) incluyen en sus resultados medidas de tolerancia. En la primera con 120 casos pero con alta probabilidad de sesgos se encuentra un 25.8% de fracaso del tratamiento y un 4.3% de desarrollo de tolerancia intratable tras un periodo de 4 a 6 meses; diez pacientes (35.7%) requirieron un incremento de dosis mayor de 6 mg/día tras un año de seguimiento (rango: 0.3-12 mg/día). En la segunda serie los autores encuentran tres casos (27%) de pérdida de eficacia del tratamiento debido al desarrollo de tolerancia.

El informe de ECRI llama la atención sobre la posibilidad de confundir fracasos terapéuticos debidos a problemas técnicos con la necesidad de incremento de las dosis por desarrollo de tolerancia. En 4 de los estudios incluidos en este informe encuentran que la mayoría de los incrementos de dosis se requieren en las primeras semanas o meses de tratamiento, y un estudio comunica un escalonamiento progresivo durante todo el tratamiento. Los métodos de manejo de la tolerancia no son expuestos en todos los casos, algunos aconsejan (34) el uso de una "droga de descanso", cambiando el analgésico durante cuatro semanas, a partir de las cuales se puede volver a usar la morfina a dosis menores. En la revisión de Dahm et al (29), que ofrece una exhaustiva y clara presentación de resultados, aunque con una elevada probabilidad de sesgos como el mismo autor expone, se encuentra una mayor incidencia de fracaso terapéutico con la

administración de opiáceos con catéteres epidurales externos (24/47, 51%) que con los intratecales implantados (36/338, 11%), $p < 0.0001$. Así mismo estas tasas son mayores con la administración de opioides epidurales (53/116, 46%) que con los intratecales (33/325, 10%; $p < 0.0001$).

En los estudios descriptivos acerca de la administración de morfina, los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos 25-27%, prurito 13-18%, retención urinaria y edemas (incidencias variables). En algunos casos se observan incidencias de hasta el 58%. Estos efectos derivan del uso del fármaco y no presentan incidencias comparativas con otras vías de administración. En la revisión sistemática de Böhme et al. (36) se encuentran en los resultados de 9 artículos y 321 pacientes, las siguientes incidencias de estos efectos: náuseas y vómitos 29%, trastornos de la micción 27%, estreñimiento 16.5 % y prurito 12%. Hemos recuperado otra revisión sobre administración de morfina intratecal (40) que no exponemos por su pobre calidad metodológica y la confusa presentación de resultados.

2.2 Efectos adversos derivados de la administración intratecal de baclofeno

Cinco series de casos aportan resultados de efectos adversos con el uso del baclofeno intratecal (21,25,27,30,38). En general las series son de muestras pequeñas y moderado riesgo de sesgos. En la serie de Azouvi (27) con 18 casos encuentran una incidencia del 11% de efectos adversos por sobredosis de baclofeno, como somnolencia, hipotonía muscular que en un caso requirió ventilación mecánica. La serie de Denys (25) presenta 9 casos de hombres sin disfunción sexual previa, a los que se les evalúa la alteración de la función sexual durante el tratamiento con baclofeno. Los autores comunican una incidencia de hasta el 89% de alteraciones de la erección y del 22% de desaparición de la eyaculación, aunque estos efectos fueron reversibles. La serie de Van Schaeybroeck (30) también con muy baja muestra (8 casos) aunque con mejor diseño, encuentra tras la administración controlada en bolo de baclofeno un periodo de somnolencia de 12 horas en un paciente. En la serie de Ordia et al (21) identifican un caso de desarrollo de tolerancia en un paciente con esclerosis múltiple, 21 meses después de la implantación de la bomba. Por último Vadokas (38) con una muestra mayor, aunque con elevado riesgo de sesgos encuentra que en tres pacientes (4.3%) la bomba tuvo que ser retirada debido a los efectos adversos.

El único ensayo controlado que hemos recuperado sobre la administración intratecal de baclofeno no valora efectos adversos ni complicaciones derivadas del uso del fármaco ni del dispositivo.

2.3 Complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica

Dos revisiones sobre infusión intratecal de opiáceos incluyen la valoración de este resultado. En la revisión de Lissovoy et al (28) entre 235 pacientes (de cuatro estudios) encontraron un 37% de eventos como complicaciones postquirúrgicas menores (hematoma subcutáneo y cefalea por el descenso de presión del fluido espinal). Las complicaciones mayores (infección alrededor del recorrido del catéter o de la bolsa que requieren extracción y reimplantación) sólo se analizan en un estudio (37 sujetos), encontrando una tasa anual de 2,7% (un evento). La revisión de Dahm et al (29) incluye la valoración de complicaciones derivadas de la punción dural y encuentra una tasa superior de lesión de la raíz nerviosa o médula espinal (2/31, 7% vs 0/90) y de higroma del LCR (1/16, 6% vs 0/90) en el grupo con catéter implantado y bomba Synchronomed® que en el

portador de catéter externo. En la citada revisión, refieren una tasa de seroma de la bolsa de la bomba, relacionada con la implantación de alrededor del 9% (6/65) en pacientes con bombas intratecales Synchromed®. Esta complicación no se encontró en portadores de dispositivos conectados a catéteres epidurales. En la serie de Ordia et al. (21), sobre infusión de baclofeno, hubo que retirar la bomba por infección de la bolsa o erosión de la piel en el 3% de los casos y se observó un caso de pérdida de LCR. En el estudio de Valentino et al (33) describen que en el 33.3% de los casos se produjeron complicaciones derivadas de la implantación a lo largo del primer año. Estas incluyen infección o dehiscencia de la bolsa y pérdida de LCR. En la serie sobre infusión de baclofeno de Becker et al (26) encontraron un caso (5.5%) de infección de la bolsa de la bomba.

