

11232
2es.
3



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

NEUROCIRUGIA

Va Bo
Madrazo

1986



SECRETARIA DE ENSEÑANZA Y CULTURA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA

DR. JOSE LUIS MADRAZO MADRAZO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRAVENTRICULAR ADMINISTRATION OF OPIATES FOR TREATMENT OF INTRACTABLE PAIN IN TERMINAL CANCER PATIENTS.

INTRODUCTION

THE NEUROSURGICAL TREATMENT OF INTRACTABLE PAIN IN CANCER PATIENTS HAS BEEN BASED IN THE PERFORMANCE OF ABLATIVE OPERATIVE PROCEDURES IN SPECIFIC PAIN PROJECTION PATHWAYS. THIS TECHNIQUES, OFTEN PROVE UNSUITABLE (LOSS OF NORMAL SENSORY PERCEPTION, ANESTHESIA DOLOROSA, DYSESTHESIAS ETC.)

TRYING TO AVOID THIS POST-OPERATIVE NEUROLOGICAL DEFICITS, A GREAT - NUMBER OF STUDIES CONCERNING THE TRANSMISSION AND PROCESSING OF PAIN WAS BEGUN. THE FEASIBILITY OF ANALGESIA INDUCED BY THE ADMINISTRATION OF OPIATES DIRECTLY TO THE CEREBRO-SPINAL FLUID (VIA LUMBAR SUBARACHNOID SPACE, EPIDURAL OR INTRAVENTRICULAR) WAS SUPPORTED IN THE LABORATORY AND CLINICAL TRIALS.

THREE DIFFERENT OPIATES (MORPHINE, FENTANYL AND MEPERIDINE) WERE TESTED FOR THEIR EFFICIENCY IN THE CONTROL OF PAIN IN 20 PATIENTS. THE INCLUSION CRITERIA FOR THE STUDY WERE: 1.) INTRACTABLE PAIN DUE TO CANCER; 2.) LIFE EXPECTANCY CLOSE TO THREE MONTHS; 3.) INABILITY TO CONTROL THE PAIN WITH THE USUAL METHODS, INCLUDING MAJOR PARENTERAL ANALGESICS.

AN OMAVA LIKE RESERVOIR WAS APPLIED THROUGH A PRECORONAL RIGHT BURRHOLE TO THE RIGHT LATERAL VENTRICLE AND THE CEREBRAL AQUEDUCT. THE SEVERITY OF THE PAIN WAS EVALUATED WITH THE "PERCENTUAL SUBJETIVE SCALE".

EIGHT PATIENTS WERE TREATED WITH MORPHINE ,7 WITH FENTANYL AND 5 WITH - MEPERIDINE; EMPLOYING EQUIPOTENTIAL DOSIS, CONSIDERING MORPHINE AS THE UNIT. THE AVERAGE DOSIS EMPLOYED WERE FROM 0.5 TO 4.0 mgr. OF MORPHINE.

RESULTS

WE OBTAINED 90% OF PAIN RELIEF WITH MORPHINE (IT FAILED WITH AN ADDICTED PATIENT) ,79% WITH FENTANYL, AND 60% WITH MEPERIDINE. SIDE EFFECTS WERE MINIMUM WITH MORPHINE (NAUSEA, AND SOMNOLENCE), MILD WITH FENTANYL, (PRURITUS, NAUSEA, SOMNOLENCE AND VOMITING), AND SLIGHTLY MAJOR WITH MEPERIDINE (VOMITING, SOMNOLENCE, RESPIRATORY DEPRESSION, AND PRURITUS).

ALL OF THESE SIDE EFFECTS WERE TRANSITORY (LASTING FOR A FEW MINUTES) AND THEY OBLIGATED US TO DISCONTINUED THE MEPERIDINE ONLY IN ONE CASE.

ALL PATIENTS WERE ABLE TO RETURN HOME WITHIN THREE TO FIVE DAYS , AND THE THERAPY WAS THEN ADMINISTERED BY THEIR RELATIVES. NO INFECTION APPEARED ON THESE CASES. THERE WAS NO MORTALITY.

DISCUSSION

MICRODOSIS OF OPIATES ADMINISTERED DIRECTLY TO THE CSF. INTRAVENTRICULAR IS A VERY EFFICIENT METHOD FOR CONTROLLING INTRACTABLE SOMATIC OR VISCERAL PAIN IN CANCER PATIENTS. IT IS ACHIEVED WITHIN A FEW MINUTES -- IRRESPECTIVE TO THE ANATOMICAL LOCATION OF THE PAIN. THERE IS A QUALITATIVE DIFFERENCE IN THE ANALGESIA AND SIDE EFFECTS OBTAINED WITH THE THREE DIFFERENT OPIATES WHICH SUPPORTS THAT THEY OCCUPY DIFFERENT SUBPOPULATIONS OF RECEPTORS. NEVERTHELESS, MORPHINE IS THE BEST OPIATE FOR TREATMENT OF PAIN, MAYBE BECAUSE OF ITS HIGH STEREOSPECIFICITY TO GAP THE ADEQUATE RECEPTORS.

ADMINISTRACION INTRAVENTRICULAR DE OPIACEOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR INCOERCIBLE EN PACIENTES CON CANCER EN FASE TERMINAL

INTRODUCCION

LA SOCIEDAD MODERNA ES, SI ASI PODEMOS LLAMARLA "CANCEROFOBICA", LA ANSIEDAD, EL MIEDO Y LA PREOCUPACION GENERAL SON SINTOMAS OMNIPRESENTES CUANDO SE SUFRE DE CANCER. MUCHAS RAZONES SE HAN POSTULADO PARA ELLO Y OBVIAMENTE LA GRAVEDAD DEL DIAGNOSTICO ES LA PRINCIPAL, ESTO AUNADO A LA DEFORMIDAD RESULTANTE DE ALGUNOS TRATAMIENTOS QUIRURGICOS RADICALES Y A LOS EFECTOS TOXICOS DE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA, HACEN QUE TALES FACTORES PSICOLOGICOS SE EXAGEREN EN LA MENTE DEL PUBLICO EN GENERAL.

ASI ESTE TIPO DE FACTORES QUE SE MANIFIESTAN EN ASOCIACION AL DOLOR EN PACIENTES ONCOLOGICOS, CONDUCE A LA INEVITABLE MUERTE DOLOROSA.

EL ESTUDIO DEL DOLOR SE HA REVISADO DESDE MULTIPLES PERSPECTIVAS TANTO POR EL PERSONAL MEDICO COMO PARAMEDICO, SIENDO SU VALORACION Y MANEJO UN DIFICIL MANEJO CLINICO, POR LO QUE EL MEJOR CONOCIMIENTO DE LA NATURALEZA DEL MISMO, PUDEN MEJORAR LA CAPACIDAD PARA SU CONTROL.

EN LA ULTIMA DECADA HA EXISTIDO UN AVANCE CONTINUO ACERCA DEL CONTROL ENDOGENO DEL DOLOR, Y EN LA ACTUALIDAD SE SABE QUE POR LO MENOS TRES FAMILIAS DE PEPTIDOS, DISTRIBUIDOS EN TODO EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, TIENEN EL PAPEL FUNCIONAL DE CONTROLAR Y/O MODULAR LAS AFERENCIAS NOCICEPTIVAS.

FINALMENTE, ESTAS NUEVAS OBSERVACIONES HAN HECHO NECESARIAS, MULTIPLES REVISIONES EXHAUSTIVAS ACERCA DE LOS MECANISMOS DE ACCION ANALGESICA DE LOS OPIACEOS EXOGENOS.

ANTECEDENTES :

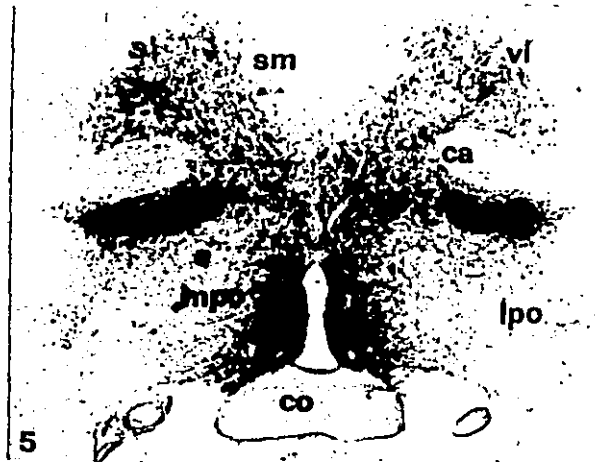
DESDE LA ANTIGUEDAD SE CONOCEN LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS OPIACEOS, PRINCIPALMENTE LA MORFINA, SIN EMBARGO NO ES HASTA HACE UN POCO MAS DE UNA DECADA EN QUE LOS FARMACOLOGOS SOSPECHARON DE LA EXISTENCIA DE RECEPTORES ESPECIFICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN BASE A LOS ESTUDIOS DE LA ESTRUCTURA, ACTIVIDAD Y ESTEREOESPECIFICIDAD DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS.

