



11202
119

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CURSO UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGIA

**“SISTEMAS PARA ADMINISTRACION DE OPIOIDES
INTRAESPINALES EN DOLOR POR CANCER”**

SECRETARIA DE SALUD **TESIS DE POSGRADO**
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FERNANDO SANCHEZ VIVEROS



DIRECCION DE ENSEÑANZA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO © D

MEXICO D. F.

2003

A



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

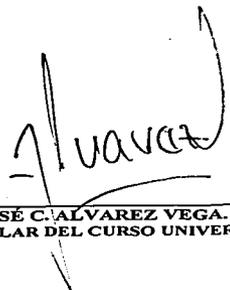
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

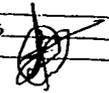

DR. SERGIO BAUTISTA SANCHEZ
ASESOR DE TESIS


SUBDIVISION DE ANESTESIOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM


DR. JOSÉ C. ALVAREZ VEGA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: FERNANDO SANCHEZ
VIVEROS
FECHA: 8 de octubre
FIRMA: 

INDICE

1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	3
3. EPIDEMIOLOGIA	5
4. CLASIFICACION DEL CANCER	9
5. MECANISMOS DE DOLOR POR CANCER	11
6. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES INTRAESPINALES	16
7. SISTEMAS DE ADMINISTRACION INTRAESPINAL	20
8. CONCLUSIONES	28
9. ANEXOS	29
10. BIBLIOGRAFIA	35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS

A MI ESPOSA:

Por tu apoyo incondicional a lo largo de esta especialidad y de nuestra vida.

A MIS HIJOS:

Por ser siempre uno de los más grandes motivos de superación.

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Por compartir siempre mis triunfos y fracasos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El dolor como experiencia sensorial resulta difícil de definir. Hay autores que lo definen como una sensación de origen periférico con percepción superior, es el resultado final de otras integraciones a niveles inferiores.

Melzack lo define como una experiencia altamente personal y variable, influenciada por la cultura, aprendizaje, el medio y otras actividades cognitivas. El concepto de dolor abarca en general tres componentes:

- a) Nocicepción o detección por parte del organismo de los estímulos dolorosos.
- b) Dolor o percepción y reconocimiento consiguiente del estímulo nociceptivo.
- c) Sufrimiento o respuesta afectiva, conductual y emocional al dolor.

El dolor como sensación posee su propio aparato sensitivo, que en líneas generales se inicia a nivel de unos receptores en forma de terminaciones nerviosas libres que van a parar a una neurona a nivel del ganglio raquídeo posterior medular y se continúa por una vías de conducción ascendentes hacia el córtex, donde se integra la sensación como dolor y de allí parten unas vías descendentes, moduladoras de la respuesta dolorosa. (32)

El dolor crónico ocurre en la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado. Se calcula que más del 80 % sufren de éste antes de su muerte. Lamentablemente, durante muchos años el dolor y otros síntomas devastadores para el enfermo no fueron valorados adecuadamente.

Hoy día el tratamiento del síndrome doloroso, así como el cortejo sintomático que acompaña al paciente con cáncer avanzado, constituyen una de las mayores preocupaciones de los anestesiólogos, algólogos, oncólogos y otros profesionales dedicados a la atención del cáncer. (16)

En las últimas décadas no se han descubierto muchas drogas, pero sí se han modificado e incrementado las vías de administración.

La posibilidad de administración intratecal de opiáceos centró la atención del tratamiento del dolor desde el descubrimiento de los receptores opiáceos en médula espinal en 1976. En 1979 Wang et al 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 80s. Posteriormente y tras el uso clínico de las bombas de infusión implantables en 1982 se usaron para el tratamiento del dolor maligno. (4)

Según la escala terapéutica diseñada por la OMS para el tratamiento del dolor oncológico 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. (5,7)

El dolor del cáncer puede controlarse eficazmente a través de medios relativamente sencillos hasta en un 90% de los pacientes que padecen cáncer. Aunque no siempre se puede eliminar por completo el dolor del cáncer o los síntomas que lo acompañan, el uso apropiado de las terapias disponibles (opioides intraespinales), puede aliviar eficazmente el dolor en la gran mayoría de los pacientes. El tratamiento del dolor mejora la calidad de vida del paciente durante todas las etapas de la enfermedad. Los pacientes con cáncer avanzado experimentan múltiples síntomas concurrentes y dolor; por tanto, un manejo óptimo del dolor necesita de una evaluación sistémica de los síntomas y un manejo adecuado para obtener una calidad de vida óptima. (15, 22,31)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

Existe una tendencia generalizada a creer que el uso de la vía espinal, para obtener analgesia, es reciente, pero esto no es cierto ya que el abordaje del espacio peridural fue descrito hace muchos años. En 1901 Sicord y Cathelin describen, por primera vez, la administración de inyecciones epidurales de anestésicos locales a través de hiato sacro, pero no fue hasta 1921 que el español Fidel Pages describe y publica por primera vez la aplicación práctica de la vía peridural lumbar, posteriormente, en 1931, Dogliotti difunde la técnica que fue seguida rápidamente por diversos clínicos, entre ellos Gutiérrez quien describió la técnica llamada "de la gota pendiente". (4)

Uno de los más apasionantes progresos en medicina ha sido el descubrimiento de los receptores opiáceos y de su farmacología. La identificación de estos receptores opiáceos en el cerebro y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal propició que de una forma experimental se demostrara la asociación existente entre la administración intratecal de morfina, la aparición de una antinocicepción potente y prolongada, dependiente de las dosis y reversible con naloxona. En 1970 Goldstein descubre los receptores opioides, los cuales son aislados primero en el tejido nervioso, depuse en el cerebro y posteriormente en la médula espinal. Como una consecuencia lógica de todos estos descubrimientos se inicio la administración de opioides por ambas vías espinales (epidural e intratecal) persiguiendo el objetivo de modular e dolor en humanos, esta modalidad de administración de los opioides se utilizó, al principio, en el tratamiento del dolor postoperatorio y mas tarde se inicio su administración en el dolor crónico de origen oncológico resistente a otras alternativas de tratamiento.

La primera aplicación clínica de la morfina intratecal para tratar el dolor severo, fue descrita por Want en 1979; a un grupo de pacientes con cáncer de vejiga cuyo dolor no se controlaba con dosis altas de morfina por vía oral. Ingresados en la clínica Mayo, se les sometió a la administración intratecal de una dosis única de morfina, con la esperanza de encontrar una alternativa que hiciera innecesario la utilización de procedimientos ablativos neuroquirúrgicos que aliviaran el dolor de estos pacientes, el resultado analgésico obtenido en todos los casos fue muy positivo lográndose un alivio completo del dolor. Pocas semanas después Behar consigue los mismos resultados analgésicos mediante la administración de dosis pequeñas de morfina pero en este caso por vía epidural aunque también en pacientes oncológicos. En el mismo año 1979, Cousins administro meperidina por la vía peridural obteniendo una analgesia caracterizada por un rápido alivio del dolor que permaneció por un promedio de seis horas sin que apareciera evidencia de bloqueo sensitivo, motor o simpático. Por este motivo el mismo autor sugiere la utilización del termino de "analgesia medular selectiva", que sirve para diferenciar la analgesia obtenida mediante la administración de opiáceos por vía espinal del bloqueo anestésico secundario a la administración espinal de anestésicos locales. (7, 22,24)

A partir de la realización de estos estudios se inicio un periodo, que se puede denominar de crecimiento exponencial respecto a la administración espinal de

opioides para la obtención de analgesia en pacientes con cuadros dolorosos por cáncer refractarios a otros tipos de tratamiento mas convencionales. (11)

La aparición de modificaciones en las técnicas, los nuevos sistemas implantables y el uso de los sistemas de infusión para la administración de analgesia controlada por el paciente (PCA), que permite en muchos casos optimizar el uso de los analgésicos, han contribuido a perfeccionar las vías de administración y mejorar los resultados, a pesar de que el costo se ha elevado por el grado de sofisticación de nuevos elementos y equipos. (28)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EPIDEMIOLOGIA

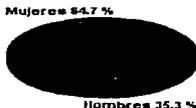
El cáncer constituye un problema de salud pública. En nuestro país constituyó la segunda causa de muerte en el año de 1995, con 48,222 decesos, el 11.2 % del total de muertes.

La detección, diagnóstico y manejo terapéutico de las neoplasias malignas requieren de una estructura organizada de médicos, paramédicos, técnicos, instituciones y tecnología de elevado costo.

La evaluación de la incidencia de Cáncer es una herramienta importante en las decisiones de prevención y tratamiento del mismo. Los datos que aquí se exponen provienen del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México (RHNNM).

En 1995 se reportaron 73,299 casos nuevos de cáncer en México con predominio del sexo femenino (64.7%).