En ningún estudio se comunican infecciones meningéas.

2.4 Complicaciones técnicas

Respecto a las complicaciones derivadas del sistema de administración, las incidencias observadas oscilan entre el 12- 13% hasta el 50%, que obligaron al reemplazo del sistema o a reintervención. En la revisión de Dahm et al (29), se observa que en las tasas de complicaciones relacionadas con el catéter fueron superiores en el grupo de tratamiento epidural que en el intratecal: desprendimiento del catéter (13/126, 10% vs 6/150, 4%; $p < 0.05$), pérdidas (5/51, 10% vs 1/116, 1%; $p < 0.0001$). Las complicaciones de la bomba que obligaron a un recambio del sistema se recogen de dos estudios y se encuentran en el 7 y 22%. La extracción de la bomba se realizó en el 11- 13% de los casos.

La revisión de Lissovoy et al. (28) entre 235 pacientes encontraron una tasa anual de complicaciones a largo plazo (oclusión o desplazamiento del catéter que requieren reparación quirúrgica) de 7,2%. La decisión de interrumpir la terapia se produjo en el 3.1% de los casos. En la revisión sistemática de Böhme et al. (36) las complicaciones derivadas de la implantación del sistema, no son valorables debido al uso de sistemas de administración mixtos y la infusión de otros fármacos no incluidos en esta revisión.

En la serie de Paice et al. (37) entre 426 pacientes describen un 21.6% de complicaciones derivadas del sistema de administración y en la de Winkel Müller et al. (34) obtienen que en el 13.3% de los casos la bomba tuvo que ser reemplazada por complicaciones del sistema. Las series de Becker et al. (26), Van Schaeybroeck et al. (30) y Meythaler et al. (32) encontraron desplazamiento del catéter en un caso (de una muestra de 18, 11 y 12 pacientes respectivamente).

El estudio de Ordia et al. (21) encuentra en el 22.7% de los casos de una serie de 66 pacientes problemas relacionados con el catéter de implantación y en el de Vadokas (39) el 12.8% fueron reintervenidos por complicaciones del sistema.

En el informe sobre infusión de analgésicos de ECRI (2) encuentran que cinco estudios aportan información completa relevante sobre las complicaciones y en éstos el 36% (51/142) de los pacientes presentaron complicaciones derivadas del sistema o intervención y de estos 41, precisaron cirugía.

DISCUSIÓN

Las patologías crónicas susceptibles de manejo con el uso de bombas de infusión son procesos invalidantes, a veces de muy larga evolución como es el caso de la esclerosis múltiple, que interfieren con el desarrollo de las actividades de la vida diaria y la autonomía del paciente. El objetivo general de este informe de aportar información útil respecto a la efectividad y seguridad de esta técnica comparándola con otras alternativas terapéuticas no ha podido ser cumplido, debido a la carencia de información en los estudios disponibles. En general los estudios comparativos lo hacen frente al uso de placebos. Siguiendo a Robert (3) muchos de los estudios no aportan suficientes datos sobre el estado de la enfermedad o la progresión de la misma durante el estudio, así mismo hay escasa información sobre los pacientes que interrumpen la terapia.

Las bombas de infusión para poder ser consideradas herramientas terapéuticas útiles deben demostrar su capacidad para mantener el punto de infusión en la diana definida y para bombear puntualmente la medicación, producir un descenso de la hospitalización y aumentar la calidad de vida de los pacientes. Así mismo deben demostrar seguridad de la técnica tanto en relación con el terminal de aplicación como con el funcionamiento de la propia bomba.

En este sentido consideramos de interés establecer una separación entre el dispositivo como tal en los términos anteriormente referidos, y el binomio bomba-fármaco en cuyo caso habrá que estudiar la consecución de los anteriores objetivos en función de los fines terapéuticos a corto y largo plazo.

Respecto a los síndromes espásticos consideramos de interés destacar la importancia de diferenciar la espasticidad de miembros inferiores y superiores, debido a sus diferentes funciones en las actividades de la vida diaria y a sus distintas repercusiones en las escalas de medición de éstas. Hay que valorar muy cuidadosamente la mejoría funcional, como la capacidad de transferencia, que se consigue con la reducción de la espasticidad de los miembros inferiores, ya que a veces aquella puede llegar a estar disminuida al convertir un miembro espástico que sirve de apoyo en el proceso de transferencia, en un miembro flácido sin funcionalidad. Un ensayo sobre tratamiento de la espasticidad de origen espinal con baclofeno intratecal (22) ha cumplido los requisitos de aleatorización y cegamiento para la medida de este resultado. Consideramos de interés resaltar que debido a que en el ensayo se mezclan dos entidades clínicas distintas, como son la lesión medular y la esclerosis múltiple en las que la espasticidad tiene distintas características para su manejo terapéutico, los resultados se deberían haber presentado por subgrupos, y no sólo de forma agregada. Estos resultados muestran una mejora del dolor y de la espasticidad, según la escala de Ashworth. Sin embargo no encuentran cambios en la calidad de vida en el período del ensayo, aunque se observa una tendencia a la mejoría en un posterior seguimiento longitudinal.