EN 1971 GOLDSTEIN Y COLS. REALIZARON LOS PRIMEROS INTENTOS PARA DEMOSTRAR UN RECEPTOR OPIACEO, POR SU CAPACIDAD DE UNION A LOS ANALGESICOS NARCOTICOS DE MANERA ESTEREOSPECIFICA , A MISMAS FECHAS COLLIERE POSTULABA LA EXISTENCIA DE UN " FACTOR NEUROHUMORAL" ENDOGENO INTERACTUANDO CON EL RECEPTOR OPIACEO, PARA TENER UN EFECTO FISIOLOGICO DEFINIDO.

EN 1972 AKIL Y COLS. ENCONTRARON QUE LA ESTIMULACION ELECTRICA DE CIERTAS AREAS DEL CEREBRO PRODUCIAN UN ESTADO ANALGESICO SE MEJANTE AL QUE SE OBTIENE CON LA ADMINISTRACION DE ANALGESICOS NARCOTICOS, SIENDO SORPRENDENTE QUE LA NALOXONA BLOQUERA ESTE ESTADO ANALGESICO EVOCADO POR LA ESTIMULACION ELECTRICA, POR LO QUE LAS ACCIONES DE ESTOS ANTAGONISTAS DE LOS OPIACEOS DEBERIAN DE DEPENDER DE UNA INTERFERENCIA POR UN SITIO RECEPTOR COMUN.

EN 1973 KOSTERLIZT & HUGES EN ESCOSIA, CONFIRMARON LA EXISTENCIA DE ESTOS RECEPTORES, MEDIANTE UN BIOENSAYO, UTILIZANDO PLEXO MIENTERICO DE COBAYO ,POSTERIORMENTE MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUIMICOS, (FIG 1,2,3) DE FRACCIONAMIENTO SUBCELULAR Y AUTORRAIOGRAFIA SE HAN DETERMINADO LA DISTRIBUCION DE LOS RECEPTORES EN TODO EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL A EXEPCION DEL CEREBELO, Y EN FORMA CARACTERISTICAMENTE CONSTANTE.

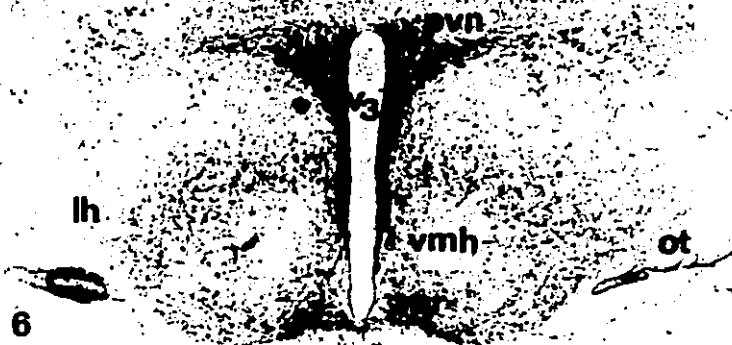
SE HA DEMOSTRADO QUE ESTOS RECEPTORES SE ENCUENTRAN A NIVEL DE



DISTRIBUCION DE NEURONAS Y RECEPTORES PARA OPIACEOS (INMUNOHISTOQUIMICA)

sl	septum lateral
sm	nucleo septal medial
vl	ventrículo lateral
ca	comisura anterior
lpo	area preoptica lateral
co	quiasma optico

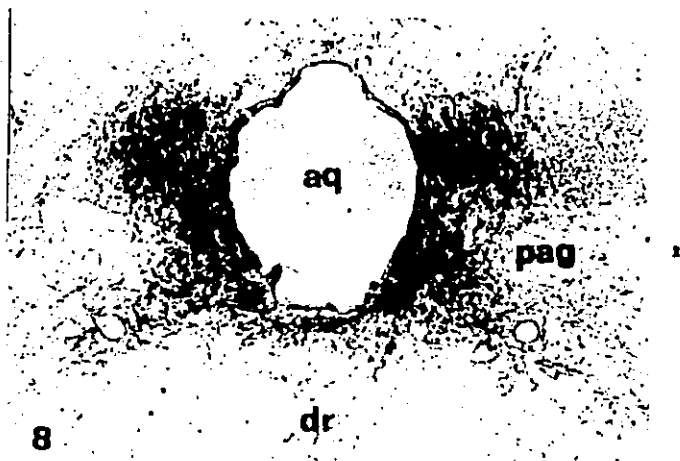
FIGURA N° 1



**DISTRIBUCION DE NEURONAS
Y RECEPTORES PARA OPIACEOS
(INMUNOHISTOQUIMICA)**

V3	tercer ventriculo
pvn	núcleo paraventricular
ar	núcleo arcuato
lh	hipotalamo lateral
vmh	nucleo ventromedial
ot	tracto óptico

FIGURA Nº 2



**DISTRIBUCION DE NEURONAS
Y RECEPTORES PARA OPIACEOS
(INMUNOHISTOQUIMICA)**

aq	acueducto cerebral
pag	sustancia gris periacueductal
dr	nucleo dorsal del rafé

FIGURA N° 3

LA FRACCION SINAPTOSOMICA DE LAS NEURONAS, LO QUE APOYA SU PAPEL COMO RECEPTOR. ASI A TRAVES DE ESTUDIOS DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO DE LOS RECEPTORES OPIACEOS EN EL CEREBRO DE RATA, SE HA TRATADO DE DETERMINAR LA BIOGENESIS DE LOS MISMOS LLEGANDO A LAS SIGUIENTES CONCLUSIONES.

- 1.) LOS RECEPTORES OPIACEOS EN EL CEREBRO FETAL, PUEDEN SER DETECTADOS DESPUES DE LA TERCERA SEMANA DE GESTACION.
- 2.) EL NUMERO DE RECEPTORES AUMENTA CON LA EDAD, COMO LO DEMUESTRA EL NUMERO DE SITIOS DE UNION PARA LOS NARCOTICOS MARCADOS, Y NO DEPENDE DE UN CAMBIO EN EL GRADO DE AFINIDAD PARA LOS RECEPTORES.
- 3.) EL NUMERO DE RECEPTORES OPIACEOS SE MULTIPLICA, HASTA 16 VECES ENTRE EL NACIMIENTO Y LA EDAD ADULTA.
- 4.) LA DISTRIBUCION REGIONAL DE LOS RECEPTORES OPIACEOS EN EL CEREBRO EN DESARROLLO Y EL CEREBRO ADULTO ES SEMEJANTE.

NO HAY DUDA DE QUE LOS PEPTIDOS OPIOIDES INTRACTUAN CON LO QUE PUEDE LLAMARSE EL RECEPTOR CLASICO, Y VARIOS ESTUDIOS HAN CONFIRMADO LA ACTIVIDAD DE LIGADURA DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES AL RECEPTOR.

SIN EMBARGO SON APARENTES CIERTAS DISCREPANCIAS EN EL ORDEN DE JERARQUIAS DE POTENCIAS, KOSTERLIZT Y COLS. HAN AFIRMADO QUE LA FALTA DE PARALELISMO EN ESTOS ENSAYOS INDICA LA EXISTENCIA DE MAS DE UN RECEPTOR OPIACEO PARA LOS PEPTIDOS OPIOIDES, COMO ACTUALMENTE SE HA DEMOSTRADO. (TABLA #1).

LOS PEPTIDOS OPIOIDES SON PEPTIDOS ENDOGENOS O SINTETICOS, CON UN ESPECTRO DE ACTIVIDAD FARMACOLOGICA SIMILAR A LA MORFINA Y A OTROS ANALGESICOS NARCOTICOS. LOS CRITERIOS ACEPTADOS PARA LA -

RECEPTORES OPIACEOS EN EL S.N.C. Y SU PARTICIPACION FISIOLÓGICA

RECEPTOR	EFFECTO FISIOLÓGICO
Mu	ANALGESIA SUPRAESPINAL DEPRESION RESPIRATORIA MIOSIS DEPRESION CARDIOVASCULAR HIPOTERMIA
Kappa	ANALGESIA ESPINAL MIOSIS SEDACION DEPRESION CARDIOVASCULAR CATATONIA
Sigma (I, II)	DISFORIA ALUCINACIONES DELIRIO TAQUICARDIA TAQUIPNEA MIDRIASIS
DELTA	POCO ESTUDIADA
EPILSON	EFFECTOS SIMULARES A Mu

SELECCION Y DESIGNACION COMO "PEPTIDO OPIOIDE" SON LOS SIGUIENTES:

A.) SI LA SUBSTANCIA EN ESTUDIO PRODUCE EFECTOS FARMACOLOGICOS SIMILARES A LA MORFINA, LOS CUALES SON REVERSIBLES CON EL ANTAGONISTA DE LOS NARCOTICOS (NALOXONA).

B.) SI EL PEPTIDO COMPITE EN BAJAS CONCENTRACIONES CON EL SITIO DE UNION ESPECIFICO (RECEPTORES) DE LOS OPIACEOS.

ASI EL TERMINO DE " PEPTIDO OPIOIDE " PUEDE REFERIRSE GENERICAMENTE A LOS COMPUESTOS ENDOGENOS QUE MUESTRAN ACTIVIDAD PARECIDA A LA MORFINA QUE ACTUALMENTE SE CONOCEN CON LOS TERMINOS: "ENCEFALINAS, ENDORFINAS Y DINORFINAS".