La distribución por edad de acuerdo al sexo muestra en el sexo masculino el primer lugar en el grupo de 75 años y más con el 20%, seguido por el de 60 a 64 con el 11.8%. En las mujeres también fué el grupo de 75 años y mayores el más elevado con el 11.5% seguido por el grupo de 45 a 49 años con el 11.2% y después el grupo de 40 a 44 años (10.0%)



Los primeros cinco lugares según su topografía fueron: El cuello del útero 21.5%, Glándula Mamaria (fem) 10.6%, Glándula Prostática 5%, Estómago 3.9%, Ganglios Linfáticos 3.7 %.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución de casos de neoplasias malignas por topografía en hombres:

Lugar	Localización	No.	%
1	Glándula Prostática	3,674	14.2
2	Estómago	1,620	6.3
3	Ganglio Linfático	1,566	6.1
4	Tejidos Blandos	1,332	5.2
5	Testículo	1,233	4.8
6	Tráquea, Bronquios y Pulmón	1,139	4.4
7	Vejiga Urinaria	1,136	4.4
8	Laringe	842	3.3
9	Encéfalo	702	2.7
10	Riñón y otros órganos urinarios	660	2.6

Distribución de neoplasias malignas por topografía en mujeres:

Lugar	Localización	No.	%
1	Cuello del Útero	15,749	33.2
2	Mama	7,791	16.4
3	Ovario	1,684	3.5
4	Cuerpo del Útero	1,432	3.0
5	Estómago	1,258	2.7
6	Glándula Tiroides	1,211	2.6
7	Ganglios Linfáticos	1,179	2.5
8	Tejidos Blandos	1,080	2.3
9	Vesícula Biliar y Vías Intrahepáticas	763	1.6
10	Colon	728	1.5

CARCINOMA DEL CUELLO UTERINO

Morbilidad (trienio 1993-1995)

De acuerdo con el RHHM el cáncer cervico-uterino ocupó el primer lugar respecto a localización con 41,326 casos, lo que corresponde al 22.5% del total registrado.

Las cifras señalan que también ocupó la primera posición en la población femenina en el trienio 1993-1995 (34.7%). Los grupos de edad más afectados son los de 35 a 59 años (33.6%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La variante histológica más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (91.5%); siguen en orden de importancia el adenocarcinoma y el carcinoma SAI con 3.7% y 2.8% respectivamente.

De acuerdo con la notificación por institución, el sector público reportó mas del 70% de los casos y el sector privado el 15.9%.

Con respecto a la entidad federativa, el Distrito Federal, Jalisco y Veracruz son los estados que reportaron los más altos porcentajes, y los estados de Quintana Roo, Baja California Sur los menores. Sonora, con 680 casos representó el 1.6%.

Morbilidad (trienio 1993-1995)

De acuerdo con el RHHM el cáncer cervicouterino ocupó el primer lugar respecto a localización con 41,3326 casos, lo que corresponde al 22.5% del total registrado.

Las cifras señalan que también ocupó la primera posición en la población femenina en el trienio 1993-1995 (34.7%). Los grupos de edad más afectados son los de 35 a 59 años (33.6%).

La variante histológica más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (91.5%); siguen en orden de importancia el adenocarcinoma y el carcinoma SAI con 3.7% y 2.8% respectivamente.

De acuerdo con la notificación por institución, el sector público reportó mas del 70% de los casos y el sector privado el 15.9%.

Con respecto a la entidad federativa, el Distrito Federal, Jalisco y Veracruz son los estados que reportaron los más altos porcentajes, y los estados de Quintana Roo, Baja California Sur los menores, Sonora con 880 casos representó el 1.6%. (10)

CANCER DE GLANDULA MAMARIA

Morbilidad (trienio 1993-1995)

El cáncer de mama femenino ocupó la segunda posición respecto a localización con 19,909 casos, lo que corresponde al 10.8% del total registrado. También ocupó el segundo lugar en la población femenina en el trienio 1993-1995 (10.8%). El grupo de edad más afectado es el de 40 a 44 años.

Los tipos histológicos que pueden presentar este tipo de neoplasias son los adenocarcinomas (96.8%), carcinoma SAI (2.5%), sarcomas y tumores malignos sin especificar (0.3%) y Linfoma no Hodgkin (0.2%).

De acuerdo con la notificación por institución, el sector público reportó más del 70% de los casos y el sector privado, el 19.3%.

El Distrito Federal, Nuevo León, Jalisco y Veracruz registraron los más altos porcentajes, mientras que Quintana Roo, Tlaxcala, Baja California Sur y Campeche, los menores. Sonora, con 401 casos representó el 2%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CANCER DE PROSTATA

El carcinoma prostático ocupó el cuarto lugar respecto a localización con 9,088 casos, lo que corresponde al 4.9% del total registrado. También ocupó el primer lugar en la población masculina en el trienio 1993-1995 (14.1%). Esta patología afecta a hombre después de los 45 años, con el mayor porcentaje el grupo de 75 años y más.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más común, constituyendo más del 90%.

Respecto a la notificación por institución, el IMSS reportó el 40.8% de los casos, seguido por el sector privado con el 22.6%.

La entidad federativa con más alto porcentaje fue el Distrito Federal con el 35.6%, seguida por Nuevo León con el 10.4%. Sonora con 169 casos representó el 1.9%. (10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION DEL CANCER

Básicamente, los tumores se pueden clasificar de acuerdo con tres características:

- Su lugar de origen por ejemplo, de pulmón, de mama, de próstata, de colon, de recto, etc.
- El tejido o célula del que proceden. El cuerpo está formado por células que se encuentran en distintos tejidos. Los tejidos tienen, además de las células, gran número de sustancias que las rodean y que contribuyen a las características de cada tejido. Todas estas sustancias se denominan espacio extracelular. Por ejemplo, en los huesos, el espacio extracelular está formado por colágeno y cristales de calcio que le dan dureza. Si consideramos a la sangre un tejido, las células serían los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas y el espacio extracelular sería el plasma, compuesto de proteínas y agua, fundamentalmente, lo que permite que sea muy fluida. Podríamos continuar así con todos los tejidos.

De acuerdo con esto, encontramos los siguientes grupos de tumores malignos:

Los carcinomas son, con mucha diferencia, los más frecuentes. Los carcinomas se originan en los *epitelios*, que son los tejidos que revisten las cavidades y los conductos del cuerpo, además de la piel. También son epitelios las glándulas, que se encargan de segregar sustancias. Si los carcinomas se parecen, al microscopio, a la piel, se les denomina *epidermoides*, que son los más frecuentes en la boca, la laringe, la faringe, el cuello del útero entre otros sitios. Si, por el contrario, se parecen a glándulas, se les denomina "adenocarcinomas". Estos tumores representan la gran mayoría de los tumores de mama, próstata, estómago, riñón, colon y recto. El epitelio de las vías urinarias es diferente al glandular y a la piel y se llama *epitelio de transición*. Lógicamente, los carcinomas que proceden de este epitelio, que son los más frecuentes en la vejiga, se denominan carcinomas transicionales. Hay un tipo de carcinoma denominado *carcinoma in situ* que es un tipo especial de tumor. Se trata de un tumor que no ha atravesado la primera barrera que se encuentran los carcinomas para extenderse y, en principio, no puede haberse extendido a los ganglios linfáticos ni haber producido metástasis.

En segundo lugar (aunque no por frecuencia), nos encontramos a los sarcomas, que proceden del tejido *conjuntivo* y sus derivados. Como el tejido conjuntivo se encuentra en todo el cuerpo, estos tumores pueden aparecer en cualquier parte, aunque son poco frecuentes. Como ejemplos se pueden citar los sarcomas de hueso y los miosarcomas. Otra variedad de tumores son los linfomas, que se derivan de los linfocitos y suelen surgir en los ganglios linfáticos. Las leucemias se producen en la médula ósea y comparten algunas características con los linfomas.

Los melanomas son tumores que suelen surgir en la piel (aunque también en otras localizaciones), pero que son muy distintos de los carcinomas, tanto al microscopio como en su comportamiento, por lo

que se les clasifica por separado. Los tumores del sistema nervioso central se clasifican también por separado. La mayoría de ellos pertenecen al grupo de los gliomas, aunque, a pesar de ser poco frecuentes, la variedad es muy amplia.

Los tumores que se parecen mucho a su tejido original, se dice que son *muy diferenciados* y cuanto menos se parecen menos diferenciados son. De vez en cuando, aparecen tumores que no se parecen a ningún tejido, porque son muy poco diferenciados. Suelen ser agresivos, pero esto no es universal.

- Su extensión. En la mayoría de los tumores, para definir su extensión, se utiliza una clasificación denominada TNM. En este tipo de clasificación, se asigna un número a la T de acuerdo con el tamaño o la invasión del tumor primario (en el sitio original), se asigna otro número a la N de acuerdo con los ganglios linfáticos afectados y otro número a la M según si hay metástasis a distancia. A cada combinación de números para T, N y M se le asigna un grado de extensión global que se relaciona con la probabilidad de curación. Este grado de extensión se llama estadio, que suele ser de la clasificación TNM, aunque hay tumores en que se usan otras clasificaciones.