En las enfermedades crónicas invalidantes, junto a la mejora del dolor existen otros objetivos terapéuticos, como la mejora funcional, la socialización o la reincorporación al trabajo que son importantes valorar. No hemos encontrado estudios que comprueben mejora de estos resultados.

En el estudio de las bombas para administración de morfina no hemos encontrado artículos que cumplieran nuestros requisitos de diseño para la medida del dolor. La administración intratecal de morfina es comparada con la administración epidural en un artículo de revisión (29), pero no expone el diseño de los artículos incluidos para poder valorar la eficacia del tratamiento.

Según información de los fabricantes la vida operativa de la batería de las bombas de infusión oscila entre 8 y 4 años, dependiendo de la frecuencia de infusión del fármaco. Para poder valorar la efectividad clínica del dispositivo a largo plazo se necesitan estudios que realicen un seguimiento del dispositivo hasta la necesidad de recambio del sistema.

CONCLUSIONES

- 1) El uso clínico de la morfina intratecal para tratamiento de ciertos tipos de dolor, fue aprobado por la FDA en 1991 y posteriormente generalizado. La administración intratecal de baclofeno para tratamiento de la espasticidad crónica grave de origen espinal, está autorizada en nuestro país desde febrero de 1999. Su uso para tratar la espasticidad de origen cerebral está en debate debido a la limitada experiencia clínica existente.

- 2) De la revisión de la literatura realizada sobre bombas de infusión implantables para administración intratecal de **morfina** u otros opiáceos en el tratamiento del dolor crónico maligno o no maligno, podemos concluir que:
 - 2.1 No existe evidencia de suficiente calidad científica sobre la efectividad (en términos de alivio del dolor o mejora de la calidad de vida) de la intervención. Los estudios disponibles son series de casos que, en general muestran efectos positivos.

 - 2.2 Los estudios revisados aportan una evidencia pobre sobre la reducción del consumo de medicación oral. En estos se refleja un descenso en el consumo de opiáceos pero no se encuentra disminución de otros analgésicos orales como medicación coadyuvante.

 - 2.3 Existe escasa evidencia científica sobre el impacto en indicadores asistenciales. Dos revisiones abordan este tema: en una se muestra un descenso de las estancias hospitalarias y en otra una reducción de la demanda en servicios de urgencias. Los estudios no aportan datos sobre reducción global de consumo de recursos incluyendo necesidad de atención continuada, ajustes de dosis, atención de problemas técnicos o revisiones quirúrgicas.

 - 2.4 Según los datos disponibles se observa fracaso terapéutico entre el 11 y el 25% de los casos valorados. Este es inferior al registrado con la administración intratecal por catéter externo ó con la administración epidural.

Los datos sobre tolerancia son insuficientes y en algunos casos se solapan con los de fracaso terapéutico.

 - 2.5 Los estudios revisados aportan una moderada evidencia de que los efectos adversos más frecuentes con la administración intratecal continua de morfina son náuseas y vómitos 25-29%, prurito 12-18%, trastornos de la micción 27%, estreñimiento 16% y edemas (incidencias variables). En algunos estudios se observan incidencias globales de efectos adversos en el 58% de los pacientes. Estos efectos derivan del uso del fármaco y no se han localizado datos comparativos con otras vías de administración.

- 3) De la revisión de la literatura realizada sobre administración intratecal de **baclofeno** con bombas de infusión implantables para tratamiento de la espasticidad severa, podemos concluir que:
- 3.1 Un sólo ensayo, con una pequeña muestra y calidad metodológica moderada, encuentra un importante efecto a corto plazo sobre la reducción del tono muscular en pacientes con espasticidad de origen espinal.
 - 3.2 La administración *en bolo* de baclofeno intratecal reduce la espasticidad en pacientes muy seleccionados, en las primeras 4-6 horas tras la infusión.
 - 3.3 De los estudios recuperados y analizados no podemos deducir que la reducción del tono muscular mejore la funcionalidad del paciente ni su calidad de vida. La evidencia es insuficiente sobre la mejora de la frecuencia de espasmos.
 - 3.4 No hay evidencia científica sobre la reducción del tono muscular a largo plazo. Ningún estudio recuperado valora la eficacia del sistema de infusión durante el periodo de tiempo considerado hasta la necesidad de recambio del sistema.
 - 3.5 Los estudios no aportan datos sobre la repercusión en el consumo de medicación oral en enfermos con este tratamiento y los datos son insuficientes para la valoración de su repercusión sobre los recursos asistenciales.
 - 3.6 Hay una evidencia pobre sobre el desarrollo de tolerancia con la administración intratecal de baclofeno. No hay estudios comparativos con la administración del fármaco por otras vías.
 - 3.7 Los estudios no aportan datos acerca del fracaso terapéutico encontrado.
 - 3.8 La evidencia encontrada sobre efectos adversos es pobre y los resultados son muy variables. Estos datos son solo recuperados de estudios descriptivos que los refieren en el 5- 11%, ya sea por sobredosis como la somnolencia o la hipotonía muscular o derivados del fármaco como la disfunción sexual.
- 4) Existe una evidencia moderada, con tasas muy variables (entre un 5-9% y 37%), sobre la presencia de complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica. Éstas incluyen infección, dehiscencia y seroma de la bolsa, complicaciones derivadas de la punción dural (hematoma subcutáneo, cefalea) y otras relacionadas con la intervención (lesión de la raíz nerviosa, higroma del LCR). Estas complicaciones no se observan en portadores de catéter externo. En ningún caso se han comunicado infecciones meníngeas.