TERENIUS Y WAHLSTROM EN 1974, TRABAJANDO CON EXTRACTOS DE CEREBRO Y CON LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DETECTARON LA PRESENCIA DE UNA SUBSTANCIA QUE INTERACTUABA CON LOS RECEPTORES PARA OPIACEOS A LA CUAL LA DENOMINARON SUBSTANCIA (MFL) O SUBSTANCIA PARECIDA A LA MORFINA. EN 1975 HUGES Y COLS. LOGRARON EXTRAER E IDENTIFICAR EN EL CEREBRO DEL COBAYO DOS PENTAPEPTIDOS CON UN PESO MOLECULAR DE 1000 DALTONS, A LOS QUE DESIGNA CON EL NOMBRE DE ENCEFALINAS, PALABRA QUE DERIVA DEL GRIEGO CUYO SIGNIFICADO ES "EN LA CABEZA".

DEBIDO A LA SECUENCIA AMINOACIDICA QUE ESTOS PEPTIDOS MOSTRAN SE LES DENOMINO (METIONINA-ENCEFALINA Y LEUCINA-ENCEFALINA). EL MISMO HUGES RECONOCE QUE EL PEPTIDO METIONINA ENCEFALINA (MET-ENCEFALINA) FORMA PARTE DE LA SECUENCIA AMINOACIDICA DE UNA HORMONA HIPOFISIARIA DENOMINADA (BETA-LIPOTROPINA). MAS TARDE SE DETECTO QUE EL FRAGMENTO DENOMINADO C DE ESTA HORMONA HIPOFISIARIA TENIA UNA ALTA ACTIVIDAD OPIOIDE Y FUE DENOMINADA (BETA-ENDORFINA) POR LI Y COLS. EN 1976.

POSTERIORMENTE SE HAN VENIDO A IDENTIFICAR MULTIPLES PEPTIDOS DERIVADOS PRINCIPALMENTE DE UN POLIPEPTIDO DE CADENA LARGA QUE SE HA DENOMINADO "PRO-OPIDOMELANOCORTINA". HASTA FECHAS RECIENTES SE HA IDENTIFICADO UN POLIPEPTIDO CON ALTA ACTIVIDAD OPIODE AL CUAL SE LE DENOMINO "DINORFINA".

LOS PEPTIDOS OPIODES MAYORES EN LOS QUE SE HA DEMOSTRADO TENER UNA MAYOR ACTIVIDAD FISIOLOGICA SON LOS SIGUIENTES:

- A.) LEUCINA ENCEFALINA.
- B.) METIONINA ENCEFALINA.
- C.) BETA-ENDORFINA.
- D.) DINORFINA A.
- E.) DINORFINA B.
- F.) NEODINORFINA.

EXISTE UNA ESTRECHA RELACION ENTRE LA DISTRIBUCION DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES, LOS RECEPTORES PARA OPIACEOS Y LAS VIAS DEL DOLOR.

AKIL Y COLS. DEMOSTRARON QUE LA ESTIMULACION ELECTRICA CEREBRAL PROFUNDA PRODUCIA AUMENTO DE LAS ENDORFINAS EN HUMANOS, LO CUAL ERA IMPORTANTE YA QUE, PRODUCIA CONTROL SATISFACTORIO PARA LA REGULACION DEL DOLOR SIN EMBARGO, SU MECANISMO DE ACCION AUN SE DESCONOCE. SE HA ADMINISTRADO BETA-ENDORFINA SISTEMICAMENTE Y SE HAN ENCONTRADO CANTIDADES SIGNIFICATIVAMENTE BAJAS A NIVEL DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO, POR LO QUE SERIA MUY DIFICIL DARLE UN CREDITO FISIOLOGICO SIGNIFICATIVO, PERO A PESAR DE ELLO SOLO EL 6% DE LA BETA-ENDORFINA ES ACETILADO Y ASI INACTIVADO COMO UN ANALGESICO, LO QUE HACE MAS DIFICIL COMPRENDER SU CONTRIBUCION FISIOLOGICA. SMOCK EN 1980, APLICA UNA MICROINYECCION INTRAVENTRICULAR DE ACTH, Y BELOCHER EN 1982, A NIVEL INTRATECAL ANTAGONIZANDO LA ACCION ANALGESICA, PRODUCIDA POR BETA-ENDORFINA Y/O MORFINA. SIENDO TAMBIEN CONTROVERSIAL LOS RESULTADOS QUE HAN SIDO REPORTADOS AL NOTAR ANALGESIA INYECTANDO ACTH A NIVEL INTRAVENTRICULAR (WALKER 1981), ESTOS DATOS INDICAN QUE LA COSINTESIS Y LIBERACION DE ACTH Y BETA-ENDORFINAS PUEDEN INTERACTUAR FISIOLOGICAMENTE EN LAS SINAPSIS DEL S.N.C.

LA MAYORIA, SI NO ES QUE TODOS LOS ESTUDIOS SOBRE LA DISTRIBUCION DE LAS ENCEFALINAS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS INMUNORREACTIVOS NO HAN ESTUDIADO LA REACCION CRUZADA DE ANTICUERPOS CON PEPTIDOS PRODINORFINICOS. ASI ENTONCES, EXISTE LA POSIBILIDAD DE QUE MUCHOS DE LOS PEPTIDOS SEAN DERIVADOS DE LA DINORFINA O DE LA MOLECULA ALFA-NEO-ENDORFINA. WATSON EN 1982, HA UTILIZADO ANTICUERPOS ESPECIFICOS MARCADOS CONTRA PRO-ENCEFALINA "A" Y CONTRA PRODINORFINAS PARA DETERMINAR MEDIANTE TINCION SELECTIVA LA DISTRIBUCION DE ENCEFALINAS Y DINORFINAS ENCONTRANDO LA SIGUIENTE DISTRIBUCION: 1.) EL LOCUS NIGER TIENE ALTOS NIVELES DE DINORFINAS Y MUY BAJOS DE ENCEFALINAS, LO OPUESTO SE HA ENCONTRADO A NIVEL DEL NUCLEO INTERPEDUNCULAR. 2.) LA SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL TIENE AMBAS SIN EM--

BARGO LAS DINORFINAS SE LOCALIZAN MAS VENTRALMENTE JUNTO CON LAS ENDORFINAS Y PUEDEN EN UN MOMENTO DADO LIBERARSE UNO O TODOS ESTOS PEPTIDOS OPIOIDES SEGUN EL ESTIMULO FISIOLOGICO.

EN LA MEDULA ESPINAL, LAS ENCEFALINAS SE LOCALIZAN EN LAS INTERNEURONAS CORTAS DE LA SUSTANCIA GELATINOSA Y EN LAS TERMINALES DE LAS NEURONAS AFERENTES PRIMARIAS QUE TRANSMITEN LA SENSACION DEL DOLOR DE LA PERIFERIA. ESTAS NEURONAS AFERENTES PRIMARIAS TIENEN SUS CUERPOS CELULARES EN LAS RAICES DORSALES DE LOS GANGLIOS.

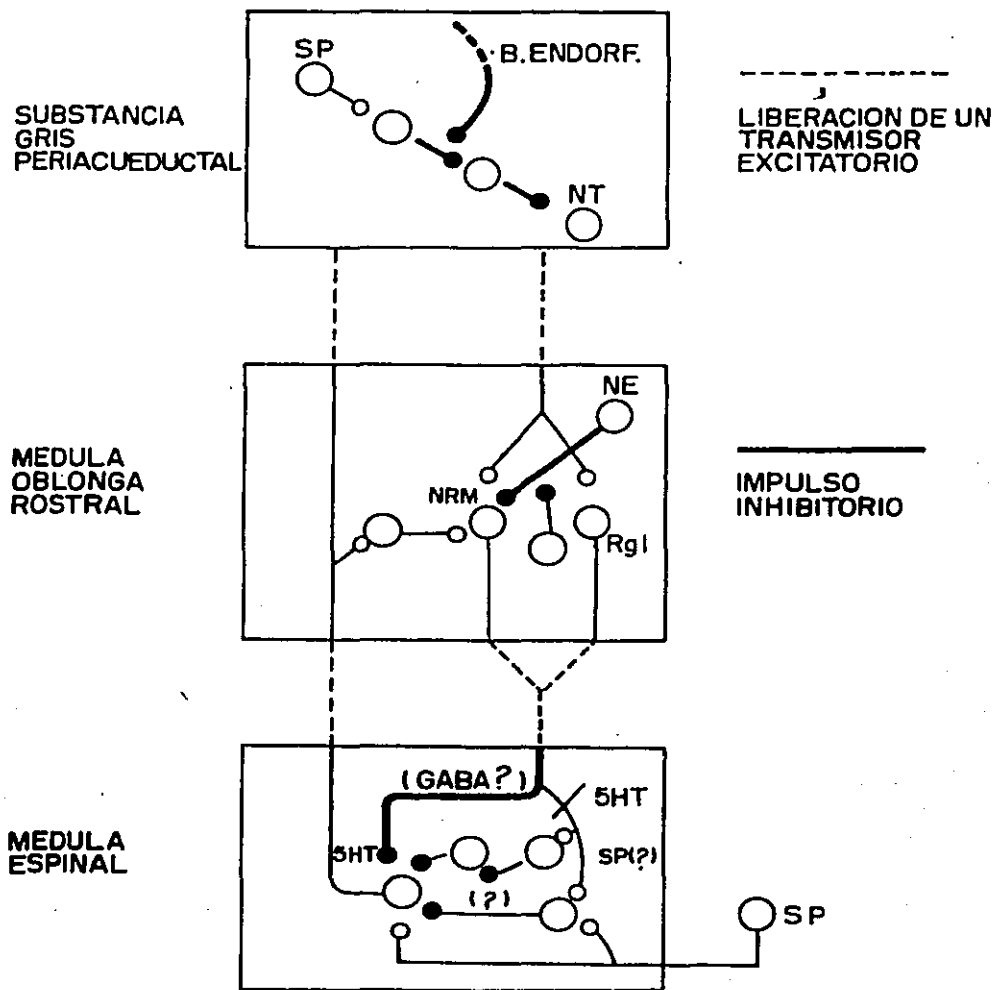
ELLAS COMUNICAN CON LAS CELULAS DE LAS ASTAS DORSALES DE LA MEDULA, LA QUE A SU VEZ, SE PROYECTAN AL HAZ ESPINOTALAMICO LATERAL (VIA DEL DOLOR)

LAS ENCEFALINAS INHIBEN LA LIBERACION DE LA SUSTANCIA "P" DE LAS TERMINALES DE LAS NEURONAS AFERENTES.