Por tanto, podemos decir, por ejemplo, que un tumor es: Un carcinoma epidermoide de pulmón T1N0M0 (estadio I de la TNM). Lo que quiere decir que es un tumor derivado de un epitelio, parecido a la piel al microscopio, localizado en el pulmón, pequeño, que no invade estructuras importantes y sin metástasis ganglionares ni a distancia o Un adenocarcinoma de mama T2N1M0, que quiere decir que es un tumor derivado de un epitelio de tipo glandular, relativamente pequeño, con metástasis en los ganglios linfáticos y sin metástasis a distancia. (oo)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MECANISMOS DE DOLOR POR CANCER

Causas de dolor en el cáncer.

Los síndromes dolorosos en el cáncer pueden ser divididos en tres grandes categorías:

1. Dolor asociado al cáncer (80 %).
2. Dolor asociado a la terapia del cáncer (15 %).
3. Dolor no relacionado con el cáncer (5 %).

El primero y mas importante categoría es el dolor relacionado con el crecimiento tumoral directo. Este grupo incluye entre el 65% al 78% de los problemas de dolor por cáncer. Metástasis óseas, compresión e infiltración de nervios son las causas más comunes de dolor por compromiso tumoral directo.

La segunda categoría incluye, entre el 19% y el 25% de los problemas de dolor, que ocurren durante el curso o como resultado de la quimioterapia, cirugía o radioterapia.

La última categoría compromete al 3% al 10% de los pacientes, y corresponde a padecimientos dolorosos asociados no relacionados con el cáncer, ni la terapia del cáncer.

1-DOLOR ASOCIADO AL CANCER.

Síndromes asociados a infiltración directa del tumor.

Infiltración tumoral de tejido óseo.

La invasión de hueso por tumores primarios o metástasis óseas constituyen la más común causa de dolor en adultos y niños con cáncer. Existen nociceptores presentes en el hueso, especialmente en el área de hueso compacto, periostio y componentes articulares excepto cartilago y médula ósea. Estas estructuras pueden ser activadas tanto por estímulos mecánicos como químicos. Las metástasis están comprometidas por dos mecanismos, destrucción activa del hueso o por neoformación de hueso. La hipótesis considera que las prostaglandinas se relacionan con el origen del dolor tanto en los procesos osteolíticos como en los osteoblásticos de las metástasis óseas las PGE1 y PGE2, por ejemplo, son dos potentes agentes hiperalgésicos.

También estarían comprometidos en los mecanismos fisiopatológicos los macrófagos óseos, factores circulantes tales como calcitonina, variaciones en el metabolismo del calcio, receptores hormonales. Todos se manifestaran por la presencia del dolor nociceptivo somático (15,16)

Algunos síndromes cuya manifestación adquieren entidad clínica son:

Metástasis de base de cráneo.

Secundario a tumor nasofaríngeos, manifestado por dolor cervical y occipital. Requiere TAC o RNM para detectarlo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndrome del Foramen Yugular.

Dolor localizado en vertex, irradiado a hombro, que se exagera con los movimientos del cuello. Disartria, disfagia agregan síntomas neurológicos compatibles con compromiso del IX, X, XI y XII par.

Metástasis del clivus.

Cefalea en vertex que se exagera con los movimientos del cuello, compromiso del VI al XII par.

Metástasis del seno esfenoidal.

Cefalea bifrontal, retroorbitaria, a veces diplopía, trastornos olfatorios.

Fractura del odontoides.

Dolor occipital, intensificado con los movimientos que puede desarrollar signos de compresión medular manifestado por déficit sensitivo-motor y autónomico con paraplejía o tetraplejía.

Metástasis de columna vertebral.

Presentación variable de localización cervical (15%), torácico (70%) o lumbar (15%) con dolor local y/o irradiación radicular, que puede evolucionar con signos y síntomas de compresión medular. Dolor profundo y sordo se agrava en el decúbito y sedestación.

Más frecuente en pacientes portadores de ca de mama, próstata, ovario, etc.

Infiltración tumoral de nervios, plexos y meninges.

Estos síndromes dolorosos son la expresión del compromiso infiltrativo del nervio o de la compresión de estructuras nerviosas. Aquí hay daño del axon y mielina y dará como consecuencia la producción de dolor neuropático.

Nervio periférico.

Los nervios más comúnmente comprometidos son tumores que invaden el espacio intercostal, paravertebral o retroperitoneal. Se caracteriza por dolor constante, quemante con disestesias en un área de pérdida sensorial. El dolor es radicular y frecuentemente unilateral. La presentación más común es la mts de costilla que produce atrapamiento intercostal.

Plexopatía Braquial.

El Síndrome de Pancoast es el mejor ejemplo de compromiso del plexo braquial, por infiltración de tumor primario o metastático del apex pulmonar. El dolor es el síntoma inicial en el 95% de los casos, manifestado a nivel del hombro y región paraespinal y codo ipsilateral. Las disestesias y el compromiso motor de las raíces inferiores del plexo pueden asociarse a las manifestaciones

ESTE CON
FALLA DE ORIGEN

clínicas. En el 50% de los casos se presenta con un síndrome de Horner y otras manifestaciones de compromiso del simpático cervical.

Plexopatía Lumbosacra.

Es una de las complicaciones más incapacitantes de los tumores pélvicos, por el dolor y la debilidad motora que inmoviliza al paciente. Debe diferenciarse del compromiso de la cuerda espinal, cauda equina o compromiso radicular.

El dolor en el 75% de los pacientes es la primera manifestación con carácter quemante o disestesico local, radicular o referido. Pacientes con linfoma, ca de mama o tumores colorectales o sarcoma se quejan de dolor sacro localizado posteriormente. La disfunción esfinteriana es rara al comienzo. Los estudios por imágenes tales como TAC y RNM resuelven generalmente el diagnóstico. Habitualmente la plexopatía lumbo-sacra sugiere una enfermedad avanzada.

Metástasis leptomeningea.

Entidad clínica asociada a dolor que puede observarse hasta en el 40% de los pacientes.

Puede manifestarse como cefalea y rigidez de nuca o bien dolor lumbar bajo y glúteo.

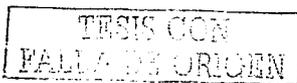
Resulta de la tracción de las estructuras meníngeas. En pacientes con cáncer conocido disfunción neurológica de varios niveles sugiere este diagnóstico. Consideraciones alternativas incluyen meningitis fúngica, síndrome de cauda equina o aracnoiditis.

Infiltración tumoral de órganos macizos y huecos.

Se manifiesta como un dolor visceral mal localizado, difuso, referido a dermatomas inervados por los segmentos correspondientes de la medula espinal, por ejemplo, dolor en la zona media del abdomen superior en cinturón en el cáncer de páncreas. Es frecuente que el cáncer infiltre las vísceras huecas y provoquen obstrucción y dolor cólico o bien infiltren las vísceras macizas tales como hígado, riñón y originen alteración de la función del mismo y dolor por estiramiento o distensión de su cápsula. (15,16)

SÍNDROMES DOLOROSOS ASOCIADOS CON LA TERAPIA DEL CÁNCER.

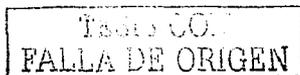
Hay dos formas de presentación de estos cuadros, algunos de ellos que se manifiestan inmediatamente después de un procedimiento terapéutico por ejemplo, una mucositis postquimioterapia, o una esofagitis postradioterapia, donde el diagnóstico puede ser obvio. Otros cuadros sin embargo se presentan muchas semanas o meses después crean la duda frente a una recidiva tumoral o un cuadro postterapéutico, por ejemplo una plexopatía braquial en una paciente irradiada por ca de mama.



Síndromes dolorosos postquirúrgicos.

Estos síndromes aparecen posterior a un procedimiento quirúrgico, o recurren posterior a una terapia dirigida al dolor. Cinco cuadros son los más representativos:

- Postdisección Radical de Cuello.
- Postmastectomía.
- Postoracotomía.
- Postnefrectomía.
- Postamputación de miembros.



Postdisección Radical de Cuello:

Posterior a la injuria quirúrgica y lesión de nervios cervicales. Manifestado por dolor urente, quemante, disestesico, áreas de déficit sensitivo y a veces shock-like. Puede presentarse además por el desbalance muscular del cuello que asemeja el cuadro del hombro congelado por contractura compensatoria. Diagnóstico diferencial con la recurrencia tumoral cuando su aparición es tardía.

Postmastectomía.

Se manifiesta a nivel región anterior del tórax, axila, hombro, cara posterior del brazo, etc. El nervio comprometido habitualmente es el intercostobraquial, con ramas sensitivas de DI y DII. Puede aparecer casi inmediatamente después de la cirugía u otras veces más tardía tanto como 6 meses después. Se exacerba con los movimientos se alivia con el reposo, presentan posiciones antalgicas semejando un síndrome de hombro congelado. (13)

Postoracotomía.