- 5) La evidencia sobre complicaciones técnicas del dispositivo procede igualmente de estudios descriptivos. En el 20-30% se encuentran complicaciones menores derivadas de la intervención. Las complicaciones que obligan a extraer o reemplazar el dispositivo se observan en un 3-7% de los casos en las revisiones recuperadas y sobre un 13% en las series revisadas.

RECOMENDACIONES

- La indicación de bombas implantables debe basarse en los siguientes criterios :
 - Descartar previamente otras causas reversibles del dolor o espasticidad mediante un conjunto de pruebas protocolizado.
 - Fracaso terapéutico constatable en cada uno de los pasos previos en el tratamiento escalonado.
 - Respuesta clínica aceptable en la prueba farmacológica previa por vía intratecal
 - Supervivencia esperada mayor de 3 meses y ausencia de trastornos conductuales o físicos que puedan interferir con el funcionamiento del dispositivo o con la evaluación del dolor.
- ◆ La administración intratecal de baclofeno con bombas de infusión implantables podría indicarse en casos muy seleccionados de espasticidad grave de origen espinal, cuando se cumplan los requisitos anteriormente indicados.
- ◆ Teniendo en cuenta los riesgos que comporta la implantación de los dispositivos y el elevado coste, no resulta recomendable actualmente su utilización sistemática para tratamiento del dolor de causa no maligna.
- Dado el escaso nivel de evidencias disponibles, debería promoverse la realización de estudios controlados con diseño adecuado que aborden las principales áreas detectadas de incertidumbre y lagunas en el conocimiento, como:
 - Medidas de resultados en mejora funcional y calidad de vida de los pacientes en tratamiento continuo con bombas de infusión implantables.
 - En dolores de causa no maligna, ensayos controlados para valorar efectividad clínica y seguridad con relación a otras alternativas terapéuticas.
 - Estudios de coste-efectividad.
- Estos estudios pueden ser promovidos desde las agencias públicas de financiación de investigación sanitaria, con la posible colaboración con las empresas fabricantes, tratando de conseguir la mayor transparencia posible y evitando posibles conflictos de interés. En este sentido, sería importante que se incluyan en estos estudios a los pacientes que van a ser sometidos a esta terapia en los centros públicos.

ANEXO 1. METODOLOGÍA

FICHA PARA EVALUACIÓN DE ARTÍCULOS.

REF:

REVISOR:

AUTOR:

REVISTA-AÑO:

TIPO DE ARTÍCULO:

Tipo de estudio	Interrogantes	Si, No, No consta
Series de casos	<p><u>VALIDEZ</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Los casos son representativos de la población? 2. ¿Fueron incluidos en el estudio todos los casos? 3. ¿Se hizo explícito el motivo de no inclusión? 4. ¿Se utilizan las mismas escalas de medida para todos los individuos de estudio? 5. ¿A todos los individuos se les miden las mismas variables? 6. ¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos? <p><u>RESULTADOS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 7. ¿Se exponen los resultados con medidas descriptivas? 8. ¿Los resultados son explicados con medidas de asociación? <p><u>APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 9. ¿Pueden aplicarse los resultados a la práctica? 10. ¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes? 	

Tabla para valoración de la calidad de los estudios (42)

Bajo riesgo de sesgos	A	Todos o la mayoría de los criterios de la lista de comprobación son cumplidos. Si algún ítem no se cumple, queda reflejado en las conclusiones
Bajo - moderado riesgo de sesgos	B1	Algunos de los criterios de evaluación son cumplidos. Los que no se cumplen se reflejan en las conclusiones.
Moderado - alto riesgo de sesgos	B2	Algunos de los criterios de evaluación no son cumplidos. En las conclusiones se dan recomendaciones sin tener en cuenta los ítems no cumplidos.
Alto riesgo de sesgos	C	La mayoría o todos los criterios de evaluación no son cumplidos. Llegándose a unas recomendaciones finales sin tenerlos en cuenta

Los ensayos clínicos han sido evaluados según una modificación de la escala de Jadad (24) de acuerdo con la siguiente baremación:

ESCALA PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
1. ¿Se incluyó una descripción clara de los criterios de inclusión y de exclusión? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. ¿Se describía como estudio aleatorizado? <input type="checkbox"/> Sí, se describe y es adecuado <input type="checkbox"/> Solamente se afirma <input type="checkbox"/> No
3. ¿Se describía el método usado para evaluar los efectos adversos? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. ¿Se describió el estudio como doble ciego? <input type="checkbox"/> Sí, se describe y es adecuado <input type="checkbox"/> Solamente se afirma <input type="checkbox"/> No
5. ¿Hay una descripción de los abandonos y exclusiones? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6. ¿Se describen los métodos de análisis estadístico? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Puntuación:

No = 0

Si, o solamente se afirma = 1

Si, se describe y es adecuado = 2

Puntuación máxima = 8

PUNTUACIÓN OBTENIDA:**Control de calidad de las revisiones sistemáticas (HTA) (4)**

La evaluación de las revisiones sistemáticas la hemos realizado según las recomendaciones de la *Health Technology Assessment* según la cual para cumplir unos requisitos de calidad deben poderse responder las siguientes preguntas:

- ¿Están las preguntas y métodos claramente establecidos?
- ¿Son exhaustivos los métodos de búsqueda utilizados para buscar artículos relevantes
- ¿Están explícitos los métodos usados para determinar qué artículos incluir en la revisión?
- ¿Se evalúa la calidad metodológica de los artículos primarios?
- ¿Es la selección y evaluación de los artículos primarios reproducible y libre de sesgos?
- ¿Están claramente expuestas las diferencias entre los estudios?
- ¿Están los resultados de los estudios primarios combinados adecuadamente?
- ¿Están las conclusiones de los revisores avaladas por los resultados presentados?