OTRA LARGA VIA SE EXTIENDE EN FORMA DESCENDENTE DESDE EL TALLO CEREBRAL Y VA DESDE EL PUTAMEN Y NUCLEO CAUDADO AL GLOBUS PALLIDIUM, ACTIVANDO NEURONAS ENCEFALINERGICAS. ES NOTABLE QUE MUCHAS AREAS QUE SON RICAS EN ENCEFALINAS Y RECEPTORES OPIACEOS ESTAN ESTRECHAMENTE RELACIONADOS CON SISTEMAS NEURONALES DOPAMINERGICOS, NORADRENERGICOS Y COLINERGICOS. (FIG#4)

MEDIANTE ANALISIS INMUNORREACTIVOS SE HAN PRESENTADO SITUACIONES INTERESANTES COMO LA PRESENCIA DE NEURONAS 5HT EN LAS VIAS DEL DOLOR, Y PARA SER MAS ESPECIFICOS SE HAN IDENTIFICADO NEURONAS 5HT/ENCEFALINICAS Y NEURONAS 5HT/DINORFINICAS, A NIVEL DEL RAPHE MAGNUS ASI COMO EN EL NUCLEO RETICULAR PARAGIGANTOCELULAR LATERAL Y A NIVEL DEL CUERNO DORSAL DE LA MEDULA ESPINAL PRINCIPALMENTE EN LA LAMINA I (ZONA MARGINAL) Y LA LAMINA II (SUSTANCIA GELATINOSA) Y LA LAMINA V. LA SUSTANCIA GELATINOSA CONTINUA SIENDO AUN COMPLICADA, YA QUE EXISTEN REPORTE (TULUNAY 1981) QUE REFIEREN QUE LA ADMINISTRACION DE DINORFINAS CEREBRALES LLEGA A ANTAGONIZAR LA ACCION ANALGESICA DE LA MORFINA, SIN EMBARGO. HAN EN 1982, REPORTA PERIODOS PROLONGADOS DE ANALGESIA AL APLICAR DINORFINA INTRATECAL, ADEMAS DE OBSERVAR PARAPRESIA TRANSITORIA QUE NO FUE REVERTIDA

CIRCUITOS RELACIONADOS CON EL CONTROL DE LOS ESTIMULOS NOCICEPTIVOS.



SP = SUBSTANCIA P
 BENDORF = BETA-ENDORFINAS
 NT = NEUROTRANSMISORES
 NE = NOREPINEFRINA

NRM = NUCLEO DEL RAFFE MAGNO
 Rgl = NUCLEO RETICULAR PARAGIGANTOCELULAR
 5HT = 5-HIDROXITRIPTAMINA
 GABA = AC. GAMA-AMINO BUTIRICO

FIGURA N° 4

CON NALOXONA UNA VEZ QUE YA SE ESTABLECIO LA ANALGESIA.

LOS PEPTIDOS OPIOIDES REPRODUCEN LA MAYORIA DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS QUE SE OBSERVAN CON LA ADMINISTRACION DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS. ES MUY IMPORTANTE LA INFORMACION ACERCA DE LAS CIRCUNSTANCIAS EN LAS CUALES ESTOS PEPTIDOS SON LIBERADOS EN VIVO.

HAN SIDO EMPLEADAS DOS ESTRATEGIAS PARA OBTENER LA INFORMACION:

1era) MEDIANTE LA ADMINISTRACION DE ANTAGONISTAS ESPECIFICOS DE LOS NARCOTICOS, TALES COMO LA NALOXONA O NALTREXOLONA, PARA REVERTIR - LOS EFECTOS QUE PODRIAN SER EVOCADOS POR LOS PEPTIDOS CUANDO SON LIBERADOS MEDIANTE ESTIMULOS FISIOLOGICOS, LA SEGUNDA CONSISTE EN EL MONITOREO DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PEPTIDOS EN SITIOS ESPECIFICOS DEL ORGANISMO BAJO CONDICIONES FISIOLOGICAS Y PATOLOGICAS CREADAS ARTIFICIALMENTE. AMBAS ESTRATEGIAS HAN SIDO EMPLEADAS PARA OBTENER LA INFORMACION ACERCA DE LA PARTICIPACION DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES EN MULTIPLES PROCESOS COMO:

- A) SUPRESION DEL DOLOR.
- B) TERMORREGULACION
- C) RESPIRACION
- D) CIRCULACION
- E) CONTROL ENDOCRINO
- F) PROCESOS INMUNOLOGICOS
- G) CONDUCTA
- H) STRESS
- I) MECANISMOS DE LIBERACION HIPOTALAMO-HIPOFISIARIOS

DURANTE MUCHOS ANOS SE HA SOSTENIDO EL CONCEPTO DE QUE LOS OPIACEOS EXIBEN SU EFECTO MEDIANTE TRES MECANISMOS:

- 1- INHIBIENDO LAS NEURONAS SENSORIALES AFERENTES PRIMARIAS EN EL ASTA DORSAL DE LA MEDULA ESPINAL.

- 2- INHIBIENDO EL SISTEMA SOMATOSENSORIAL AFERENTE A NIVEL SUPRAESPINAL.
- 3- ACTIVANDO VIAS INHIBITORIAS DESCENDENTES.

LOS ESTUDIOS EN LOS CUALES SE HA ADMINISTRADO NARCOTICOS MEDIANTE MICROINYECCION EN CEREBROS DE RATAS Y MONOS, HAN DEMOSTRADO QUE LAS ACCIONES ANALGESICAS ESTAN PRESENTES EN SITIOS ANATOMICAMENTE CIRCUNSCRITOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, ASI SE HA OBSERVADO UN POTENTE EFECTO ANALGESICO DESPUES DE LA INYECCION DIRECTA DE MORFINA EN LA SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL DEL TALLO CEREBRAL, EL NUCLEO GIGANTOCELULAR DE LA FORMACION RETICULAR Y ALGUNAS REGIONES DEL TALAMO MEDIO. ESTAS REGIONES DEL CEREBRO CUENTAN CON UNA ALTA DENSIDAD DE RECEPTORES OPIACEOS.

PERT Y YAKSH SUGIEREN QUE LOS NARCOTICOS PUEDEN INDUCIR ANALGESIA AL INTERFERIR ESPECIFICAMENTE CON LOS PROCESOS NOCISEPTIVOS EN LAS AREAS TERMINALES DE LAS VIAS DEL DOLOR, Y POR OTRO LADO, AL EVITAR EL ACCESO DE LA INFORMACION DEL DOLOR A ESTRUCTURAS DEL SISTEMA LIMBICO QUE MODULAN EL COMPONENTE AFECTIVO Y MOTIVACION DE LA EXPERIENCIA ANTE EL DOLOR

LA PRESENCIA DE NEURONAS ENCEFALINERGICAS EN EL S.N.C. PARTICIPANDO EN LOS PROCESOS DE INFORMACION DEL DOLOR INDICAN, QUE EL DOLOR POSEE MECANISMOS ENDOGENOS PARA SU AUTOCONTROL.

EXISTEN DOS FUNCIONES PARA QUE TAL MECANISMO SE LLEVE A CABO:

- A) LA SUPRESION DEL DOLOR PUEDE SER DEBIDA A UNA INHIBICION DEL SISTEMA (VIAS DEL DOLOR) TONICAMENTE ACTIVAS, POSIBLEMENTE COMO PARTE DE UN SISTEMA DE RETROALIMENTACION NEGATIVA.
- B) LAS NEURONAS ENCEFALINERGICAS PUEDEN SER ACTIVADAS EN FORMA FISICA POR CIERTAS CONVICCIONES DEL MEDIO AMBIENTE O FACTORES ENDOGENOS.

SE HA ACUMULADO UNA GRAN CANTIDAD DE INFORMACION ACERCA DEL PROBABLE MECANISMO DE ACCION DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS Y PEPTIDOS OPIODES.

LOS ESTUDIOS FARMACODINAMICOS MUESTRAN UNA CORRELACION IMPORTANTE ENTRE ELLOS LO QUE SUGIERE UN MECANISMO DE ACCION COMUN PARA ESTOS AGENTES.