Dolor casi inmediato posterior a la cirugía, con sensación cortante a nivel del área de inervación del nervio intercostal injuriado con manifestación de cambios autonómicos o bien en un punto gatillo doloroso a nivel de la cicatriz quirúrgica. Se plantea la duda respecto al origen del dolor en esta circunstancia, ya sea originado por la formación de un neuroma traumático del intercostal o bien recidiva tumoral local. (15, 16,21)

Síndromes Postquimioterapia.

El dolor que complica a la quimioterapia es particularmente más frecuente cuanto mas agresiva y exitosa es la terapia antineoplásica. Mas frecuentemente acompaña a neuropatía periférica toxica por agentes como alcaloides de la vinca y cis platino. Se manifiesta como una polineuropatía que afecta manos y pies. (11,33)

Síndromes Posradiación.

El dolor que acompaña a la radioterapia es menos frecuente que el síndrome doloroso de las metástasis óseas. Los tres síndromes más frecuentes son la fibrosis posradiación del plexo braquial y del plexo sacro, la mielitis actínica y los tumores periféricos inducidos por radiación. El dolor se origina como resultado de cambios en la micro-vasculatura de las estructuras nerviosas, fibrosis e inflamación crónica o bien desmielinización con necrosis focal de la estructura nerviosa. (20, 27,33)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES INTRAESPINALES

El término opiáceo se había empleado anteriormente para las drogas derivadas del opio: morfina, codeína y los muchos análogos semisintéticos de la morfina.

Actualmente se pueden englobar bajo el término opioide los anteriormente mencionados y además todos los fármacos de reciente aparición totalmente sintéticos, con acciones semejantes a la morfina. En suma, engloba en sentido genérico todas las drogas, naturales y sintéticas, de acciones morfínomiméticas. (2)

CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones. Clásicamente, los opioides se han clasificado según su origen en tres grupos: 1) Naturales: se obtienen del jugo de la amapola, *Papaver somniferum* (morfina, codeína, tebaina, papaverina); 2) Semisintéticos: se obtienen a partir de modificaciones en la molécula de la morfina o de la tebaina (heroína, hidromorfina, buprenorfina); 3) Sintéticos, divididos a su vez en 4 grupos: derivados morfínicos (levorfanol), derivados de la difenilpropilamina (metadona, d-propoxifeno), benzomorfanos (pentazocina) y derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo). (2)

Una clasificación más útil, es la que divide los opioides funcionalmente, según su comportamiento frente a los distintos tipos de receptores opioides: a) Agonistas puros: se comportan como agonistas totales sobre los receptores μ , mostrando máxima actividad intrínseca (morfina, heroína, meperidina, metadona, fentanilo, sufentanilo). b) Agonistas-antagonistas mixtos: se comportan como agonistas sobre los receptores kappa y como antagonistas sobre los receptores μ (pentazocina, butorfanol). No ofrecen ventajas sobre los agonistas potentes porque tienen un rango de dosis limitado, un efecto analgésico techo y similares efectos secundarios, incluida la capacidad de crear dependencia. c) Agonistas parciales: presentan afinidad por los receptores μ pero su actividad intrínseca es menor que la de los agonistas puros (buprenorfina). d) Antagonistas: tienen afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca; desplazan de forma competitiva a los agonistas de sus receptores (naloxona). (40)

En función de su potencia, tomando como referencia a la morfina, los opioides se clasifican en: a) Débiles: codeína, dextropropoxifeno; b) De potencia moderada: tramadol, dihidrocodeína; y c) Potentes: morfina, meperidina, buprenorfina, metadona, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo. (9)

El descubrimiento de los receptores opiáceos específicos a nivel de la médula espinal, y la demostración por Yaksh y Rudy en 1976 que la administración de morfina a ese nivel producía en el animal de experimentación una intensa analgesia, por bloquear la conducción de las vías nociceptivas,

fueron las bases científicas que hicieron posible la aplicación clínica de los opiáceos por vía espinal, tanto subaracnoidea como epidural. (35)

Desde entonces prácticamente todos los opiáceos conocidos se ha administrado por vía espinal, siendo la morfina el más utilizado, y la vía epidural a la mayor preferencia. En la actualidad se cuentan por centenares los trabajos aparecidos en la literatura sobre este tema, y son varias las revisiones realizadas. Sin embargo, de todos estos estudios son pocos los que tratan sobre farmacocinética, y los que lo hacen se refieren en su mayoría a la cinética de la morfina en plasma, peor son escasos los que la cinética se ha realizado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) () o con otros opiáceos. (35)

UTILIDAD DE LA FARMACOCINÉTICA

Los estudios farmacocinético son de gran interés, pues los conocimientos resultantes de ellos forman la base racional de la administración de fármacos en la práctica clínica. Mediante este tipo de estudios se pretende llegar a conocer cómo conseguir mejor el objetivo terapéutico, es decir, obtener y mantener concentraciones adecuadas de fármaco en el lugar de acción deseado para producir el efecto específico.

Tratemos este tema principalmente bajo el punto de vista de su aplicación en la práctica clínica, sin considerar los complejos cálculos matemáticos que conlleva el determinar los parámetros farmacocinéticos, e insistiremos en las implicaciones clínicas. Habitualmente, en los estudios farmacocinéticos de sustancias que se administran por vía oral o parenteral, interesa obtener la curva de concentraciones plasmáticas a través del tiempo, para así determinar los parámetros farmacocinéticos de dicho fármaco, es decir, la vida media, el volumen de distribución, el aclaramiento plasmático, etc.

Estos estudios, tienen un interés parcial cuando el fármaco se administra por vía espinal, pues entonces sus efectos van a depender más de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que de las plasmáticas, y por ello interesa más determinar dichos parámetros en el LCR que en el plasma.

Determinar las concentraciones en LCR, de una sustancia administrada por vía intradural o peridural, presenta el inconveniente de la obtención de muestras de LCR, pues ello supone realizar varias punciones lumbares, con las molestias que conlleva para el paciente y el consiguiente riesgo de que parezcan cefaleas raquídeas y otras complicaciones. Por otra parte no es conveniente dejar un catéter en el espacio intradural para obtener muestras, por el riesgo de infección que presupone. Por todo ello se explica que haya pocos estudios farmacocinéticos completos de opiáceos administrados por vía espinal, y que los que hay sean muy parciales, es decir, que la farmacocinética se ha realizado exclusivamente en el plasma. (35, 39, 47)

El gran éxito que ha tenido y tiene esta técnica y la extendida aceptación, se deben a que con dosis menores de opiáceos de las requeridas por otras vías se obtiene una intensa, selectiva y prolongada analgesia, sin deprimir o abotargar el estado de conciencia del paciente. Como es lógico, la eficacia de la analgesia espinal con opiáceos está relacionada con la elevada disponibilidad del agente por parte del receptor, desde el lugar de administración. Vamos a describir a continuación los procesos que tienen lugar para que esto ocurra. (35,38)

ABSORCIÓN

Tras la administración intradural, el opiáceo penetra en la médula directamente, y propiamente no hay fase de absorción. En comparación con ella, la administración epidural de opiáceos presenta aspectos farmacológicos más complejos, que guardan relación con la penetración de la dura, con disposición de grasa de la zona y la absorción sistémica. Esta última hace que se alcancen niveles de opiáceos en plasma que no deben ser ignorados. Las propiedades fisicoquímicas del opiáceo tienen una importancia capital en la absorción, por depender de éstas la difusión pasiva a través de membranas. El grado de liposolubilidad es el principal (se mide mediante el coeficiente de distribución octanol-agua), siguiéndose en interés constante de disociación pKa. Otras propiedades a tener en cuenta son el peso molecular, la configuración molecular y la unión a proteínas del fármaco.

Los opiáceos se unen a los receptores morfínicos espinales, pero también a los supraespinales, puesto que como toda droga administrada por vía espinal pasa a la circulación sistémica a través de los vasos epidurales, atravesando la barrera hematoencefálica y provocando todos los efectos de los opiáceos a nivel del S.N.C. Cuando se utilizan opiáceos tipos fentanil y petidina se alcanzan rápidamente concentraciones plasmáticas elevadas, incluso mayores que tras la administración intramuscular.

La predominancia de una mayor acción espinal o supraespinal estará en relación con la vasculación del espacio epidural, así como de las características físico- químicas del fármaco y de los movimientos del líquido cefalorraquídeo (pudiendo depender éste de grandes esfuerzos, tos, cambios posturales, etc.) (25,26)

La administración del opiáceo puede realizarse a cualquier nivel del espacio epidural, siendo más frecuente a nivel lumbar y torácico. Cuando se utilizan opiáceos hidrosolubles (morfina) es indistinto el lugar de entrada, así como el volumen de disolución de la dosis. No ocurre lo mismo cuando el opiáceo empleado es liposoluble (fentanest); éstos deberán administrarse lo más cercanamente posible de las metámera que se quiera analgesia, y, la disolución salina no debe ser inferior a la relación 1ml/1 mg, puesto que al igual que los anestésicos locales, al disminuir la concentración disminuirá la profundidad analgésica. La utilización de soluciones con adrenalina no está justificada para los opiáceos liposolubles. Cuando se añade a la morfina, lo que

se consigue es aumentar el tiempo de duración de la analgesia pero también la incidencia e intensidad de los efectos secundarios.