Niveles de evidencia asignados según el tipo de estudio(HTA) (4)

Grading of efficacy evidence by study architecture

I Strong evidence from at least one systematic review of multiple well-designed RCTs

II Strong evidence from at least one properly designed RCT of appropriate size

III Evidence from well designed trials without randomisation, single group pre-post, cohort, time series or matched case-controlled studies

IV Evidence from well-designed non-experimental studies from more than one centre or research group

V Opinions of respected authorities, based on clinical evidence, descriptive studies or reports of expert committees.

ANEXO 2. TABLAS

1) Artículos incluidos en la revisión sobre implantación de bombas para infusión intratecal de morfina y opiáceos

Autor	diseño	intervención	Resultados valorados	evaluación
Angel et al. (39)	serie de casos n= 11 seguimiento: 3 años	administración de opiáceos en dolor crónico no maligno	-Efectos adversos: nauseas (27%), prurito (18%) y retención urinaria que obligó a interrumpir el tratamiento (sin especificar) No reportan complicaciones técnicas	Probabilidad de sesgos: C
Böhme et al. (36)	Revisión sistemática nº artículos incluidos: 33 nº de bombas analizadas: 532	administración espinal de opiáceos para tratamiento del dolor maligno y no maligno	-Efectos colaterales (9 artículos, 321 pacientes) los más frecuentes: nauseas y vómitos 29%, trastornos de la micción 27%, estreñimiento 16.5 % y prurito 12% -Complicaciones derivadas de la implantación del sistema, no valorables debido al uso de sistemas mixtos y otras indicaciones	Buena calidad metodológica
de Lissovo y et al. (28)	Artículo de revisión nº de artículos incluidos: 3 nº de pacientes: 235	Medida de efectos adversos tras la administración de morfina intratecal para dolor de espalda no candidato a tratamiento quirúrgico	-Los resultados indican que el tratamiento aparece como costo-efectivo comparado con el tratamiento médico, en pacientes seleccionados cuando la duración del mismo excede los 12-22 meses -Complicaciones postquirúrgicas menores: 37% eventos observados -Complicaciones mayores a largo plazo: 7.2% (tasa anual) -Decisión de interrumpir la terapia: 3.1%	Calidad metodológica moderada

Dahm et al. (29)	Revisión Artículos incluidos: 9 nº de pacientes: 330	Estudio comparativo de diversos sistemas de administración epidural / intratecal de opiáceos solos y asociados a bupivacaina.	Presentamos los resultados de la administración con bomba SychroMed con flujo regulable electrónicamente -Complicaciones : fracaso terapéutico: 0- 47% desplazamiento del sistema: 11- 13% reemplazo del sistema: 7-22% complicaciones relacionadas con el catéter o filtro,7-44%; ,derivadas de la punción dural, 7-20%; relacionadas con la implantación / inserción, 5-20%; relacionadas con la bomba,7-44%) . No se presentan casos de infección ni mortalidad	Calidad metodológica moderada
Paice et al. (37) 1996	estudio prospectivo multicentrico n= 429 seguimiento 14.6± 0.57 meses	administración intratecal de opiáceos para tratamiento de dolor maligno y no maligno	-Efectos adversos: náuseas y vómitos: 25.2%, prurito: 13.3%, edema: 11.7%, diaforesis 7.2%, somnolencia 7.2%, aumento de peso 5.4%, disminución de la libido 4.9% -complicaciones derivadas del sistema de administración:, 21.6%	Probabilidad de sesgos: C
Valentino et al. (33)	Serie de casos n=12 Seguimiento: 1 año	Administración de morfina intratecal para tratamiento del dolor no maligno	-El 58.3% de los pacientes presentaron algún efecto adverso durante el test, el 83.3% en el postoperatorio y el 33.3% en el seguimiento al año. Los más frecuentes fueron náuseas y vómitos , prurito y retención urinaria. -Complicaciones de la implantación: 33.3% en el año. Estas incluyen infección o dehiscencia de la bolsa y pérdida de LCR	Probabilidad de sesgos: B2
Winkel müller et al. (34)	Serie de casos n= 120 Seguimiento: 3.4± 1.3 años	Administración intratecal de opiáceos para dolor crónico no maligno	-no se observó dependencia psicológica en ningún caso -efectos adversos: estreñimiento, alteraciones de la micción, náuseas vómitos y prurito así como pérdida de la libido y amenorrea. No especifican incidencia. Se observaron estados de ansiedad y edemas que obligaron a cambiar la medicación. -complicaciones del sistema: en el 13.3% la bomba tuvo	Probabilidad de sesgos: C

			que ser reemplazada por complicaciones	
Yoshida et al. (35)	Serie de casos n=16 Seguimiento: 2 años	Administración intratecal de morfina para dolor crónico no maligno	En el 50% de los pacientes hubo que retirar la bomba por complicaciones o ineficacia Sólo 4 pacientes no presentaron ninguna complicación	Probabilidad de sesgos: C