ASI, EN ESTE TRABAJO SE UTILIZARON TRES TIPOS DE ANALGESICOS OPIACEOS POR VIA INTRAVENTRICULAR, LOS CUALES TIENEN DIFERENTE ESTRUCTURA ESTEREOSPECIFICA (FIG 5,6) PROPIEDADES FISICOQUIMICAS , (TABLA #2) PROPIEDADES FARMACOCINETICAS (TABLA #3) Y POTENCIA ANALGESICA (TABLA #4) PARA EVALUAR SU EFICACIA ANTE EL DOLOR DE ETIOLOGIA MALIGNA.

MATERIAL Y METODOS:

SE ESTUDIARON 20 PACIENTES PORTADORES DE PATOLOGIA ONCOLOGICA, NO NEUROLOGICA EN FASE TERMINAL, MEDIANTE UNA INVESTIGACION CLINICA PROSPECTIVA, SIN GRUPO CONTROL DE DISEÑO LONGITUDINAL. (TABLA #5)

LOS CRITERIOS DE INCLUSION PARA EL ESTUDIO FUERON LOS SIGUIENTES:

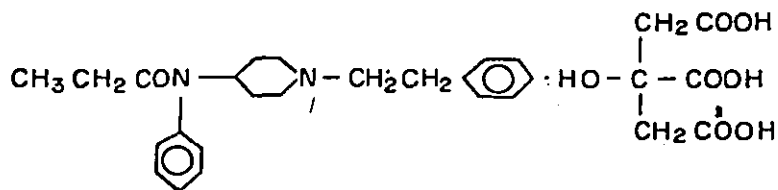
- A.) PACIENTES PORTADORES DE CANCER NO NEUROLOGICO EN FASE TERMINAL.
- B.) DOLOR INCOERCIBLE CON FRACASO DE OTRAS MODALIDADES TERAPEUTICAS.
- C.) SOBREVIDA PROBABLE DE TRES MESES.

LOS CRITERIOS DE EXCLUSION PARA ESTE ESTUDIO FUERON:

- A.) MEJORIA EN LA EXPECTATIVA DE VIDA.
- B.) APARICION DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES, NO RELACIONADAS CON LA PATOLOGIA DE FONDO.
- C.) INCAPACIDAD TECNICA PARA LA IMPLANTACION DE LA CANULA A NIVEL INTRAVENTRICULAR.

SE DETERMINO EL DIAGNOSTICO Y LOCALIZACION DEL CANCER, EL TIPO, DISTRIBUCION , DURACION Y RITMO DEL DOLOR, LA TERAPEUTICA PREVIAMENTE ADMINISTRADA Y LA POSIBLE SOBREVIDA (CUESTIONARIO DE WINSCONSIN). ADEMAS SE REALIZARON ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE PREOPERATORIOS

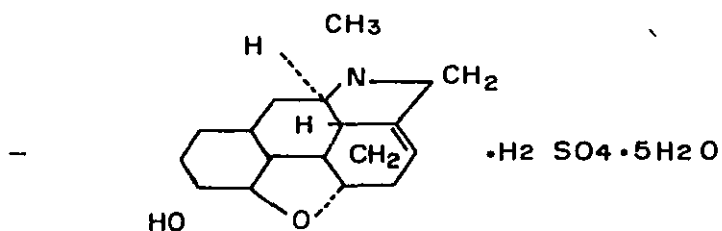
CITRATO DE FENTANYL :



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

PH : 4 - 7.5

SULFATO DE MORFINA

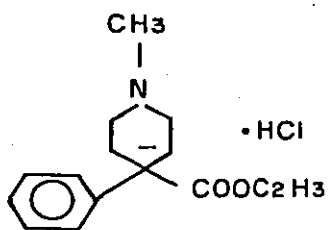


$(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

PH : 2.5 - 6.0

FIGURA N° 5

MEPERIDINA



C₁₅ H₂₁ NO₂ • HCl

PH: 3.5 - 6.0

FIGURA N° 6

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS OPIACEOS

DROGA	PKA	FRACCION LIBRE EN PLASMA (%)	FRACCION IONIZADA A UN PH DE 7.4 (%)	COEFICIENTE DE PARTICION (LIPIDOS:AGUA)
MORFINA	7.9/9.4	70	24/1	1.4
MEPERIDINA	8.6	33	6	40
FENTANYL	8.2	17	10	950

TABLA N° 2

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DE LOS OPIACEOS

DROGA	DISTRIBUCION (MIN)	ELIMINACION (HRS)	VIDA MEDIA (L / KG)	ESTABILIDAD VDSS	RANGO TERAPEUTICO (NG/ML)
MORFINA	2	3	0.3	3	15 - 100
MEPERIDINA	7	4	0.7	4	300 - 1500
FENTANYL	2	4	0.6	4	2 - 25

TABLA N° 3

**POTENCIA ANALGESICA RELATIVA Y MARGENES DE
SEGURIDAD DE VARIOS NARCOTICOS EN ANIMALES**

MEDICAMENTO	POTENCIA EN RELACION A LA MORFINA	ED 50 (MG/KG)	MARGEN DE SEGURIDAD (LD50/EDSA)
MEPERIDINA	1/3	0.45	2.2
MORFINA	1	0.15	66.7
FENTANYL	125	0.001	400

TABLA N° 4

**DX ONCOLOGICO DE PACIENTES CON DOLOR
INCOERCIBLE**

	N° DE PACIENTES
CA PULMONAR	4
CA MAMARIO	4
CA C.U.	5
CA PROSTATA	2
CA HUMERO	1
CA PANCREAS	2
CA ESTOMAGO	2

HECMR

TABLA N° 5

DE RUTINA, ADEMAS DE TAC DE CRANEO (PARA VALORAR TAMANO VENTRICULAR).

ASI, BAJO ANESTESIA GENERAL SE COLOCO EL RESERVORIO DEBAJO DEL TECTO SUBGALEAL A NIVEL FRONTAL DERECHO, Y SE CONECTO A UN CATETER QUE, INTRODUCIDO A TREVES DE UN TREPANO PRECORONAL, QUEDANDO DENTRO DEL VENTRICULO LATERAL DERECHO, INMEDIATAMENTE ARRIBA DEL AGUJERO DE MONRO. (CON CORROBORACION MEDIANTE NEUMOVENTRICULOGRAFIA TRANSOPERATORIA).

LA MEDICION DEL DOLOR SE REALIZO UTILIZANDO COMO INSTRUMENTO: "LA ESCALA VISUAL ANALOGA" Y "LA ESCALA PORCENTUAL SUBJETIVA", LAS CUALES DIERON LA GRADUACION CONVENCIONAL DE MEJORIA DEL DOLOR.

- A.) EXCELENTE: DEL 80 AL 100% DE DISMINUCION DEL DOLOR.
- B.) BUENA: DEL 40 AL 80% DE DISMINUCION DEL DOLOR.
- C.) REGULAR: DEL 20 AL 40% DE DISMINUCION DEL DOLOR.
- D.) FOBRE: MENOS DEL 20% DE DISMINUCION DEL DOLOR.

FUERON EMPLEADOS TRES MEDICAMENTOS DE MANERA ALEATORIA: MORFINA, FENTANYL Y MEPERIDINA; POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS , SE REGISTRO EL TIEMPO DE LATENCIA Y DURACION DE LA ANALGESIA, LA CALIDAD DE LA MISMA Y SUS EFECTOS COLATERALES.

LOS MEDICAMENTOS FUERON DILUIDOS EN SOLUCION FISIOLOGICA , MEDIANTE TECNICA ESTERIL, Y EN FORMA EQUIPOTENCIAL DE LA SIGUENTE MANERA.

- A.) MORFINA: 1 mg/ml .
- B.) FENTANYL: 0.001mg/ml .
- C.) MEPERIDINA: 10 mg/ml .

LAS PERSONAS RESPONSABLES DE LA APLICACION DEL MEDICAMENTO AL PACIENTE A NIVEL DOMICILIARIO, FUERON ADIESTRADAS RESPECTO A LAS CONDICIONES DE ASEPSIA, ANTISEPSIA, Y TECNICA ADECUADA DE APLICACION. (FIG # 7,8 Y 9)

DE LOS 20 PACIENTES, OCHO FUERON TRATADOS MEDIANTE ADMINISTRACION DE MORFINA, 7 CON FENTANYL Y 5 CON MEPERIDINA. NUEVE PRESENTABAN DOLOR -

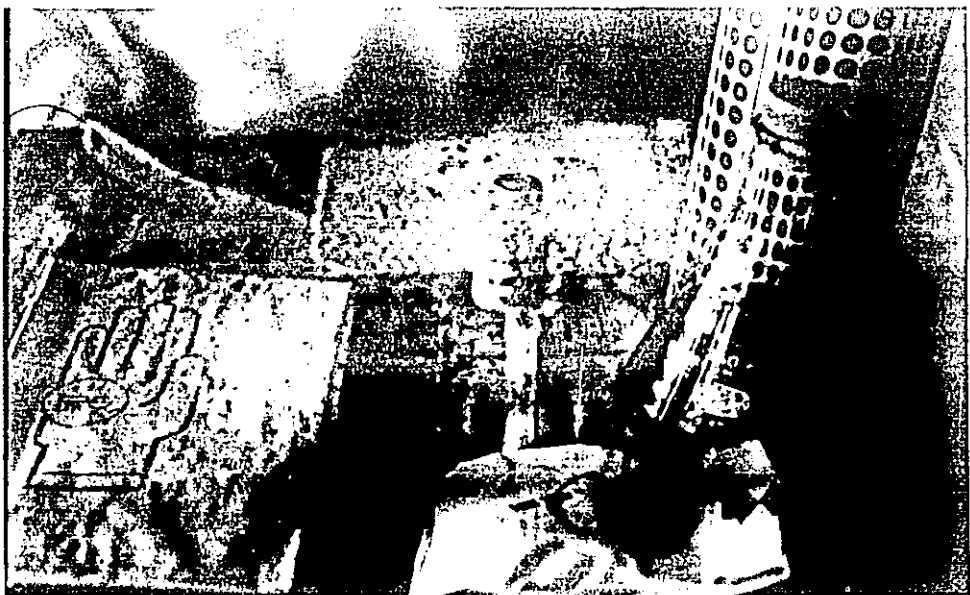


FIGURA N° 7



FIGURA N° 8



FIGURA N° 9

CALIFICADO COMO VISCERAL Y ONCE COMO SOMATICO, LA EDAD MINIMA FUE DE 19 ANOS Y LA MAXIMA DE 72, CON UN PROMEDIO DE 47 ANOS. NUEVE FUERON DEL SEXO MASCULINO Y ONCE DEL FEMENINO.