El modo de administración puede ser a dosis repetidas, en perfusión continua, o con sistemas más sofisticados de autoadministración, de igual maneja que con la vía parenteral.

La dosificación se hará en relación a la edad del paciente, existencia o no de patología respiratoria grave y del tipo de agresión quirúrgica.

Dosis elevadas de morfina (10-15 mg) no coinciden una analgesia más potente, sino únicamente un aumento de la duración de la misma.

Las ventajas de la vía peridural son: Una mayor concentración del morfínico en su lugar de acción, una menor incidencia de reacciones adversas sobre todo cardiorrespiratorias y una mayor duración de la acción. (17, 43, 47,53)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SISTEMAS DE INFUSIÓN INTRAESPINAL DE FARMACOS

Existen distintas formas para poder llevar a cabo la administración intraespinal de fármacos de una forma continuada en el tratamiento del dolor crónico. Los podemos clasificar, de una forma muy general en: (20,33)

1. **sistemas externos**, los cuales los cuales a su vez lo podemos dividir en:
 - a) catéteres percutáneos;
 - b) catéteres percutáneos túnelizados subcutáneamente
2. **sistemas parcialmente externos**: catéteres totalmente túnelizados y conectado parcialmente a un reservorio subcutáneo.
3. **sistemas totalmente implantables**, que a su vez se clasifican en:
 - a) sistema de infusión de flujo fijo
 - b) sistemas de infusión.

Cada una de estas modalidades presenta una serie de pros y contras que serán lo que al final hagan que nos decidamos por uno de ellos en cada una de las ocasiones.

1. **sistemas externos**: universalmente, el sistema utilizado ha sido la simple colocación de un catéter en el espacio epidural y su fijación directa a piel para, a través de él, administrar los opiáceos.

Este sistema está indicado especialmente durante pequeños espacios de tiempo (horas o días), aunque, de una forma excepcional, se ha utilizado con éxito en determinados casos en tratamientos durante largos períodos de tiempo (semanas o meses). (36)

La principal complicación de estos sistemas externos es la gran posibilidad de que en el punto de salida del catéter a la piel se desarrolle una infección local (12,18), con el peligro de que dicha infección alcance el espacio epidural a partir de este punto, debido a la externalización del catéter va producir una ruptura cutánea, a medida que aumenta el tiempo de permanencia del catéter externo, aumenta el riesgo de una infección, esta normalmente motivada por bacterias a partir del punto de entrada del catéter en la piel. Cuando la infección alcanza el espacio espinal (epidural intradural) puede originar una complicación muy grave como puede ser la formación de un absceso epidural (23, 19,37) y en casos extremos, puede acabar conduciendo al paciente a un cuadro de paraplejía. Para poder minimizar este hecho de reducir al mismo tiempo el peligro de la infección se deben extremar las medidas de asepsia durante la colocación del catéter y durante todo el tiempo que dure su colocación. Por ello, se debe reservar ese tipo de administración de fármacos solo para la vía epidural y de forma

excepcional y por tanto en pacientes que se encuentren en la fase terminal de su enfermedad estaría justificada la colocación y el mantenimiento de este tipo de sistemas en el espacio intratecal. (23,44)

La forma mas sencilla de que se produzca esta complicación es llevar acabo la tunelización subcutánea del catéter hasta una distancia que pueda variar desde el punto de inserción del catéter en la piel con la piel; de esas forma conseguimos al mismo tiempo, reducir la posibilidad de que el catéter sea retirado de una forma no intencionada, con lo cual le vamos a dar mas estabilidad del sistema (45). En términos generales se recomienda la tunelización del catéter siempre que pensemos iniciar un tratamiento y por vía espinal durante un periodo de tiempo superior a los 7 días.

2. sistemas parcialmente externos: en este tipo de sistemas el catéter espinal se utiliza subcutáneamente hasta la pared anterior de la cavidad abdominal donde se conecta un reservorio colocado subcutáneamente, generalmente, en dicha pared abdominal anterior (8,29). al reservorio accede percutáneamente mediante una aguja especial en ángulo recto, a través de la cual podemos realizar administraciones repetidas de fármacos a lo que hace generalmente, qué es conectarlo a un sistema de infusión externo.

Estos sistemas presentan una serie de ventajas sobre los sistemas externos, como son: un menor indice de infecciones, un a mayor libertad de movimientos y comodidad para el paciente y por otro lado disminuye el riesgo de salida del catéter del espacio espinal. (8,29)

Todavía es motivo de discusión si todas estas ventajas sobre el sistema externos tunelizados son motivo suficiente para su utilización de tratamientos de corta duración. En 1994 De Jong Cansen realizan una evaluación sobre el porcentaje de infecciones secundarias a la utilización de cada uno de los sistemas siguientes: a) reservorios subcutáneos; b) catéteres no tunelizados (8, 49); y c) catéteres externos tunelizados subcutáneamente. Concluyeron que el número de casos de infección encontrados en pacientes en tratamiento intaespal, mediante la utilización de un reservorio subcutáneo, fueron la mitad de las infecciones encontradas en el grupo de pacientes en tratamiento mediante la utilización de un catéter externo tunelizado, subcutáneamente. No se describieron infecciones en el grupo de pacientes en tratamiento con un reservorio subcutáneo durante los primeros 70 días de tratamiento con un catéter externo no tunelizado la infección aparecía muy rápidamente, normalmente a partir de la primera semana de tratamiento. (7, 42,48). Sistemas totalmente implantables: estos sistemas son aquellos los cuales, tanto el catéter como el sistema de infusión, se encuentran totalmente implantados. Presentan una serie de ventajas sobre el resto de los sistemas de infusión, estas son:

Menor probabilidad infección y una mejor calidad de vida en el paciente que no se encuentra en la necesidad de permanecer conectado, de una forma más o menos continua a una máquina.

Como es lógico, estos sistemas también van a presentar inconvenientes, los mas importante van a ser su alto coste, que a limitar mucho su utilización y la necesidad de realizar una intervención quirúrgica de mayor entidad de la que es necesaria para un reservorio subcutáneo. (51)

Debido a ello es necesario llevar acabo una selección previa bastante rigurosa de los pacientes, reservando estas técnicas para aquellos pacientes que presentan una expectativa de vida superior a los seis meses,

todo ello, ha motivado que este tipo de sistemas totalmente implantables haya quedado reservado, de una forma casi exclusiva, para el tratamiento del dolor crónico de origen no oncológico. (52)

El primer sistema de infusión de morfina totalmente con dolor crónico se utilizó en el año de 1981 en un paciente con dolor crónico oncológico que respondía al tratamiento con opioides orales a altas dosis, al cual se le implantó un sistema de flujo continuo infusión. Unos años después se inició la comercialización del único sistema implantable totalmente programable, existente en la actualidad, el Synchromed Infusion Pump. (34)

Todos estos sistemas se suelen implantar en la cavidad abdominal anterior y se conecta un catéter colocado en el espacio intratecal y posteriormente tunelizado hasta la pared abdominal anterior. En todos ellos se utiliza el mismo sistema de acceso para rellenar una vez implantados; a través de la inyección percutánea del septo del depósito de medicación que existe en todos ellos, el tiempo entre los rellenos sucesivos va depender de una serie de factores, de los cuales los más importantes son: el volumen de medicación que se pueden infundir en 24 hrs. y la capacidad del depósito para la medicación del sistema. Como característica común presentan un acceso directo en el espacio intratecal que se permite tanto la administración de dosis suplementarias de medicación (bolus), como la inyección de contraste radiológico en caso de dudas de la posición adecuada del cáncer. (30)

SISTEMAS DE INFUSION TOTALMENTE IMPLANTADOS

En la actualidad podemos dividir los sistemas de infusión intraespinales implantables comercializados en la unión europea en dos grandes grupos dependiendo de sus posibilidades; a) sistemas de flujo programable; b) sistemas de flujo continuo. A su vez es así los podemos dividir en dos grupos según sea su mecanismo de actuación: sistemas de flujo continuo por presión de un gas; y sistemas de flujo continuo que funcionan por un sistema de impulsión libre de gas. (1,38)

A la hora de elegir un determinado sistema de infusión implantable debemos, por lo tanto, tener en cuenta una serie de características, como van a ser:

1. la posibilidad de progresión del sistema.
2. la velocidad de infusión en 24 hrs.
3. la capacidad del volumen reservorio del sistema.
4. para que fármacos o mezclas de ellos a sido aprobado el sistema.
5. cuales son las concentraciones de estos que están autorizadas para no dañar los componentes del sistema.