2) Artículos incluidos en la revisión sobre la implantación de bombas para infusión intratecal de baclofeno

Autor	Diseño	intervención	resultados	evaluación
Azouvi et al. (27)	Serie de casos n= 18 Seguimiento 37.4 meses	administración de baclofeno intratecal para control de la espasticidad severa de origen espinal	incidencia de efectos adversos: 2/18 por sobredosis de baclofeno: somnolencia e hipotonía muscular, que requirió ventilación mecánica en un caso. infección subcutánea en un caso que se resolvió con cuidados locales. No infección meningea ni sistémica.	Probabilidad de sesgos: B1
Becker et al.(26)	Serie de casos n= 18 Seguimiento: 13- 54 meses	administración de baclofeno intratecal para control de la espasticidad severa traumática o hipóxica	Efectos adversos: 1/18 crisis epiléptica con la administración del primer bolo de baclofeno Complicaciones derivadas del procedimiento: 1/18 infección de la bolsa, 1/18 desplazamiento del catéter, tras su reposición no hubo complicaciones	Probabilidad de sesgos: B2
Denys et al.(25)	Serie de casos n=9 Seguimiento 44.4 meses	Administración de baclofeno para tratamiento de la espasticidad debida a lesión medular o esclerosis múltiple. Medida de sus efectos sobre la función sexual.	Alteración de la erección en 89% y desaparición de la eyaculación en 22%. Estos efectos fueron reversibles	Probabilidad de sesgos: B2
Meythaler et al.(32)	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego para el test farmacológico inicial. Posterior estudio descriptivo de implantación de bombas. n= 12 Seguimiento: 3 meses	Administración de baclofeno intratecal frente a placebo para tratamiento de la espasticidad por lesión cerebral adquirida	-Todos los pacientes respondieron positivamente al test farmacológico -Sólo se observaron complicaciones menores, como atelectasias postquirúrgicas y desplazamiento del catéter en un caso	Probabilidad de sesgos: B1

Middle et al.(22)	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 22 pacientes con lesión espinal o EM durante 13 semanas. Posterior seguimiento longitudinal 52 semanas.</p> <p>Medida de resultados: eficacia clínica (escalas de Ashworth y de espasmos) y calidad de vida (<i>sickness impact profile</i>, SIP y <i>Hopkins symptom checklist</i>, HSCL)</p>	Administración de baclofeno intratecal frente a placebo para tratamiento de la espasticidad espinal (por lesión medular o esclerosis múltiple)	<p>-salud relacionada con calidad de vida: sin diferencias significativas entre los grupos</p> <p>-las escalas de Ashworth y de dolor mostraron una gran magnitud de la diferencia a los tres meses respecto a la basal</p> <p>-la escala de espasmos presentó una ligera diferencia</p> <p>-dentro del mismo grupo de tratamiento el análisis de los resultados mostró una tendencia a la mejoría en los distintos tiempos</p>	Calidad metodológica moderada
Ordia et al. (21)	<p>Ensayo controlado aleatorizado doble ciego en 9 pacientes (de 66) para el test inicial. Posterior estudio descriptivo de implantación de bombas.</p>	Administración de baclofeno intratecal para tratamiento de la espasticidad espinal frente a placebo	<p>-todos los pacientes respondieron positivamente a la prueba inicial en la escala de espasmos y de Ashworth. No resultados independientes del ensayo controlado.</p> <p>-Reducción de la estancia media hospitalaria pero no afectó a la demanda de asistencia</p> <p>-Efectos adversos: tolerancia farmacológica en un caso</p> <p>Empeoramiento de estreñimiento preexistente, 9.9%;</p> <p>-Complicaciones del sistema: problemas relacionados con el catéter de implantación, 22.7%; en 3% hubo que retirar la bomba por infección de la bolsa o erosión de la piel; un caso de pérdida de LCR.</p> <p>- Dos pacientes murieron por causas ajenas a la intervención</p>	Probabilidad de sesgos: B2
Vadokas (38)	<p>Serie de casos n= 70</p> <p>Seguimiento: 5 años</p>	Administración intratecal de baclofeno para espasticidad por lesión medular o espinal	<p>-el 4.2% presentó efectos adversos que obligó a interrumpir el tratamiento</p> <p>-el 74.2% no presentó complicaciones</p> <p>-el 12.8% fueron reintervenidos por complicaciones del sistema</p>	Probabilidad de sesgos: C

Van Schae y broeck 30)	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego en 11 pacientes para el screening farmacológico inicial (medida a las 2, 4 y 6 horas tras la administración en bolo) Posterior seguimiento a 6 pacientes durante dos años	Administración de baclofeno intratecal para tratamiento de la espasticidad de origen cerebral, frente a placebo	- los resultados positivos de la escala de Aschworth fueron dosis dependiente de la inyección en bolo de baclofeno. Mejor efecto en miembros inferiores que en superiores. Hubo una significativa reducción de la espasticidad en respuesta al placebo. La medida del tono resultó más favorable para la inyección en bolo que para la administración continua. -Efectos adversos: un paciente con somnolencia tras la administración en bolo - complicaciones mecánicas: un desplazamiento del catéter	Probabilidad de sesgos: A