EL TIEMPO DE INICIO DEL DOLOR FUÉ DE UN MES COMO MINIMO , NUEVE COMO MAXIMO, TENIENDO UN PROMEDIO DE 3 MESES.

TODOS LOS PACIENTES HABIAN RECIBIDO TERAPEUTICA ORAL O PARENTERAL A BASE DE ANALGESICOS NO NARCOTICOS Y EN OCASIONES DE ANALGESICOS NARCOTICOS (VGR. NALBUFINA). 5 PACIENTES HABIAN RECIBIDO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DEL DOLOR RADIOTERAPIA ; 2 ACUPUNTURA Y 1 ELECTROESTIMULACION. SIN OBTENER RESULTADOS SATISFACITORIOS. EL TIEMPO DE SOBREVIDA POSTERIOR A LA APLICACION DEL RESERVORIO FUE DE 1 SEMANA A 6 MESES, CON UN PROMEDIO DE 3.2 MESES.

LAS CONSIDERACIONES ETICAS PARA ESTE TRABAJO FUERON:

- A.) POR TRATARSE DE UN METODO INVASIVO, Y DE PACIENTES SUFRIENDO DE DOLOR NO SE INCLUYO UN GRUPO CONTROL.
- B.) POR SER UN PROCEDIMIENTO QUE REQUIERE DE PUNCIONES MULTIPLES A UN IMPLANTE EN CONTACTO CON LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO, SE UTILIZO SOLO EN PACIENTES CON UN PRONOSTICO DE VIDA APROXIMADO DE 3 MESES, DE ACUERDO A LA VALORACION PREVIAMENTE REALIZADA POR EL SERVICIO DE ONCOLOGIA.

RESULTADOS

CADA UNO DE LOS OPIACEOS TUVO DIFERENTE LATENCIA Y DIFERENTE TIEMPO DE DURACION DEL EFECTO ANALGESICO (TABLA #6); EL EFECTO FUE MEDIDO MEDIANTE LA ESCALA PORCENTUAL SUBJETIVA; SIENDO MAYOR EL PORCENTAJE DE MEJORIA PARA EL DOLOR VISCERAL CON LA ADMINISTRACION DE MORFINA (PROMEDIO DE 80%) (GRAFICAS # 1,2,3).

LA MEPERIDINA DEMOSTRO SOLO UN 60% DEL PROMEDIO DE MEJORIA PARA CUALQUIER TIPO DE DOLOR (GRAFICA #4) Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS (TABLA #7) CON LA ADMINISTRACION DE LOS DIFERENTES OPIACEOS, SOLO FUE NECESARIO DESCONTINUAR EL MEDICAMENTO EN UN PACIENTE (MEPERIDINA) DEDIDO A INTOLERANCIA DEL MISMO).

DISCUSION:

SE HA OBTENIDO UN CONTROL SATISFACTORIO DEL DOLOR INCOERCIBLE EN 20 PACIENTES CON CANCER EN ETAPA TERMINAL, MEDIANTE LA ADMINISTRACION DE 3 DIFERENTES TIPOS DE OPIACEOS (MORFINA, FENTANYL Y MEPERIDINA) AL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE LOS VENTRICULOS LATERALES, UTILIZANDO UN RESERVORIO Y CATETER VENTRICULAR.

LA APLICACION DE MICRODOSIS DE OPIACEOS FUE SUFICIENTE Y EFECTIVA PARA OCUPAR LOS RECEPTORES PARAVENTRICULARES Y SUPRIMIR EL DOLOR, SIN AFECCION DE NINGUNA OTRA MODALIDAD SENSORIAL, NI DEPRESION RESPIRATORIA SECUNDARIA.

LA MORFINA SIGUE OCUPANDO UN LUGAR PREPONDERANTE EN LO QUE CONCIERNE A ESTEREOESPECIFICIDAD, OCUPANDO PRINCIPALMENTE LOS RECEPTORES "MU" Y "KAPPA", Y POR LO TANTO, OBTENIENDO UN EFECTO TERAPEUTICO FAVORABLE.

TODOS LOS PACIENTES FUERON MANEJADOS COMO EXTERNOS, UTILIZANDO UN

METODO SENCILLO DE ADMINISTRACION DEL FARMACO QUE SUS PROPIOS FAMILIARES
PODIAN EFECTUAR.

EL PROXIMO PASO EN ESTE PROCEDIMIENTO QUE DEFINITIVAMENTE ABRE UN
NUEVO CAMINO EN EL MANEJO DEL DOLOR , SERA EL EMPLEO DE BOMBAS MICROIN--
YECTORAS IMPLANTABLES Y TELEPROGRAMADAS.

DOLOR INCOERCIBLE

RESULTADOS DE LA APLICACION INTRAVENTRICULAR DE OPIACEOS EN PACIENTES ONCOLOGICOS

OPIACEO	EXCELENTE	BUENO	REGULAR	MALO
MORFINA	6	1	1	0
FENTANYL	2	4	1	0
MEPERIDINA	0	1	3	1

HECMR

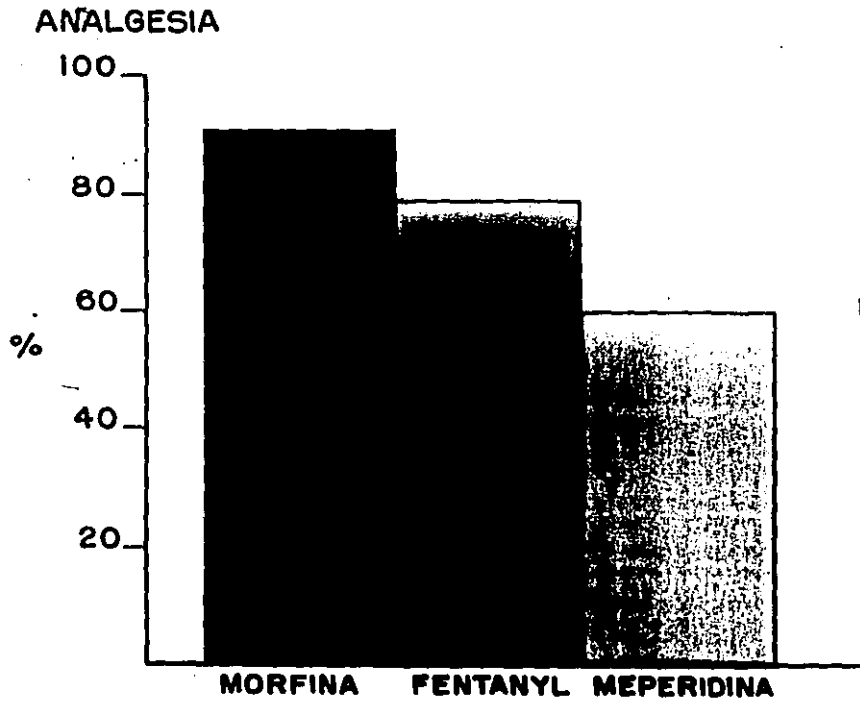
TABLA N° 4

**LATENCIA Y DURACION DE LOS 3 OPIACEOS
ADMINISTRADOS INTRAVENTRICULARMENTE**

	MORFINA	FENTANYL	MEPERIDINA
LATENCIA \bar{x}	3 min	10 min	15 min
DURACION DE EFECTO ANALGESICO \bar{x}	18 horas	7.5 horas	6 horas

HECMR

TABLA N° 6

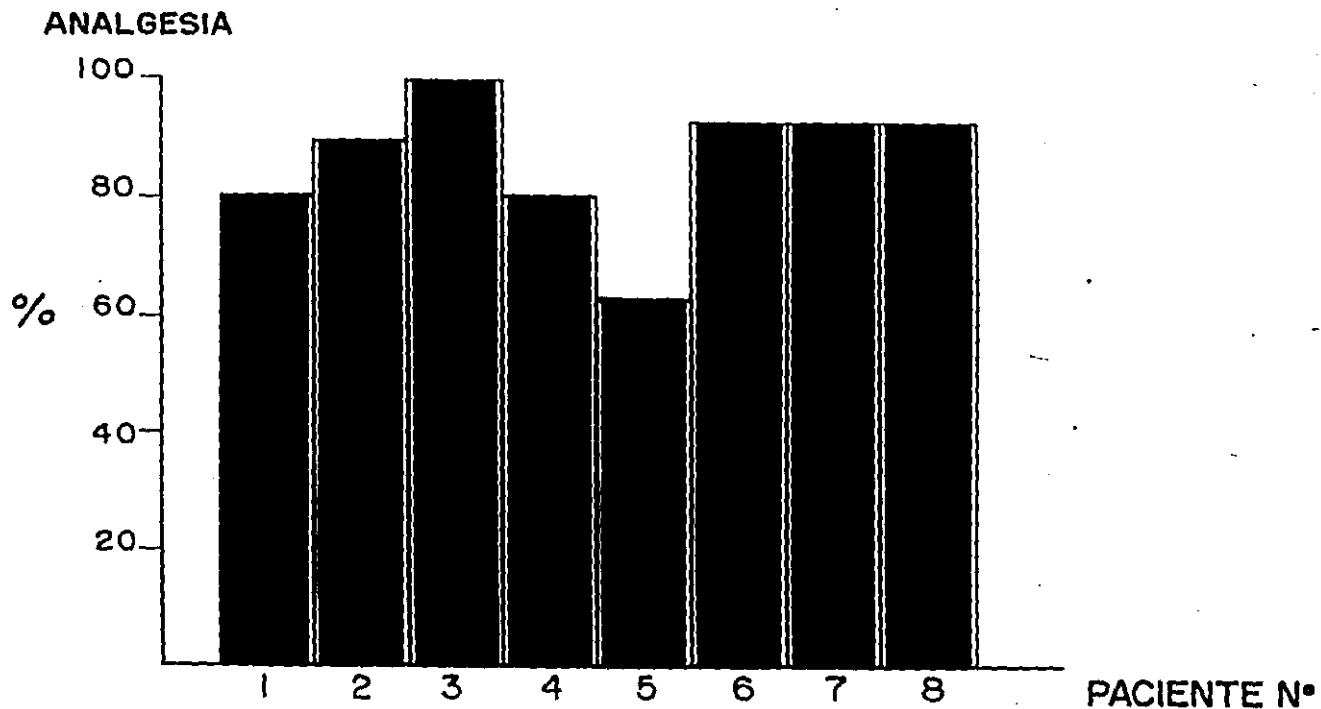


PORCENTAJE PROMEDIO DE ANALGESIA

**OPIACEO
INTRAVENTRICULAR**

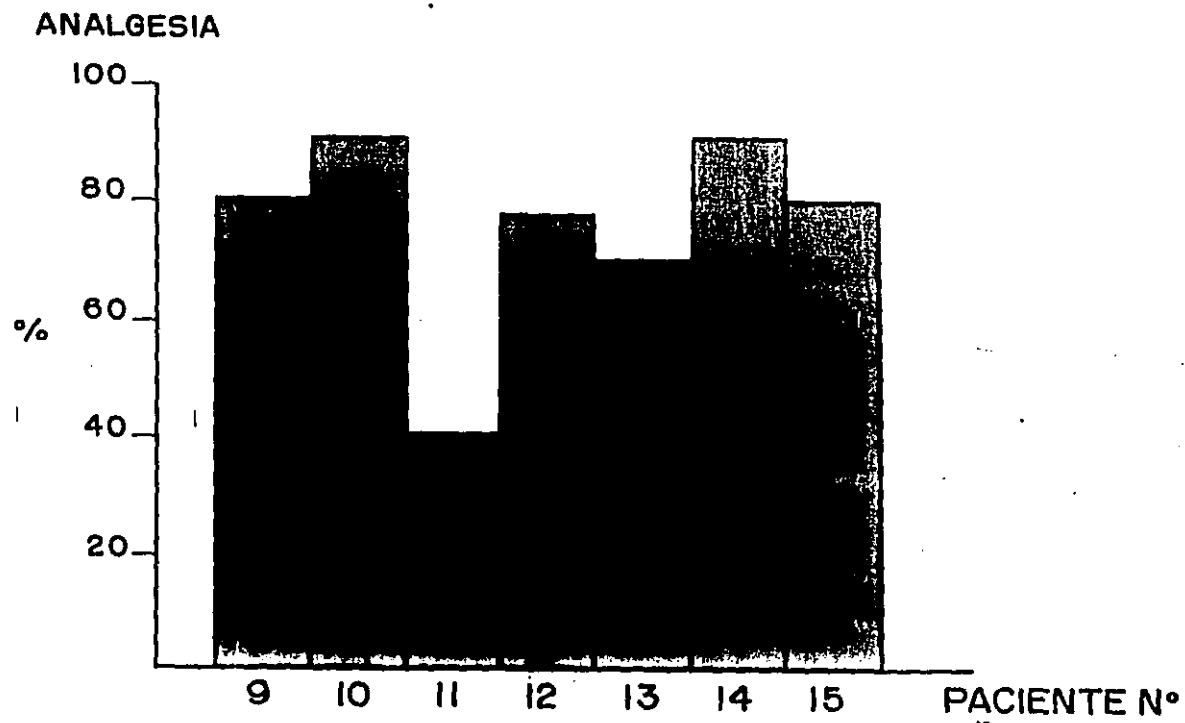
GRAFICA N° 1

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



PORCENTAJE PROMEDIO DE ANALGESIA CON LA
ADMINISTRACION INTRAVENTRICULAR DE MORFINA.

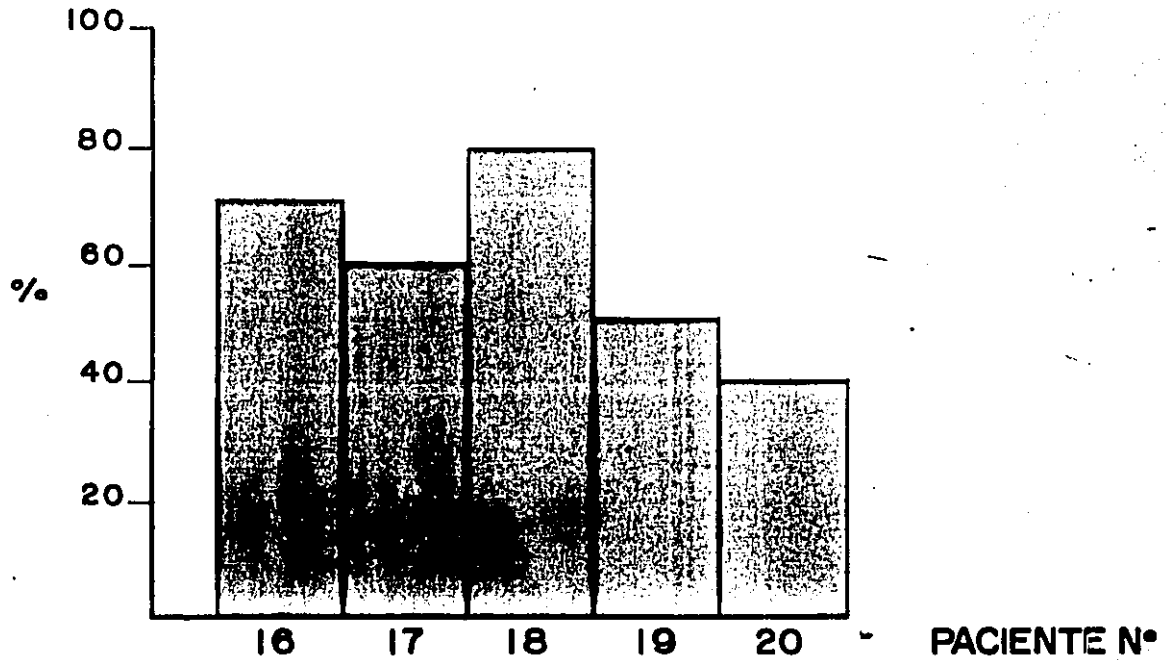
GRAFICA N° 2



PORCENTAJE PROMEDIO DE ANALGESIA CON LA ADMINISTRACION INTRAVENTRICULAR DE FENTANYL

GRAFICA N° 3

ANALGESIA



PORCENTAJE PROMEDIO DE ANALGESIA CON LA ADMINISTRACION INTRAVENTRICULAR DE MEPERIDINA.

GRAFICA N° 4

**EFFECTOS COLATERALES A LA ADMINISTRACION
DE OPIACEOS INTRAVENTRICULARES.**

MORFINA		FENTANYL		MEPERIDINA	
	N° PACIENTES		N° PACIENTES		N° PACIENTES
SOMNOLENCIA	(4)	SOMNOLENCIA	(3)	SOMNOLENCIA	(4)
NAUSEA	(4)	NAUSEA	(2)	NAUSEA	(4)
VOMITO	(2)	PRURITO	(5)	VOMITO	(4)
EUFORIA	(1)	CEFALEA	(3)	PALIDEZ	(2)
				DIAFORESIS	(3)
				VISION BORROSA	(1)
				ILUSIONES	(1)
				HIPOTENSION	(1)

B I B L I O G R A P H I A

- 1.-Allan I. Basbaum & Howard L. Fields: ENDOGENOUS PAIN CONTROL SYSTEMS
BRAINSTEM SPINAL PATHWAYS AND ENDORPHIN CIRCUITRY.
Ann. Rev. Neurosci. 7:303-336, 1984.
- 2.-Atueh SF; Kubar IJ: AUTORADIOGRAPHIC LOCALIZATION OF OPIATE RE--
CEPTORS IN RAT BRAIN.
Brain Res. 124:53-67, 1978.
- 3.-Basbaum AI; Fields LH: ENDOGENOUS PAIN CONTROL MECHANISMS: REVIEW &
HYPOTHESIS.
Ann Neurol 4:451-462, 1978.
- 4.-Berger OG et al: SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONIST INDUCE HYPERALGESIA
WITHOUT PREVENTING MORPHINE ANTINOCICEPTION.
Pharmacol Biochem Behav 13:873-878, 1983.
- 5.-B. Roquefull, et al: INTRAVENTRICULAR ADMINISTRATION OF MORPHINE IN
PATIENTS WITH NEOPLASTIC INTRACTABLE PAIN.
Surg Neurol 21:155-158, 1984.
- 6.-B. Hermans et al: INTERACTION OF PEPTIDES AND MORPHINE-LIKE NARCOTIC
ANALGESICS WITH SPECIFICALLY LABELLED MU & DELTA RECEPTOR BINDING SI--
TES.
Arch. Int. Pharmacodyn:263:317-319, 1983.
- 7.-Cooms DW: RELIEF OF CONTINUOUS CHRONIC PAIN BY INTRAESPINAL NARCOTICS
INFUSION VIA AN IMPLANTED RESERVOIR.
JAMA 4:2336-2339; 1983.

8.-CR Choi MS; INTRAVENTRICULAR OR EPIDURAL MORPHINE INJECTION FOR SE-
VERE PAIN.

8th International Congress of Surgical Neurology No.220/1985.

9.-Cooperman AM et al; USE OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL STIMULATION IN
THE CONTROL OF POSTOPERATIVE PAIN ; RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMI-
ZED CONTROLLED STUDY.

Am.J.Surg 133/185-187,1977.

10.-Dennis W. Coombs; Richard L.Saunders; INTRAESPINAL INFUSION OF NAR-
COTICS DRUGS.

RH Wilkins ,SS Rengachary (eds) NEUROSURGERY Mc. Graw-Hill Inc. Vol
111 pp:2330-2337,1985.

11.-Dickenson AH, et al; ROLE OF THE NUCLEOUS RAPHE MAGNUS IN OPIATE -
ANALGESIA AS STUDIED BY THE MICROINJECTION TECHNIQUE IN THE RAT.
Brain Res. 170/95-111,1979.

12.-Duggan AW et al; SUPPRESSION OF TRANSMISSION OF NOCICEPTIVE IMPULSES
BY MORPHINE: SELECTIVE EFFECTS OF MORPHINE ADMINISTERED IN THE RE--
GION OF THE SUSTANCIA GELATINOSA.

Br. J. Pharmacol 61: 65-76,1977.

12.-Earl Uedin, PhD et al; LOCALIZATION ASSAY AND STRUCTURE OF ENDOR-
PHINS.

Endorphins in Mental Health Research. Oxford University Press. New
York, 1979.

14.-Erickson DL, Michaelson L, Lo A et al; INTRATECAL MORPHINE FOR TREAT-
MENT OF PAIN DUE TO MALIGNANCY.

Presented at the IV World Congress on Pain.

Seattle, Washington, Sep:1984.

- 15.-Frederick WL. NEUROANATOMICAL SUSTRATES OF NOCICEPTION IN THE SPINAL CORD.
PAIN 1:325-336,1975.
- 16.-Fumizaki Takeda et al: THE PITUITARY AS A TARGET OF ANTALGIC TREATMENT OF CHRONIC CANCER PAIN. A POSSIBLE MECHANISM OF PAIN RELIEF THROUGH PITUITARY ABLATION.
8th. Congr. of Neurol Surg. TorontoCan. No.221, Jul,1985.
- 17.-Gebhart GF: OPIATE AND OPIOID PEPTIDE EFFECTS ON BRAIN STEM NEURONS -- RELEVANCE TO NOCICEPTION AND ANTINOCICEPTIVE MECHANISMS.
PAIN 12: 93-140, 1982.
- 18.-Greenberg et al: BENEFIT FROM A TOLERANCE TO CONTINUOUS INTRATHECAL-- INFUSION OF MORPHINE FOR INTRACTABLE CANCER PAIN.
J. NEUROSURG 57: 360-364,1982.
- 19.-Hunter M. et al: MEMORY FOR PAIN.
PAIN 8: 377-381,1980.
- 20.-Harbaugh R et al: IMPLANTED CONTINUOUS EPIDURAL MORPHINE INFUSION SYSTEM PRELIMINARY REPORT.
J. NEUROSURG. 56: 603-606, 1982.
- 21.-Irwin S. et al: THE EFFECTS OF MORPHINE, METHADONE, & MEPERIDINE ON SOME REFLEX RESPONSES OF SPINAL ANIMAL, TO NOCICEPTIVE STIMULATION.
J. PHARMACOL EXP. THER. 101: 132-143,1950.
- 22.-Karel Saurek et al: CENTRAL THERMONIELOCOAGULATION FOR INTRACTABLE CHRONIC PAIN AND OPIOID PEPTIDES.
8th INT. CONGR. OF NEUROL SURG. TORONTO CAN. JUL. No. 221, 1985.
- 23.-Kuhart MJ. Pert CB, Snyder SH. REGIONAL DISTRIBUTION OF OPIATE RECEPTORS

TOR BINDING IN MORKEI & HUMAN BRAIN.

NATURE 245: 447-450, 1973.

24.-Lamotte C, Pert CS, Snyder SH: OPIATE RECEPTOR BINDING IN PRIMATE SPINAL CORD: DISTRIBUTION AND CHANGES AFTER DORSAL ROOT SECTION.

BARIN RES 112: 407-412, 1976.

25.-Larss Terenius: ENDORPHINS - THE FIRST THREE YEARS.

AM. HEART J. 98: 681-683, 1979.

26.-Lenzi O. MD et al: INTRAVENTRICULAR MORPHINE IN PARANEOPLASTIC PAINFUL SYNDROME OF THE CERVICOFACIAL REGION.: EXPERIENCE IN THIRTY-EIGHT CASE.

NEUROSURGERY 17: 6-11, 1985.

27.-Lewis BJ. THE USE OF OPIATE ANALGESICS IN CANCER PATIENTS.

CANCER TREAT REP. 03: 341-342, 1979.

28.-Leavens ME, Hills CS et al: INTRATHECAL & INTRAVENTRICULAR MORPHINE FOR PAIN IN CANCER PATIENTS.

J. NEUROSURG 56: 241-245, 1982.

29.-Lord, J. AM et al: ENDOGENOUS OPIOID PEPTIDES: MULTIPLE AGONIST AND RECEPTORS.

NATURE: 267: 495-503, 1977.

30.-Melzack R, Wall PD: PAIN MECHANISM. A NEW THEORY.

SCIENCE 150: 971-979, 1965.

31.-Paul F. White et al: NEWER ANALGESIC THERAPY. CLIN PHARMACOL THER.

208: 1-6, 1964.

32.-Martin W. Osler et al: PAIN OF TERMINAL CANCER PATIENTS.

ARCH. INTERS. MED 138: 1801-1802, 1978.

- 33.-Polletti CE, Schmidek HH, Sweet WH. PAIN CONTROL WITH IMPLANTABLE SYSTEMS FOR THE LONG TERM INFUSION OF INTRASPINAL OPIOIDS IN MAN. IN SCHMIDEK HH, SWEET WH (eds). OPERATIVE NEUROSURGICAL TECHNIQUES NEW YORK, GRUNE & STRATTON, VOL. II, pp 113-1209, 1982.
- 34.-Ramiro D, Lobato et al. INTRAVENTRICULAR MORPHINE FOR CONTROL OF PAIN IN TERMINAL CANCER PATIENTS. J. NEUROSURG 59: 627-633, 1983.
- 35.-Randall L, Daut et al; THE PREVALENCE AND SEVERITY OF PAIN IN CANCER. CANCER 50: 1913, 1981, 1982.
- 36.-R. Melzack. ON THE LANGUAGE OF PAIN. ANESTHESIOLOGY. 34: 51-59, 1971.
- 37.-Richard D. Penn et al; CANCER PAIN RELIEF USING CHONIC MORPHINE INFUSION. J. NEUROSURG. 61:302-306, 1984.
- 38.-Randall L. Daut et al; DEVELOPMENT OF THE WISCONSIN BRIEF PAIN QUESTIONNAIRE TO ASSESS PAIN IN CANCER AND OTHERS DISEASES. PAIN 17: 197-210, 1983.
- 39.-Simantov R. et al; MORPHINE LIKE PEPTIDES, LEUCINE-ENKEPHALIN AND THIONINE-ENKEPHALIN. INTERACTION WITH OPIATE RECEPTOR. MOL PHARMACOL. 12: 987, 1976.
- 40.-Shirley A. Joseph. ANATOMY OF THE CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR AND OPIOMELANOCORTIN SYSTEMS OF THE BRAIN. SYMPOSIUM. FED. PROCED. 44: 100-107, 1985.