Existen determinadas circunstancias en las que estos componentes pueden verse dañados:

1. en caso de una interacción química entre los distintos fármacos administrados, lo cual puede acabar dañando el reservorio dedicado a la medicación o a los otros mecanismos del sistema.
2. o bien por una alteración de la solubilidad favorecida por la mezcla de varios fármacos con los componentes materiales del sistema. Existe entre los médicos que tratamos pacientes con dolor mediante la infusión intratecal de fármacos con una tendencia generalizada a utilizarlos los

fármacos a las máximas concentraciones posibles, con el objeto de retrasar al máximo entre los rellenos sucesivos de la bomba; esto nos lleva algunas veces a aproximarnos, peligrosamente, a la posibilidad de la precipitación del fármaco dentro del reservorio de medicación. (2,38)

SISTEMAS DE FLUJO PROGRAMABLE

Dentro de este grupo existe, actualmente, un solo modelo comercializado; Synchromed Infusión Sistema (Medtronic).

Synchromed Infusión System (Medtronic INC); también denominado SIS, es el único sistema de infusión intratecal de fármacos totalmente implantable que es posible programar de una forma externa mediante una conexión telemétrica. Presenta una serie de características generales: se programan externamente mediante un ordenador; tiene diferentes modalidades de infundir los fármacos; tiene una gran precisión en la liberación de la dosis de fármacos previamente programada; presenta un amplio margen en los flujos que infunde; y es posible la programación sin necesidad de cambiar la medicación, el que sean programables nos va permitir la utilización de una gran variedad de alternativas de infusión, dentro de estas alternativas tenemos: un sistema de infusión continua, una infusión continua compleja (que permite la posibilidad de incrementar y disminuir el flujo a o largo del día), una infusión mediante la aplicación de bolus simples y una alternativa de infusión consistente en la administración de bolus intermitentes. (34,37)

En cuanto al peso de estos sistemas vemos que es menor que la Infusaid y mayor que la Arrow, encontrándose por tanto un término medio, existen dos modalidades distintas de depósitos de medicación, un pequeño de 10 ml y otro de 18 ml. Estos volúmenes son mas pequeños que el de los otros sistemas implantables, no obstante esta menor capacidad en volúmenes queda compensado por los bajos flujos que estas bombas programables pueden infundir, es posible la administración de flujos comprendidos entre un máximo de 21.6 ml. Día y un mínimo de 0.002 ml. Día.

El sistema SIS funciona mediante una batería de litio con una vida media de 3 - 5 años, una ves agotada la batería es necesario remplazarlo. Los sucesivos rellenos se hacen mediante una punción percutánea a través del septum central que tiene. Este puede hasta soportar 500 punciones sin presentar problemas. Aunque el numero de punciones es menor que el de otros sistemas de infusión; este hecho se compensa por el tiempo que se tarda en realizar los sucesivos rellenos del sistema, este tiempo puede llegar hasta lo 60 días y va depender del flujo / día de medicación que administramos. En la actualidad estos sistemas están aprobados para ser utilizados con dos fármacos: morfina y baclofeno.

Los sistemas de infusión SIS presentan una serie de ventajas, estas son:

- a) la posibilidad de administrar dosis del fármaco previamente programadas.
- b) la presencia de múltiples programas de infusión.
- c) la posibilidad de variar la concertación de la medicación de una telemetría externa
- d) posibilidad de administrar los fármacos tanto por vía epidural como por vía intratecal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- e) una disminución regularmente importante del riesgo de infección debido, sobre todo, a la menor manipulación que se hace sobre ellos. Como es lógico, también presentan una serie de inconvenientes, de los cuales los más importantes creemos que son:
- a) su alto coste, que hace necesaria la selección rigurosa de los posibles candidatos.
 - b) El que su vida media es limitada en el tiempo por la duración de la batería de litio.
 - c) La necesidad de disponer de un ordenador con un programa especial para proceder a su reprogramación. (3.39)

SISTEMAS DE INFUSION DE FLUJO FIJO MEDIANTE LA PRESION CONSTANTE DE UN GAS

Dentro de este grupo de sistemas de infusión existen, en la actualidad, tres modelos de comercialización; Isomed (Medtronic), Arrow e infusaid.

Sistema de infusión Isomed (Medtronic).

Es un sistema totalmente implantable que infunde, dentro del espacio espinal donde se encuentre colocado el catéter, un flujo constante de medicación. Este construido de titanio y funciona mediante la presión constante de un gas (gas freón) situado dentro de una cámara y consta de los siguientes componentes:

- a) un depósito para la medicación con tres capacidades de volumen distintas; 20, 35 y 60 ml.
- b) Una cámara de presión donde se encuentran el gas freon que comprime el depósito de medicación.
- c) Un septo de acceso central para llenado del depósito de medicación, este septo admite un número de punciones comprendidos entre 500 a 1000.
- d) Un septo de acceso lateral que sirve de acceso directo al catéter y por lo tanto el espacio intratecal.
- e) Por último un conducto capilar que permite el flujo de salida del depósito de medicación, este conducto permite tres tipos distintos de flujo; uno bajo, de 0.5 ml día, uno medio de 1 ml día y un flujo alto de 1.5 ml día.

El mecanismo del sistema Isomed se caracteriza, por ser el mas pequeño, delgado y el que mas tiene un menor peso. Presenta separado los septos de entrada al sistema; uno central para los llenados sucesivos del deposito de medicación y al que solo se puede acceder mediante una aguja huber del calibre 22 y uno lateral para acceder directamente al catéter, al cual y con el objeto de evitar confusiones solo se puede puncionar con una aguja huber de calibre 24. A través del portal lateral es posible la administración directa al espacio intratecal de dosis suplementarias de medicación o bien, la posibilidad de infundir soluciones de contraste dentro del espacio espinal para verificar la integridad del catéter. (28.29)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es necesario tener una serie de precauciones cuando se procede al rellenado del sistema, estas, son:

- a) no aspirar nunca cuando estemos procediendo al vaciado del depósito ya que la medición residual sale espontáneamente debido a la presión constante del gas y la aspiración puede dañar al sistema.
- b) Es obligatorio realizar la punción, para el llenado del depósito de medicación, con una aguja del calibre 22, de esta forma se evita el que se pueda realizar una punción accidental en el portal de acceso directo del sistema.
- c) Hay que tener cuidado de no producir una sobrepresión dentro del depósito pues ello puede implicar una sobredosis de medicación, con consecuencias fatales para el paciente o bien, producir daños irreparable a la cámara de presión del gas que permite el funcionamiento del sistema, para prevenir la posibilidad de una sobrepresurización es necesario que nos aseguremos de que el depósito de medicamento este realmente vacío antes de proceder a su rellenado y no se debe introducir nunca un volumen mayor que el volumen del depósito de medicación.

Estos sistemas de flujo constante tienen una serie de ventajas y de inconvenientes. Dentro de sus ventajas tenemos; la gran capacidad de medición del sistema, el que no sea necesario reemplazarlo debido a que no funciona mediante baterías y el que no se necesite disponer de un ordenador para su programación. El inconveniente principal del sistema de infusión de flujo fijo Isomed es la gran presión que es necesaria hacer cada vez que precede al rellenado del sistema. (41, 44, 46)

Arrow Continuos Flow Infusión System (ACFIS)

Es otro sistema de infusión de flujo continuo, la velocidad del flujo se controla mediante un restrictor de flujo, el cual a su vez se controla la velocidad basal del flujo mediante la viscosidad del fármaco. Por lo tanto, es posible tener un aumento significativo de la velocidad de infusión actuando sobre la viscosidad se puede conseguir cuando administran concentraciones altas de los fármacos infundidos, produciéndose en estos casos un cambio en la velocidad del flujo.

Su funcionamiento es debido a la diferencia de presión existente entre el gas freon y la presión atmosférica, por ello el flujo de infusión es sensible a los cambios de la temperatura corporal y de la presión atmosférica, al contrario de lo que ocurre con los sistemas de infusión programables, estos sistemas de flujo fijo dependen de la presión constante de un gas sobre el depósito de la medicación, por lo que no se tienen que reemplazar, al contrario de lo que ocurre con los programables. Se comercializa con dos capacidades de distintas del depósito de medicación, una pequeña con 16 ml y grande con 30 ml de capacidad. El septo de llenado de estos sistemas de infusión acepta hasta un total de 1500 punciones.

El mayor inconveniente de este tipo de bombas, es la necesidad de llevar a cabo un nuevo rellenado cada vez que necesitemos hacer un cambio en las dosis de medicación que el paciente recibe en 24 hrs., siendo preciso cambiar las concentraciones de los fármacos infundidos pues, lo que no podemos modificar es el volumen de medicación infundido en 24 hrs., que se mantiene inalterable. Esto conlleva la obligación de incidir en el

sistema, a través del septo central, siempre que necesitamos cambiar las dosis / día administrada.