• **Informes**

Autor	Conclusiones
ECRI (2)	-La infusión espinal es un método útil para el manejo del dolor crónico severo que no ha respondido a tratamientos más conservadores. Entre los tratamientos más invasivos se incluyen el bloqueo nervioso, la estimulación transcutánea (TENS) y la electroestimulación medular. Cuando todos estos tratamientos han fracasado, el paciente es candidato a la infusión espinal. -En muchos pacientes se observa reducción del dolor y una ligera mejoría en el desarrollo de las actividades de la vida diaria, descendiendo el consumo de analgésicos y probablemente de otros recursos como la demanda de asistencia a servicios de urgencia hospitalarios. Aunque la repercusión de estos cambios sobre la calidad de vida es poco clara, la mayoría de los pacientes muestran satisfacción con el tratamiento. - Debido a las variaciones en los métodos de tratamiento y los datos aportados, no pueden extraerse conclusiones acerca del porcentaje de pacientes con dolor crónico no maligno que pueden beneficiarse del tratamiento ni de la duración de la mejoría del dolor
González Andrés (5)	-Falta de estudios comparativos para valorar efectividad frente a otras medidas -Necesidad de adecuada selección previa del paciente, Este debe tener una esperanza de vida larga -La administración intratecal de baclofeno para la espasticidad severa en pacientes seleccionados parece mejorar la calidad de vida y puede reducir la estancia hospitalaria -Necesidad de profesionales experimentados -Necesidad de más investigación sobre los beneficios de esta intervención
AHCPR (1)	-Los criterios de inclusión para los dispositivos implantables deberían incluir la valoración de respuestas previas a tratamientos no invasivos para el manejo del dolor y control de los espasmos -Se deben tener en cuenta factores como la esperanza de vida y las alteraciones físicas o trastornos de la conducta que interfieran con la evaluación del dolor así

	<p>como el coste de los sistemas de administración</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deben descartarse compresiones espinales, obstrucciones o anomalías así como otras causas reversibles de dolor. -Se deben realizar ensayos previos a la implantación de dispositivos permanentes, con catéteres temporales, tanto para la administración intratecal como epidural para valorar la eficacia del tratamiento así como la presencia de efectos adversos y la aceptación del paciente. -La implantación de un dispositivo permanente solo debe ser tenida en cuenta cuando los pasos previos del tratamiento escalonado han resultado ineficaces y cuando el paciente ha presentado una aceptable mejoría clínica durante la fase de ensayo previo. -Debido al elevado coste de los sistemas, la esperanza de vida del paciente debe ser de meses desde la implantación del dispositivo.
McQuay (4)	<ul style="list-style-type: none"> - Deben realizarse recomendaciones acerca de la dirección que deben tomar los futuros estudios acerca del dolor crónico, para mejorar el conocimiento de las terapias más efectivas, con el objetivo de determinar qué pacientes obtendrán el máximo beneficio de cada tratamiento.
Robert (3)	<ul style="list-style-type: none"> -Los dispositivos implantables son caros y los pacientes no siempre están satisfechos -La mayoría de los pacientes pueden obtener mejoría del dolor con tratamientos conservadores, como la medicación oral -los pacientes candidatos a la implantación de bombas, deben cumplir los siguientes requisitos: evidencia de enfermedad, fracaso de tratamientos conservadores, analgesia inducida en ensayo previo, ausencia de alteración neuropsiquiátrica, no alergia a morfina y esperanza de vida superior a tres meses -se necesitan estudios comparativos entre la administración crónica sistémica y espinal de opiáceos
Alberta Heritage Foundation (6)	<ul style="list-style-type: none"> -la infusión intratecal de baclofeno por bombas implantables para controlar la espasticidad en pacientes con lesión espinal o esclerosis múltiple cuidadosamente seleccionados parece mejorar la calidad de vida y puede reducir la estancia hospitalaria -los pacientes necesitan responder positivamente a un ensayo previo y un proceso de selección, para asegurar la adecuada opción terapéutica -el tratamiento debe ser llevado a cabo por un equipo experto para asegurar la adecuada evaluación pre y postoperatoria

REFERENCIAS

- (1) Agency for Health Care Policy and Research Office of Health Technology Assessment (AHCPR). External and Implantable Infusion Pumps. Rockville: AHCPR, 1994. Health Technology Review No. 7. Pub. No. 94-0013.
- (2) ECRI. Spinal Infusion of Pain Medication for Chronic Pain from Nonmalignant Conditions. (Executive Briefings). Plymouth Meeting: ECRI, Sep 1999.
- (3) Robert G. Implantable Infusion Devices (IIPs) for long term pain management., Southampton: Wessex Institute of Public Health Medicine, 1996. Report No.55
- (4) McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, de C Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic patient control. Health Technol Assessment 1997; 1(6).
- (5) González Andrés VL. Evaluación del uso de las bombas de infusión programables para la administración de fármacos en el espacio intratecal. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 1999.
- (6) Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR), Technote. Intrathecal baclofen therapy using an implantable infusion pump. Edmonton: AHFMR, 1997. TN4
- (7) World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
- (8) LaMotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. Brain Res 1976; 112:407-412.
- (9) Wang JE, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 1979; 50:149-151.
- (10) Coombs DW, Saunders DL, Gaylor MS, Pageau MG, Leith MG, Schaiberger C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. Lancet 1981; 2:425-426.
- (11) Coombs D. Intraspinial analgesic infusion by implanted pump. Ann NY Acad Sci 1988; 531:108-122.
- (12) Ready LB. Regional analgesia with intraspinal opioids. In: Bonica J, editor. The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990: 1968-1969.

- (13) Gybels J, Van Roost D. Spinal cord spasticity. In: Sindou M, Keravel Y, editors. Neurosurgery for Spasticity: A multidisciplinary Approach. New York: Springer-Verlag, 1991: 73-81.
- (14) Siegfried J. Deep Brain and Cerebellar Stimulation for Spasticity. In: Sindou M, Keravel Y, editors. Neurosurgery for Spasticity: A Multidisciplinary Approach. New York: Springer-Verlag, 1991: 83-87.
- (15) Sindou M, Abdenneh B, Sharkey P. Microsurgical selective procedures in peripheral nerves and the posterior root-spinal cord junction for spasticity. Appl Neurophysiol 1995; 48:97-104.
- (16) Smyth MD, Peacock WJ. The surgical treatment of spasticity. Muscle Nerve 2000; 23:153-163.
- (17) Sefton M. Implantable Pumps. Crit Rev Biomed Eng 1987; 14:201-240.
- (18) Waldman SD. Implantable drug delivery systems: Practical considerations. J Pain Symptom Manage 1996; 5:169-174.
- (19) Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. Practitioner 1964; 192:540-542.
- (20) Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continuously infused intrathecal Baclofen for spastic/dystonic hemiplegia. Am J Phys Med Rehabil 1999; 78:247-254.
- (21) Ordia JI, Fischer E, Adamski E, Spatz EL. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. J Neurosurg 1996; 85:452-457.
- (22) Middel B, Kuipers UH, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:204-209.
- (23) Health Care Financial Administration (HCFA) Coverage Issues Manual Durable Medical Equipment (on-line). Baltimore: Department of Health and Human Services. HCFA, 1999 (citado en julio 2000). URL: <http://www.hcfa.gov/pub/forms/06-cim/ci60.htm>
- (24) Jadad AR, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary. Control Clin Trials 1996;(17):1-12.
- (25) Denys P, Mane M, Azouvi P, Chartier-Kastler E, Thiebaut JB, Bussel B. Side effects of chronic intrathecal baclofen on erection and ejaculation in patients with spinal cord lesions. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1998; 79:494-496.

- (26) Becker R, Alberti O, Bauer BL. Continuous intrathecal baclofen infusion in severe spasticity after traumatic or hypoxic brain injury. *J Neurol* 1997; 244:160-166.
- (27) Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, Denis P, Remy-Neris O, Bussel B. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:35-39.
- (28) de Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E. Cost-effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain associated with failed back surgery syndrome. *Clin Ther* 1997; 19:96-112.
- (29) Dahm P, Nurescu 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; 14:4-16.
- (30) Van Schaebroeck P, Nuttin B, Lagae L, Schrijvers E, Borghgraef C, Feys P. Intrathecal Baclofen for Intractable Cerebral Spasticity: A Prospective Placebo-controlled, Double-blind Study. *Neurosurgery* 2000; 46:603-612.
- (31) Nance P, Schryvers O, Schmidt B, Dubo H, Loveridge B, Fewer D. Intrathecal baclofen therapy for adults with spinal spasticity: therapeutic efficacy and effect on hospital admission. *Can J Neurol Sci* 1995; 22:22-29.
- (32) Meythaler JM, McCary A, Hadley MN. Prospective assessment of continuous intrathecal infusion of baclofen for spasticity caused by acquired brain injury: A preliminary report. *J Neurosurg* 1997; 87:415-419.
- (33) Valentino L, Pillay KV, Walker J. Managing chronic nonmalignant pain with continuous intrathecal morphine. *J Neurosci Nurs* 1998; 30:233-234.
- (34) Winkelmüller M, Winkelmüller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85:458-467.
- (35) Yoshida GM, Nelson RW, Capen DA, Nagelberg S, Thomas JC, Rimoldi RL et al. Evaluation of continuous intraspinal narcotic analgesia for chronic pain from benign causes. *Am J Orthop* 1996; 25:693-694.
- (36) Bohme K, Tryba M. [Paraspinal opioids and pump systems] Rückenmarksnahe Opiode und Pumpensysteme. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 1998; 92:47-52.
- (37) Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal Morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *Journal of Pain and Symptom Management* 1996; 11:71-80.
- (38) Vadokas V. Long-term intrathecal application of Baclofen in the treatment of spinal and cerebral spasticity. *J Neurol Rehabil* 2000;(61-64):-64.

- (39) Angel IF, Gould-HJ J, Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of nonmalignant origin. *Surg Neurol* 1998; 49:92-98.
- (40) Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Wagner-FC J. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable cancer pain. A review of the literature. *Surg Neurol* 1999; 51:12-15.
- (41) Krames ES. Intraspinial Opioid Therapy for Chronic Nonmalignant Pain: Current Practice and Clinical Guidelines. *Journal of Pain and Symptom Management* 1996; 11:333-352.
- (42) Liddle J, Williamson M, Irwig L. Method for evaluating research and guideline evidence. North Sydney: NSW Department of Health, 1996.