La diferencia principal de infusión y el resto de los sistemas implantables de flujo fijo, es que en este modelo se utiliza el mismo septo para acceder tanto al depósito de medicación como al espacio intratecal de una forma directa. Tanto en el SIS como en la Infusaid System nos encontramos con un acceso directo al espacio intratecal separado del septo central de llenado, en el sistema de ACFIS el mismo septo sirve tanto para el llenado de la bomba como para el acceso directo al espacio intratecal. El ACFIS presenta un mecanismo de seguridad que sirve para prevenir las posibles inyecciones directas dentro del espacio intratecal cuando rellenemos el depósito de medicación, con el consiguiente peligro que ello supone para el paciente. Esta válvula de seguridad solo permite su uso cuando utilizamos de una forma correcta la aguja para bolus existente. Infusaid System (Infusaid Inc). (25, 38, 51)

Este sistema de infusión flujo continuo también funciona por la presión constante de un gas, es similar al ACFIS y al IsoMed. Las diferencias existentes son: mayor diámetro total de la bomba y el mayor volumen del diámetro total de la bomba y el mayor volumen del reservorio de medicación, tiene un flujo constante que esta comprendido entre 1 y 5 ml en vivo en 24 hrs., su septo de llenado acepta un menor número de punciones que en el sistema ACFIS; alrededor de 1000 punciones. Tanto su mayor peso como su mayor grosor se pueden considerar como inconvenientes si lo comparamos con los otros sistemas implantables. Al igual que en el sistema IsoMed el acceso directo al espacio intratecal se encuentra lateralizado respecto al septo de llenado del depósito de medicación además de ambas punciones necesitan ser llevadas a cabo con agujas de calibre distinto; un calibre 22 para acceder al depósito de medicación y un calibre 24 para el acceso directo al espacio intratecal. Se halla comercializado a en tres velocidades distintas de flujo; una velocidad de flujo bajo con 0.5 ml en 24 hrs., una velocidad medio, a 1ml/día y una velocidad de flujo alta, a 1.5 ml/día. Así mismo también se pueden elegir con tres capacidades diferentes en el depósito de medicación con 20 ml, 35 ml y 60 ml. (18,38)

SISTEMAS DE INFUSION DE FLUJO FIJO SIN PRESION DE GAS

Dentro de este grupo solamente existe, en la actualidad, un modelo:

Accurx (Advanced Neuromodulation Systems)

Es el único sistema de infusión de flujo continuo que funciona por un sistema de gas, mecanismo de impulsión esta formado por un diafragma polimérico, este cumple la doble función de fuente de presión y de pared trasera del sistema, de forma que permite la administración de fármacos al espacio que permite la administración de fármacos al espacio intratecal con mas precisión, pues no se presentan variaciones secundarias ni a los cambios de presión ni de temperatura. Este diseño excepcional nos va a garantizar el funcionamiento uniforme y constante del sistema, si que se vea

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

alterado por ningún factor externo, comparando con el resto de los sistemas implantables de flujo fijo existentes en el mercado es el de menor peso (95 g) y de un tamaño mas reducido. Se presentan con una gama muy amplia de flujos en 24 hrs.; variando entre 0.4 ml día hasta los 3.2 ml / día.

Esta formado por:

- a) una carcasa de titanio.
- b) Un reservorio de 28 ml de capacidad y de baja presión que facilita las operaciones de llenado.
- c) Un septo de acceso directo del catéter diferenciable fácilmente del acceso directo al catéter diferenciable fácilmente del acceso del acceso al depósito de medicación.
- d) Un conector del catéter preacoplado que facilita la implantación del dispositivo.
- e) Un diseño en forma de cúpula que facilita la palpación del septo rellenado.
- f) Una banda de sutura completa alrededor de toda la superficie.

La diferencia principal con otros sistemas de infusión es que este no funciona ni con baterías ni mediante gases a presión; esto evita la necesidad de explantarlo, incluso, en casos de incineración. El peso del sistema es de 95 g con una gama de flujos / día que entre 0.4 ml Día hasta los 3.2 ml día. (14,38, 50, 51)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La administración de opioides por vía espinal a través de un sistema implantable de liberación de fármacos es una ayuda muy útil dentro del arsenal terapéutico del que se dispone en estos momentos y que han conseguido que el tratamiento por vía intraespinal del dolor crónico, en este caso oncológico, se convierta en un tratamiento manejable y seguro.

Es fundamental su empleo razonable, pues el éxito o el fracaso de este tratamiento va a depender del cumplimiento, por nuestra parte, de una serie de puntos:

- Realizar una selección rigurosa de los posibles candidatos a recibir esta modalidad de tratamiento.
- Obtener el consentimiento informado del paciente y explicarle cuales van a ser los objetivos reales del tratamiento.
- Someter al paciente a un tiempo de prueba de duración variable donde vamos a poder ver la eficacia y la seguridad de los opioides administrados así como la aceptación real del paciente.
- La realización de uno o varios bloqueos test por vía intratecal, utilizándose la mayoría de las veces morfina a dosis crecientes.
- Considerando el resultado obtenido como positivo (disminución de la intensidad inicial del dolor en por lo menos un 50 %), se deberá colocar un catéter intratecal tunelizado y conectado a un reservorio subcutáneo, que a su vez se conecte con un sistema externo de infusión continua con la posibilidad de bolus.

Una vez conseguido controlar el dolor se produce una estabilización de las dosis administradas al paciente, comprobando que los cambios de dosis son mínimos a través del tiempo, permaneciendo las dosis prácticamente constantes, por se aconseja, que una vez agotada la batería del sistema de infusión programable, sustituirlo por uno de los sistemas de flujo fijo, con ello conseguimos el que no sea necesario el volver a reemplazar el sistema de infusión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

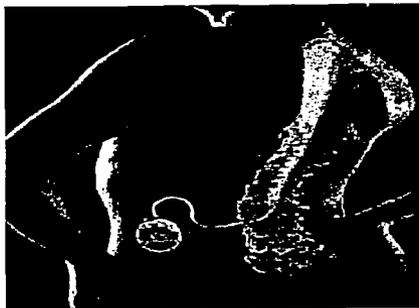


Fig. 1.—Simulación del sitio de implante de una bomba de infusión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

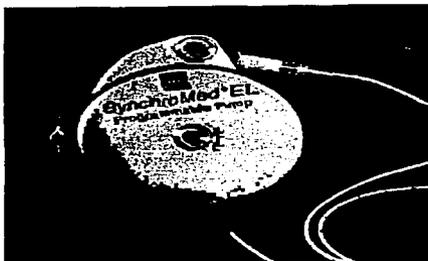


Fig. 2.—Bomba Synchronomed implantable.



Fig. 3.—Monitor de control de la bomba Synchronmed.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fig. 4.—Bomba de infusión continua IsoMed.

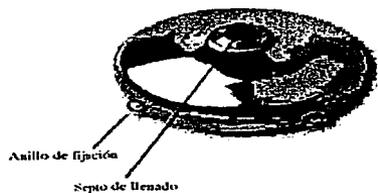


Fig. 5.—Bomba implantable de flujo continuo de Arrow mostrando el anillo de fijación y la puerta de llenado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fig. 6.—Bomba ACFIS vista de perfil.

AccuRx



IMPLANTABLE PUMP OF FLUID DELIVERANCE



Fig. 7.—Bomba AccuRx.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Comparación de bombas implantables para administración intratecal de opioides.

Modelos	<i>Synchroned</i>	<i>Arrow</i>	<i>Infusink</i>	<i>Isomed</i>	<i>AccuRx</i>
Material	Titanio Silicona	Titanio Silicona	Titanio. Acero Silicona	Titanio Silicona	Titanio Silicona
Peso g.	205	16 ml = 98 30 ml = 137	208	20 ml = 113 35 ml = 116 60 ml = 120	95
Volumen reservorio ml	10-18	16 y 30	50	20, 35, 60	28
Flujo ml.día ⁻¹	Programable	0.5-0.85 0.86-1.45 1.46-2.0	1.0-5.0	0.5 1.0 1.5	0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.5, 2.0, 2.6, 3.2
Propulsión	Batería litio	Gas	Gas	Gas	Elastomero
Diámetro mm	85.2	16 ml = 87 30 ml = 78	87	77	77
Diámetro del Septum mm	6	10.2	8	10	7.6
Modos infusión	1. Bolo único 2. Bolo varias etapas 3. Continuo 4. Continuo complejo 5. Bolo retrasado	Flujo constante	Flujo constante	Flujo constante	Flujo constante

Table 2. Delivered Doses of Morphine Over 24 Hours (mg/d) Suggested Trial Pump Settings

Pump Settings (ml/h)	Morphine Solution Concentration (mg/mL)				
	0.1389	0.2778	0.6944	1.389	2.083
0.3	1	2	5	10	15
0.4	1.33	2.66	6.65	13.33	19.95
0.5	1.66	3.33	8.33	16.66	25
0.6	2	4	10	20	30
0.7	2.33	4.66	11.66	23.33	
0.8	2.66	5.33	13.33	26.66	
0.9	3	6	15	30	
1.0	3.33	6.66	16.66		
1.1	3.66	7.33	18.33		
1.2	4	8	20		

NOTE. Initial calculated 24-hour intrathecal dose is used to calculate the drug concentration so that the initial day dose is delivered at a rate of 0.3 ml/h. Because the pump can only be increased in 0.1 ml/h increments, the initial delivery at 0.3 ml will allow a titration increase of 33% to be achieved by increasing the infusion to 0.4 ml/h. This will keep pharmacy costs to a minimum and prevent a change in infusion concentration.

Abbreviation: MS, morphine sulfate.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Table 3. Intrathecal Pump Therapy Adverse Events/Complications

		Device Complications	
Side Effects	Surgical Complications	Catheter	Pump
Pruritis	Bleeding	Breaking	Battery failure
Nausea	Infection	Kinking	Irregular flow rate
Urinary retention	Neurologic injury	Disconnect	Programming error
Ventilatory depression	CSF leak	Obstruction	Overfilling
Constipation		Dislodgment	Incorrect refill--side port or subcutaneous
Weakness		Incorrect placement	
Edema		Accidental withdrawal	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. A. Gestin Y, Vainlo A, Pegurier AM: Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:12-17, 1997.
2. A. Villalonga Morales. Farmacología de los opiáceos administrados por vía espinal. *Dolor*. Vol. 2, N° 3/1997.
3. Bedder MD, Burchiel K, Larson SA: Cost analysis of two implantable narcotic delivery systems. *J Pain Sympt Manage* 6:368-373, 1991.
4. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy-Indications and controversies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Oct; 45(9):1059-66.
5. Cancer pain release. Publicación del Centro para la Evaluación de Síntomas de Cáncer de la OMS. Vol 7, No. 3, Mar 1995.
6. Cherry DA, Gourlay GK, Cousins MJ, Gannon BJ. A technique for the insertion of an implantable portal system for the long term epidural administration of opioids in the treatment of cancer pain. *Anaesth Intensive Care* 1985; 13: 145.
7. Cherny N. New strategies in opioid therapy for cancer pain. *Oncol Manag*. 2000 Jan-Feb; 9(1):8-15
8. De Jong PC, Kansen PJ. A comparison of epidural catheters with or without subcutaneous injection ports for treatment of cancer pain. *Anesth Analg* 1994; 78: 94-100.
9. Derby S, Chin J, Portenoy RK. Systemic opioid therapy for chronic cancer pain. Practical guidelines for converting drugs and routes of administration. *CNS Drugs* 1998; 9:99-109
10. Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Mexicana de Patólogos. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Morbilidad y Mortalidad, Bienio 1993-1994, Tendencias 1985-1995. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1996.
11. Doyle C, Crump M, Pintilie M, et al. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1266-74.
12. Du Pen SL, Peterson DG, Williams A, Bogosian AJ. Infection during chronic epidural catheterisation: Diagnosis and treatment. *Anesthesiology* 1990; 73: 905-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2395-405.

14. Gestin Y, Vainio A, Pegurier AM. Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jan; 41(1 Pt 1):12-7.

15. Grossman SA. Management of Cancer Pain: National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *Oncology*, 13:33-44, 1999.

16. Hanks GW, Justins DM. Cancer pain management. *Lancet* 1992; 339:10316.

17. Hanks GW, De Conno F, Ripamonti C, et al. Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 1996; 312:828-36.

18. Hassenbusch SJ, Pillay PK, Magdinec M, et al. Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg* 73:405-409, 1990.

19. Holt HM, Andersen SS, Andersen O, Gahrn-Hansen B, Siboni K. Infections following epidural catheterisation. *J Hosp Infect* 1995; 30: 253-60.

20. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995; 63:137-9.

21. *Jacox Carr DB, Payne R et al.* Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline N° 9. Agency for Health Care Policy and Research. U.S.A. Public Health Service. March 1994.

22. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002 Dec; 16(4):651-65.

23. Kobayashi Y, Ahiotani M, Oseto K, Naganuma Y. Six cases of epidural abscess probably caused by epidural block and examination by gadolinium-MRI imaging. *Masui* 1993; 42: 888-97.

24. Kowal A, Staats PS: Intractable pain: A new technique for attack in patients with an implanted intrathecal infusion pumps. *Regional Anesth* 22:584, 1997.

25. Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: Current practice and Clinical guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 333-52.

26. Kwan JW: Use of infusion devices for epidural or intrathecal administration of spinal opioids. *Am J Hosp Pharm* 47:518-523, 1990.

27. Langendijk JA, ten Veld GP, Aaronson NK, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:149-55.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

28. Lazorthes Y, Sallerin B, Verdie JC, Sol JC, Duplan H, Tkaczuk J, Tafani M, Bastide R, Bes JC. Management of intractable cancer pain: from intrathecal morphine to cell allograft Neurochirurgie. 2000 Nov; 46(5):454-65.

29. Liew E, Hui YL. Apreliminary study of long-term epidural morphine for cancer pain via a subcutaneously implanted reservoir. Ma Tsui Hsueh Tsa Chi Anaesthesiol Clinical 1989; 27: 5-12.

30. Martínez I. Dolor en el cáncer. Rev Cubana Oncol 1991;7(1):70-1.

31. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1. Clinical Considerations. J Pain Symptom Manage 2001; 21:144-50. 32. Miralles Pardo F, González-Darder J.M, Vaca Miguel J.M, Failde Martínez I y Zafra Mezcuca J. Investigación en el dolor, dolor experimental, medición y valoración del dolor. Calidad de vida. Medicina del Dolor. Masson. Barcelona, 1997.

33. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? Lung Cancer 2001; 32:213-26.

34. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous lowdose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. Mayo Clinic Proc 1981; 56: 516-20.

35. Payne R. Role of epidural and intrathecal narcotics and peptides in the management of cancer pain. Med Clin North Am. 1987 Mar; 71(2):313-27.

36. Peder C, Crawford M. Fixation of epidural catheters by means of subcutaneous tissue tunnelling. UgeskrLaeger 1982; 144: 2631-3.

37. Pegues DA, Carr DB, Hopkins CC. Infectious complications associated with temporary epidural catheters. Clin Infect Dis 1994; 19: 970-2.

38. Penn RD, York MM, Paice JA. Catheters systems for intrathecal drug delivery. J Neurosurg 1995; 83: 215-7.

39. Puig MM. Receptores y peptidos opioides: distribución, función y especificidad de los mismos. Opiáceos por vía espinal e intraventricular: farmacocinética y farmacodinamia. Dolor 1996; 1: 71-6

40. Redondo B, Huerta E. El empleo de la morfina y de otros narcóticos en el dolor por cáncer. Rev. Cubana Oncol 1993; 9:(2):113-6.

41. Ricci V, Dalpane A, Lolli E. Continuous spinal analgesia in home care of oncological pain Minerva Med. 1995 Oct;86(10):409-14.

42. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millenium. Drugs 2001; 61:955-77.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

43. Ripamonti C, Zecca E, De Conno F. Pharmacological treatment of cancer pain: alternative routes of opioid administration. *Tumori*. 1998 May-Jun; 84(3):289-300.
44. Samuelson H, Hedner T. Pain characterization in cancer patients and the analgesic response to epidural morphine. *Pain* 1991; 46:3-8.
45. Stjernsward J, Teoh N: The scope of the cancer pain problem. *Adv Pain Res Ther* 16:7-12, 1990.
46. Sunil J. Panchal MD, Julio A. Gonzalez MD. Intrathecal pumps, Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management Volume 4 • Number 3 • July 2000.
47. Ugeskr Laeger Treatment of severe cancer pain via spinal catheters] *Med Clin North Am*. 1987 Mar; 71(2):313-27.
48. Vermeulen SS. Whole brain radiotherapy in the treatment of metastatic brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998; 14:64-9.
49. Wagemans MF, van der Valk P, Spoelder EM, Zuurmond WW, de Lange JJ. Neurohistopathological findings after continuous intrathecal administration of morphine or a morphine/bupivacaine mixture in cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Sep; 41(8):1033-8.
50. Waldman SD. A simplified approach to the subcutaneous placement of epidural catheters for long-term administration of morphine sulfate. *J Pain Symp Manag* 1987; 3: 163-6.
51. Waldman SD. Sistemas implantables de liberación de fármacos. En: Raj PP. *Tratamiento práctico del dolor*. 2ª Ed: Madrid. Mosby Year Book Inc, 1994; 475-84.
52. Wallace M, Yaksh TL. Long-term spinal analgesic delivery: A review of the preclinical and Clinical literature. *Reg Anesth Pain Medic* 2000; 2: 117 - 57.
53. Zenz M, Strumpf M, Tryba J: Long-term opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 7:69-77, 1992.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN