

Original

Terapéutica opiácea intratecal en pacientes con dolor por cáncer. Fundamentos, técnica, primeros resultados

J.M. Cano Darder

*Aquí, en el borde del vivir, después de haber rodado toda la vida como un instante...
Vicente Aleixandre*

Introducción

El descubrimiento de receptores específicos para los opiáceos en el cerebro y en las astas dorsales de la médula,¹⁻³ así como la distribución regional de los mismos,⁴⁻⁵ junto a la identificación posterior de los ligandos endógenos de estos receptores,⁸⁻⁹ ha permitido abrir una nueva dimensión en el manejo de los pacientes con dolor crónico maligno.

Desde la aparición de los trabajos de Wang,¹⁰ Cousins¹¹ y Behar,¹² quienes utilizaron por vez primera morfina por vías raquídeas, se ha avanzado mucho en el conocimiento y utilización de los opiáceos administrados por vía subdural o extradural.

Esta terapéutica es utilizada principalmente por anestesiólogos en el tratamiento del dolor postoperatorio,¹³⁻¹⁵ dolor posttrau-

mático,¹⁶⁻¹⁷ analgesia para el parto,¹⁸⁻²⁰ dolor por cáncer²¹⁻²⁵ e incluso puede emplearse para casos de dolor agudo y crónico no maligno.²⁶⁻³⁰

Sin embargo, es en el tratamiento del dolor por cáncer donde progresivamente se ha ido consiguiendo una mejor perfección técnica, especialmente con el desarrollo de los reversorios para infusión espinal.³¹⁻³³

Existen dos métodos de administración de narcóticos intraespirales:

1. Sistema Externo: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, cuyo extremo externo es fijado previa colocación de un filtro antibacteriano en la piel directamente o es tunelizado subcutáneamente con una longitud variable.
2. Sistema Interno: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, que previa tunelización es conectado a un reservorio o bomba de infusión subcutánea.

La relativa simplicidad y eficacia del sistema externo, junto a su bajo coste ha provocado la generalización de su uso. El propósito de este trabajo es contribuir a un mejor conocimiento de la terapéutica opiácea raquídea, así como dar a conocer la técnica del sistema interno y los primeros resultados obtenidos en pacientes con dolor crónico de origen canceroso, en los que previamente habían fracasado los métodos terapéuticos convencionales.

Receptores opiáceos

El mayor paso dado en la dilucidación del mecanismo de acción de los narcóticos se produjo con el descubrimiento por Goldstein y cols. en 1971 del receptor opiáceo estereoespecífico en tejidos de ratón.³⁴ Sin embargo, para la identificación y estudio del receptor se encontraron con una gran dificultad, pues los opiáceos al igual que otros compuestos se unen a casi todas las membranas, ello significa que la unión no específica, es decir la unión no asociada al receptor es cuantitativamente muy su-

F.E.A. de Anestesiología y Reanimación
Hospital Son Dureta.
Palma de Mallorca.

Correspondencia: c/ Tennis, n.º 2, 1.º Palmanova.

perior a la unión con el receptor. Pretender aislar la escasa cantidad de uniones no específicas, respecto a la grandísima cantidad de uniones no específicas, significaba, en aquel momento, un callejón sin salida.

En 1973 Pert y Snyder,¹⁻³ consiguen amplificar la unión específica con el receptor lo suficiente como para poder medirlo. Para ello, se sirven de una metodología iniciada por Pedro Cuatrecasas, de la Johns Hopkins University, para la identificación del receptor de la insulina. Cuatrecasas había conseguido detectar la unión específica, haciendo que la hormona marcada fuese muy radioactiva, a fin de poder aplicarla, en concentraciones muy bajas, a fragmentos de membrana de la célula destinataria. La hormona tenía una gran afinidad por el receptor, lo que significaba que, al aplicarla a bajas concentraciones, se privilegiaría la unión específica sobre la no específica.

Inmediatamente después de la unión de la hormona, Cuatrecasas lavaba los fragmentos de la membrana exhaustivamente, para eliminar de una forma selectiva las moléculas que estuvieran unidas a la forma no específica.

La aplicación de estas técnicas permite a Pert y Snyder, con la ayuda de la naloxona marcada con radioactividad, identificar lados de la unión para los cuales los opiáceos eran muy afines, en fragmentos de membrana celular de cerebro de rata y de intestino de cobaya.

Las sustancias opioides apenas alivian el dolor agudo y circunscrito, sin embargo son eficaces en el dolor crónico, difuso y menos localizado, el cual se transmite por el sistema paleoespinalámico, que está formado por neuronas la mayoría con vaina de mielina, y por tanto conducen los impulsos con lentitud. Esta vía asciende por la línea media del cerebro; sus estaciones de relevo comprenden la materia gris del tallo cerebral y la parte central del tálamo (Fig. 1).

Pues bien, el mapa de distribución del receptor en el cerebro coincide de forma sorprendente con la vía paleoespinalámica

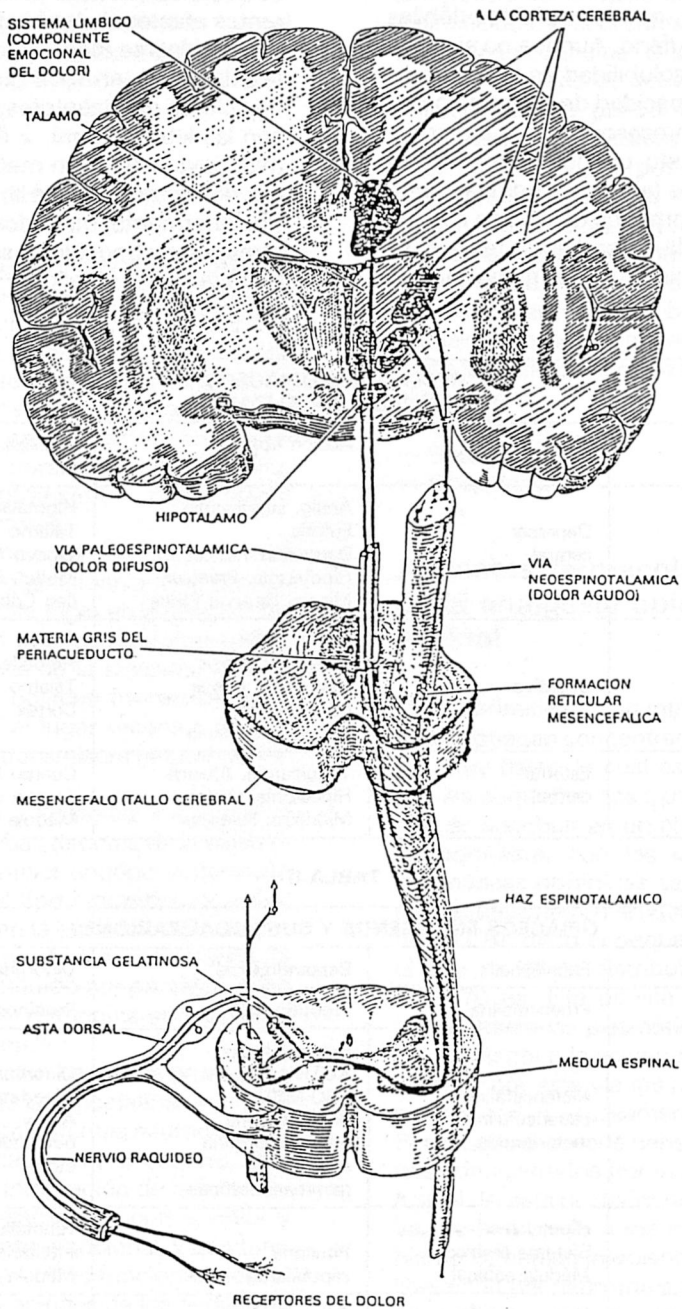
del dolor. También se encuentra una alta densidad de uniones del receptor con el compuesto opiáceo en la amígdala, en el cuerpo estriado y en el hipotálamo; estructuras pertenecientes al sistema límbico, es decir a un grupo de regiones del cerebro que, en gran parte, son mediadoras del comportamiento emocional.

Aunque tradicionalmente estas regiones no están asociadas con la percepción del dolor, algunos animales parecen atemorizados, como si acusaran un dolor, cuando se les estimula eléctricamente algunas partes del sistema límbico. En consecuencia, estas regiones cerebrales parecen estar más relacionadas con el componente emocional del dolor y quizás también más en relación con los efectos eufóricos de los compuestos opiáceos, que con sus efectos analgésicos.

En el interior de la médula espinal los receptores opiáceos se localizan en la sustancia gelatinosa, que es una importante estación del relevo para la conducción ascendente de la información sensorial relacionada con el dolor. También hay receptores localizados en la sustancia gelatinosa del núcleo trigémino caudal de la médula espinal. En el tallo cerebral, los receptores opiáceos se encuentran densamente agrupados en lo que se denomina núcleos solitarios, lo cual podría explicar la forma en que los compuestos opiáceos deprimen el reflejo de la tos y reducen la secreción gástrica; y también el área postrema lo que podría tener relación con la capacidad de los opiáceos de inducir el vómito y la náusea.³⁵⁻³⁶

En pocas palabras, podría decirse que la específica distribución anatómica de los receptores en el sistema nervioso central está correlacionada con los efectos de los opiáceos.

Sin embargo quedan por explicar las diferencias que pueden observarse en cuanto a potencia y variedad de acciones de los distintos tipos de sustancias opiáceas. En general puede afirmarse que cuanto mayor es la afinidad por el receptor, tanto más grande es la potencia farmacológica. Es decir, opioides potentes como la



LAS VIAS DEL DOLOR

Figura 1.

morfina tienen una afinidad mucho mayor por el receptor, que los opioides débiles como el propoxifeno. Aunque no siempre es así, pues la solubilidad en los lípidos y por tanto su capacidad de penetración en el cerebro, los procesos de biotransformación, pka, Ph... etc. pueden determinar en casos concretos (etorfina, codeína) modificaciones importantes en cuanto a la potencia esperada, atendiendo exclusivamente a la afinidad por el receptor.

Por último, quedaba por explicar los diferentes efectos de las sustancias opiáceas al combinarse con el receptor. Fueron Martin y cols. en 1976 quienes describen tres clases de receptores, que designaron con las letras μ (mu), κ (kappa), y σ (sigma), cuya activación mediaría unos efectos diferentes³⁷ (tabla I). Posteriormente, otros dos tipos de receptores son reconocidos y se les denominan δ (delta)³⁸ y ϵ (épsilon).³⁹

TABLA I

RECEPTORES OPIÁCEOS ACCIONES Y LOCALIZACIÓN			
Tipo Receptor	Efectos	Acción obten	Localización
Mu μ	Depresor central	Analg. supra-espin Euforia Depresión ventilat Hipotermia. Bradicar Miosis. Depend Física	Hipotálamo Tálamo Tronco Cereb. Medul. Espin Ileo Cobayo
Kappa κ	Sedativo	Analg. espin Sedación. miosis Depresión. Respir sin analgesia Taquipnea. Mania	Hipotálamo Tálamo Cortex
Delta δ	Estimul central	Taquicardia. Alucina Hipestonia. Disforia Midriasis. Náuseas	Cuerpo Estri Tronco Cerebr Médula Espin

TABLA II

OPIÁCEOS ENDÓGENOS Y SUS LOCALIZACIONES			
	Encefalinas	Betaendorfinas	Dinorfina
Familia	Proencefalina A	Prooptiocortin	Prodinorfina
Origen	Metencefalina Leuencefalina metorfamida, etc.	Betaliprotopina ACTH-4,5 K PRO-MSH Betaendorfina Gamma-lipotrina Alfa y gammaendorfinas	Dinorfina Dinorfina B Alfa y betaendorfinas etc.
Localización	Hipotálamo Sistema límbico Médula espinal	Pituitaria Hipotálamo	Hipotálamo Pituitaria Médula espinal
Localización celular	Neuronas cortas SNC y células endocrinas	Células endocrinas y ciertas áreas SNC	Neuronas y células endocrinas
Otros lugares	Médula adrenal	Sangre placenta, etc.	Cerebelo Duodeno, etc.

El receptor delta es mayormente selectivo para las encefalinas, mientras que el receptor épsilon tiene una mayor selectividad por las beta-endorfinas y carece de afinidad para las encefalinas.

Opioides endógenos

Existen receptores opiáceos en el cerebro de todos los vertebrados estudiados, incluso los más primitivos como la lamprea y el tiburón; sin embargo no se encontraron en los invertebrados. La existencia de receptores opiáceos en todos los vertebrados indica la presencia en el cerebro de una sustancia natural similar a la morfina, quizás un neurotransmisor, que actuaría sobre los receptores.

Se pensó que los opiáceos, como la mayoría de drogas que actúan a nivel central, actuarían en primer lugar en la sinapsis del cerebro. Puesto que los neurotransmisores actúan a nivel de la sinapsis, parecía que el receptor opiáceo funcionaría más o menos como el lugar receptor de una sustancia neurotransmisora natural del cerebro.

Fueron Hughes y Kosterlitz los primeros en obtener pruebas directas de la existencia de un transmisor endógeno parecido a la morfina, del tipo hipotético descrito. Más tarde, logran la extracción de un factor similar a la morfina en el cerebro de los cerdos, constituido por péptidos, a los que denominan metionina-encefalina y leucina-encefalina.^{6, 7}

Actualmente existen bastantes pruebas indicadoras de que las encefalinas son neurotransmisores de sistemas neuronales específicos localizados en el cerebro, que participan en la integración de la información sensorial relacionada con el dolor y el comportamiento emocional, y que también desempeñan otras funciones desconocidas. Las variaciones de los niveles de encefalina según las regiones tienden a ser paralelas a la distribución de los receptores opiáceos.

Posteriormente Choh Hao Li,⁹ extrae de

la hipófisis del camello un péptido de 31 aminoácidos, el cual contiene la secuencia metionina-encefalina. Li lo llama beta-endorfina; su grado de actividad analgésica era considerable, pues si era inyectada directamente en el cerebro de animales de experimentación, su potencia era 48 veces superior a la de la morfina; por vía intravenosa 3 veces mayor. Además la naloxona bloquea su actividad. Posteriormente se ha aislado la dinorfina, la cual es más potente que la beta-endorfina. Actualmente, se distinguen tres grupos de péptidos opioides endógenos, según sus precursores:

- Encefalinas.
- Beta-endorfinas.
- Dinorfinas.⁴³

Aspectos farmacológicos de la analgesia opioide por vía espinal

Tras la administración intratecal de morfina se obtienen concentraciones plasmáticas muy bajas, lo cual es de esperar dadas las pequeñas dosis utilizadas, que se han de distribuir en un amplio volumen. En contraste, con las concentraciones plasmáticas obtenidas se observan altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), dado el pequeño volumen en el que se ha de distribuir, alrededor de unos 70 ml. Ello parece indicar que las concentraciones plasmáticas contribuyen escasamente a la acción analgésica final, es decir por esta vía los centros supraespinales serían escasamente activados. Por el contrario, cabe pensar que los opioides administrados por vía espinal actúan a nivel del asta posterior de la médula, una vez se han unido a los receptores, posiblemente actúan inhibiendo localmente la liberación del neurotransmisor contenido en las fibras aferentes sensoriales primarias. De esta forma se bloquea o impide específicamente la transmisión de los impulsos nociceptivos a centros superiores y se modifica la percepción de la sensa-

ción dolorosa. Los opioides administrados por vía espinal podrían además jugar un cierto papel en la activación de las vías o sistemas (tanto opioides como aminérgicos) que desde los núcleos del rafe mandan fibras inhibitorias que terminan en el asta dorsal de la médula. La proporción en que cada uno de estos mecanismos participa en la producción de analgesia tras la administración de opioides por vía espinal no se conoce hasta el momento.⁴⁴⁻⁴⁵

Por otra parte, hay que resaltar que la administración subaracnoidea y epidural de opiáceos incrementa considerablemente las concentraciones obtenidas en el LCR, en comparación con la vía intramuscular, ello provoca que la duración de la analgesia sea mucho más duradera (fig. 2). Hay que tener en cuenta también que son numerosos los factores que pueden influir en la distribución de los opioides en el LCR. Estos factores han sido extensamente estudiados en la administración de anestésicos locales.⁴⁶ Es probable que la mayor parte de los mismos sea aplicable a los opioides⁴⁷ (tabla III).

TABLA III

OPIOIDES EN LCR FACTORES QUE INFLUYEN EN SU REDISTRIBUCIÓN	
* Por las características del paciente.	
1. Edad, Sexo y Altura.	
2. Presión intra-abdominal y/o torácica.	
3. Configuración anatómica de la columna vertebral.	
4. Posición durante y tras la inyección.	
* Por la técnica y el lugar de la punción inyección.	
1. Velocidad de inyección.	
2. Barbotage (turbulencias).	
* Por las características del LCR.	
1. Densidad-Baricidad.	
2. Liposolubilidad del agente.	
3. Dosis del opioide.	
4. Volumen de la solución.	

Modif. de Page R, act. Anaesthesiol Scand. 1987.

Asimismo, las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del opiáceo son particularmente importantes para determinar

el efecto y la seguridad terapéutica del mismo, tras su administración subaracnoidea. Las propiedades farmacocinéticas del opioide intratecal óptimo para producir un efecto selectivo espinal son:

1. Elevada liposolubilidad.
2. Especificidad por los receptores opiáceos delta o kappa.
3. Metabolización en la circulación sistémica.
4. Estar en forma no ionizada en el LCR al pH fisiológico del mismo.^{7, 3, 47}

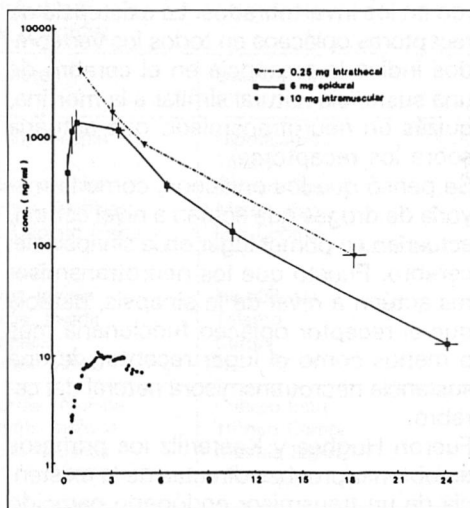


Figura 2.

Opioides intratecales: experiencia clínica

Estimulados por los descubrimientos reseñados, el siguiente paso consistía en investigar la posibilidad de su aplicación clínica. Yaksh y Rudy, en 1976, obtienen una analgesia significativa tras la aplicación de narcóticos en el espacio subaracnoideo de ratas. Consecuentemente, sólo quedaba por resolver la aplicación de esta técnica en seres humanos. Wang, Nauss y Thomas, en 1979, inyectan intratecalmente entre 0,5-1 mg de morfina en ocho pacientes que sufrían intensos dolores por cáncer, obteniendo una analgesia satisfac-

toria a los 15-45 minutos, de gran duración 12-24 horas.¹⁰

Desde la aparición de estos primeros trabajos,^{10, 12, 48} son numerosas las publicaciones y autores que han abordado la utilización de opiáceos por vía epidural o subdural.^{13, 30.}

Actualmente puede decirse que la utilización de opioides espinales entraña una serie de ventajas:

— Bloqueo de la transmisión del estímulo doloroso sin alterar otro tipo de sensibilidad.

— Ausencia del bloqueo simpático.

— Ausencia de bloqueo motor.

— Analgesia correcta, que se obtiene con niveles plasmáticos mucho más bajos que los alcanzados tras la administración sistémica de narcóticos.

— Duración de la acción muy prolongada.⁴⁹

Por ello hoy en día debe considerarse a esta técnica superior a las formas tradicionales de bloqueo locorregional con anestésicos locales.

Existen dos métodos para la administración de opioides intratecales, como ya se ha comentado.

1. Sistema abierto: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, cuyo extremo externo es fijado —previa intercalación de un filtro antibacteriano— en la piel directamente o es tunelizado subcutáneamente con una longitud variable.

2. Sistema interno: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, que tras la tunelización subcutánea es conectado a un reservorio o bomba de infusión subcutánea.

El sistema abierto se ha extendido enormemente, dada su relativa facilidad de colocación, bajo coste y eficacia demostrada en numerosos tipos de dolor.

Sin embargo, en el tratamiento del dolor de origen neoplásico mediante narcóticos espinales, se tendrán en cuenta algunas consideraciones en cuanto a la elección del sistema (abierto-interno). Así, con la vía

epidural son precisas dosis de opiáceo considerablemente superiores, pues por esta vía debe el opiáceo atravesar una barrera más que por la vía subaracnoidea (la duramadre). La vía epidural estaría más indicada en aquellos dolores de tipo segmentario, mientras que el dolor difuso responde mejor con la vía subdural, que proporciona una analgesia más extensa y menos localizada. Asimismo, es relativamente frecuente con el método epidural que aparezcan fallos en la analgesia antes de los dos meses debido a la formación de tejido fibroso, que obstruiría la punta del catéter.

Todo ello hace preferible la vía subaracnoidea en pacientes neoplásicos que presenten una expectativa de vida superior a los 4 meses, en los que sea imposible controlar su dolor con opioides por vía oral, o bien estos provoquen efectos secundarios inaceptables, con una importante disminución de su calidad de vida.

Los opioides subaracnoideos por sistemas abiertos presentan inconvenientes, principalmente por haber sido descritas complicaciones, además de precisarse un elevado número de punciones lumbares, lo que convierte al método de hecho en inviable. Puede decirse, pues, que el sistema abierto es mayormente una vía de administración epidural de narcóticos, utilizándose el sistema cerrado preferiblemente como vía de administración subaracnoidea de opioides. Ello se refleja en la revisión de la literatura realizada por Ventafridda y cols. en 1987, de 107 pacientes tratados con narcóticos intratecales, el sistema cerrado fue utilizado en el 76 %, mientras que el sistema abierto lo fue en el 24 % restante.²⁴

En cuanto a las dosis diarias de morfina utilizadas varían notablemente, dependiendo tanto de la intensidad del dolor, como de la administración previa de morfina por vía oral, aunque la mayoría de pacientes precisaron entre 0,5 mg a 5 mg diarios, aunque hay descritas dosificaciones superiores de hasta 150 mg diarios.^{49, 50}

Reservorios implantables de larga duración para la administración farmacológica por vía intratecal

Son numerosos los pacientes con dolor de etiología neoplásica que reciben opiáceos por vía oral. Debe plantearse la utilización de narcóticos espinales en las siguientes situaciones:

— Control insuficiente del dolor con opioides por vía oral.

— Control adecuado del dolor por dicha vía, pero a costa de efectos secundarios que menoscaban la calidad de vida del paciente.

Además, si se prevé que la administración de opiáceos por vía espinal deberá ser utilizada durante más de 4 meses, se emplearán reservorios implantados en tejido celular subcutáneo (sistema cerrado).

A los reservorios implantables se les debe exigir:

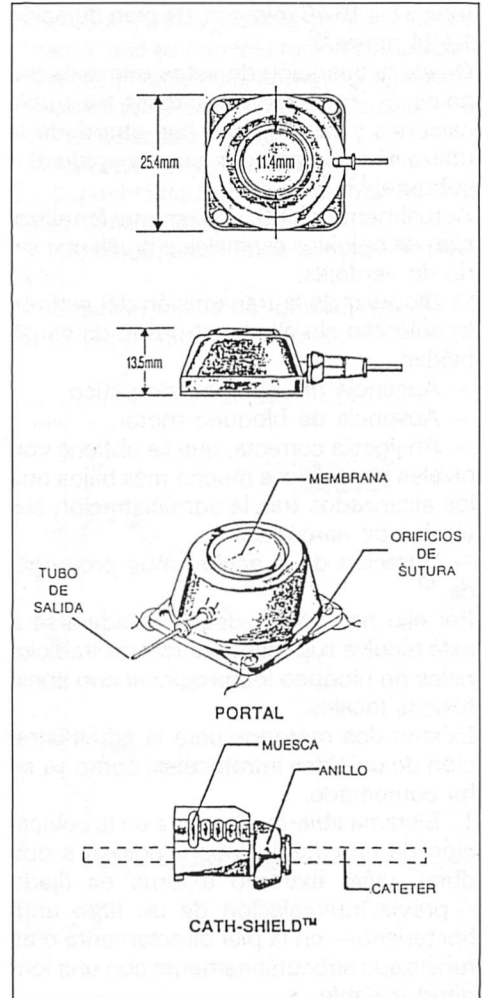
- Coste asequible.
- Seguridad.
- Sencillez de colocación.
- Facilidad de utilización por el paciente o por un familiar entrenado, lo que obliga a que debe ser fácilmente palpable percutáneamente y fácil de realizar la punción del mismo.

— Durabilidad, debe permitir no menos de 1.000 punciones, aunque actualmente la mayoría de fabricantes de estos sistemas garantizan 2.000-2.500 punciones.

— Debe ser posible administrar otros agentes farmacológicos (quimioterápicos... etc.).⁵¹

La mayoría de estos sistemas, con pequeñas diferencias, son muy parecidos. El que se describe aquí es el Port-A-Cath original, que es el que se ha utilizado para la elaboración de este trabajo. Consta de tres componentes principales (figs. 3, 4, 5).

— El portal: es el reservorio propiamente dicho, de acero inoxidable o titanio. Presenta una membrana autosellante de silicona y un filtro de 60 micras. Su peso varía entre los 26 g en acero y los 16 g en titanio. Admite un volumen de unos 0,5 ml.



Figuras 3 - 4 - 5.

— El catéter: fabricado en polietileno, presenta un diámetro interno de 0,5 mm y un diámetro externo de 0,9 mm.

— Cath-Shield: es el sistema de conexión y de protección del catéter en el portal. Al mismo tiempo el catéter puede conectarse a una bomba de infusión continua, que liberará el opiáceo no en forma de dosis única sino en forma continua y previamente programada. Ello permite una dosificación más exacta y una analgesia muy uniforme, pero desafortunadamente en un sistema mucho más caro.

Efectos secundarios de las sustancias opioides por vía subaracnoidea

— Depresión respiratoria: los opiáceos inyectados en el LCR pueden alcanzar centros supraespinales a través del flujo del LCR, activando de esta manera sobre las neuronas localizadas en el bulbo que controlan la respiración.⁴⁵ Ello provoca que la depresión respiratoria por esta vía aparezca tardíamente, aproximadamente entre 2 horas y 15 horas tras la administración del fármaco. Hay que resaltar, que si se utiliza la vía epidural, esta complicación puede aparecer bien tempranamente, ya en la primera hora por reabsorción sistémica del opioide, o bien tardíamente por idéntico mecanismo que en la vía subdural. Entre los factores que aumentan el riesgo de depresión respiratoria son:

- Edad avanzada del paciente (superior a 70 años).
- Dosis elevadas.
- Administración concomitante de opioides por vía oral o sistémica.
- Falta de exposición previa a los opioides.
- Utilización de morfina, que al ser más hidrosoluble permanece más tiempo en el LCR.

La frecuencia de aparición por esta vía es muy baja 0,25 %-0,4 %, lo que expresa la escasez de casos descritos en la literatura. Es importante destacar que la depresión respiratoria puede aparecer con frecuencias respiratorias bajas junto con pausas apnéicas, pero también, especialmente en ancianos, la frecuencia respiratoria puede ser normal, junto con un volumen tidal seriamente disminuido.⁵²⁻⁵⁸

— Náuseas y vómitos: se debe a la estimulación del área postrema, lo que indica la migración cefálica del fármaco.⁵⁹ Su incidencia tiende rápidamente a disminuir con la administración repetida del opioide intratecal.⁵⁸

— Retención urinaria: se produce como consecuencia de la relajación del detrusor por el opioide, y un incremento en la ca-

pacidad de la vejiga. La causa de esta complicación no está clara, pero el parasimpático sacro debe jugar un importante papel.⁶⁰ Tanto la relajación del detrusor como la aparición de la analgesia ocurren rápidamente, sugiriendo un lugar de acción común a nivel espinal.

La náusea, el vómito y la depresión respiratoria aparecen más tardíamente y están relacionadas con la propagación rostral de la morfina.^{58, 59}

— Prurito: no está clara su etiología, pues aunque los mórficos por vía sistémica provocan liberación de histamina, no parece que ésta sea la causa del prurito, dada la baja respuesta a los antihistamínicos, en cambio se ve exacerbado en parturientas y en pacientes tratados con corticoides. Asimismo, la naloxona hace remitir el prurito, pero no la analgesia, ello sugiere una independencia del síntoma en relación a la activación del receptor.^{58, 61}

— Tolerancia: por dos mecanismos:

- Metabólico: es decir a través de una inducción enzimática.
- Celular: tras la exposición prolongada a los opiáceos ni siquiera llegan a ser eficaces los niveles elevados de la sustancia opioide en el cerebro, por lo que también ello obliga a dosis progresivamente mayores. Es decir, las necesidades celulares para conseguir un mismo efecto están incrementadas.

Posiblemente la administración de opiáceos exógenos de forma crónica provoque una inhibición de la síntesis de opiáceos endógenos e incluso una disminución del número de receptores; ello explicaría la necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto.

Pero ¿cuál es el mecanismo bioquímico que transmite al interior de la neurona la información referente a la presencia o ausencia de opiáceos en los receptores? Es probable que los nucleótidos cíclicos que intervienen en el mecanismo de otros transmisores y hormonas, y son los responsables intermedios de los efectos intracelulares de estos compuestos jueguen un importante papel.

Los nucleótidos cíclicos adenosinmono

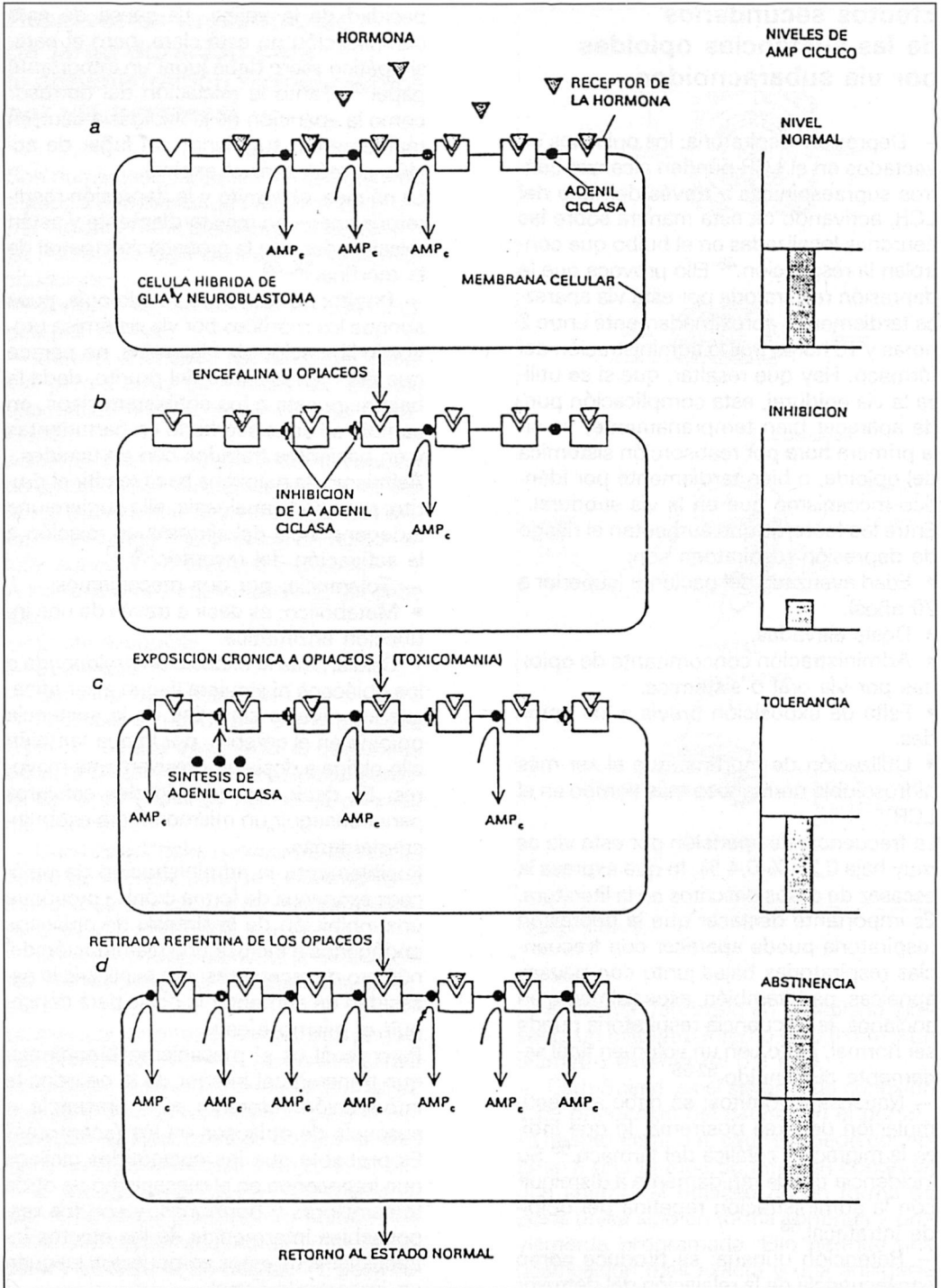


Figura 6.

fosfato cíclico (AMP-cíclico) y guanosin-monofosfato cíclico (GMP-cíclico) son sintetizados por la acción de los enzimas adenilciclase y guanilciclase respectivamente. A menudo parece que ambos nucleótidos cíclicos son antagónicos uno del otro, en el sentido de que son intermediarios que provocan los efectos intracelulares de hormonas que tienen efectos opuestos sobre el mismo sistema. Se supone que actúan modificando las actividades relativas de la adenilciclase y de la guanilciclase. Nireberg y Klee en cultivos de células híbridas creadas por fusión celular de neuroblastoma glioma comprobaron que la adenilciclase es inhibida por los opiáceos y consecuentemente del AMP-cíclico, pero cuando el período de exposición es prolongado las células compensan este efecto sintetizando una mayor cantidad de moléculas del enzima. En consecuencia, para producir descensos del AMP-cíclico se necesitan concentraciones mayores de opiáceos, es decir, el sistema se vuelve «tolerante». Si en este momento se retira la morfina, al estar aumentada la cantidad de adenilciclase, se elevará el nivel de AMP-cíclico de forma notoria, apareciendo los síntomas de abstinencia^{3, 43} (Fig. 6).

— Complicaciones y problemas técnicos asociados al catéter: los más frecuentes son: la rotura, rotación u obstrucción del catéter, pérdida crónica del LCR y la infección. La meningitis es una complicación muy poco frecuente en todas las series.^{33, 51}

Material y método

En un grupo de treinta pacientes 16 varones y 14 mujeres con cáncer avanzado y dolor intratable de localización múltiple (Tabla IV), con edades comprendidas entre los 38 y 75 años, se estableció la indicación de terapéutica opioide intratecal a través de un reservorio implantado subcutáneamente. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con mórficos orales y/o a través del catéter epidural. El

deficiente control del dolor, la presencia de efectos secundarios que menoscababan la calidad de vida de los pacientes o la aparición de complicaciones y problemas técnicos asociados al catéter fueron las causas que aconsejaron la terapéutica opioide intratecal con reservorio.

Modo de implantación

Una vez establecida la indicación del tratamiento, se procedió a la inyección de una dosis test de morfina de 1 mg con el fin de valorar su efecto terapéutico y los posibles efectos secundarios. Para ello, se coloca al paciente en decúbito lateral y utilizando una aguja de pequeño calibre (226-256) se alcanza el espacio subaracnoideo, inyectando entonces la morfina. Posteriormente, ya confirmados los efectos terapéuticos, y/o los efectos secundarios se procede a realizar la técnica de implantación (Fig. 7-13).

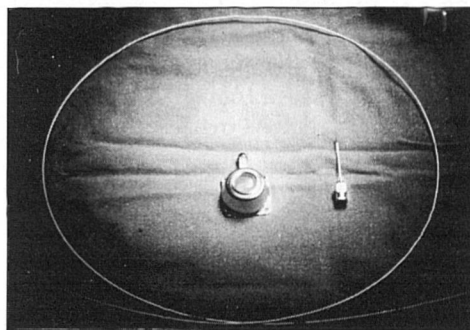


Figura 7.

Todo el procedimiento se debe realizar bajo condiciones estériles, en quirófano y con las mejores condiciones de asepsia. El paciente es colocado en decúbito lateral y se localiza el espacio interespinoso lumbar deseado; previa infiltración con anestesia local, se introduce mediante una aguja Tuohy cal 18G hasta puncionar la duramadre, se introduce a través de la aguja el catéter y se le hace avanzar unos centímetros en el espacio subarac-

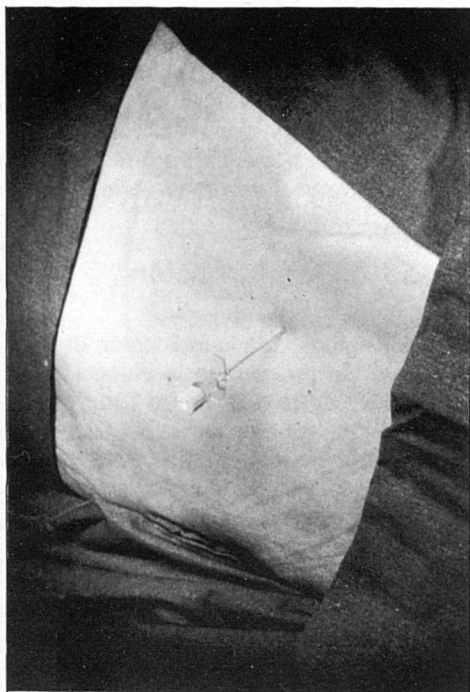


Figura 8.

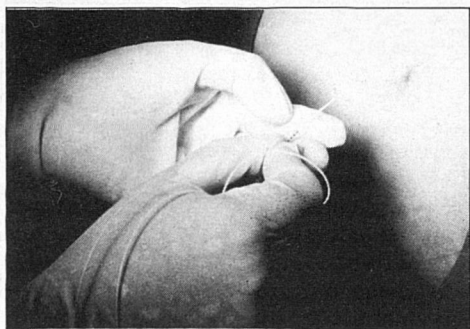


Figura 9.

noideo. Posteriormente la aguja es retirada y el catéter se tuneliza subcutáneamente desde el punto de salida hasta la zona escogida para colocar subcutáneamente el reservorio, habitualmente en zona intercostal baja, subcostal, o cualquier otro punto que no interfiera con la movilidad del paciente. Una vez conectado el catéter y reservorio se comprueba el sistema inyectando dos ml de suero fisiológico con

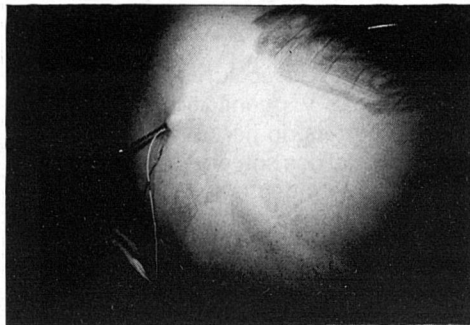


Figura 10.

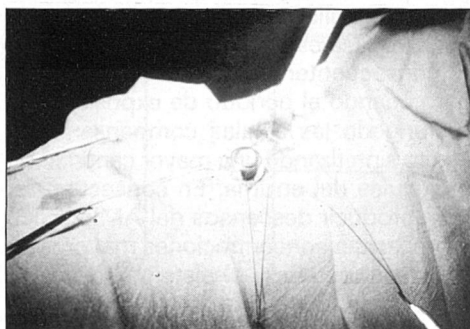


Figura 11.

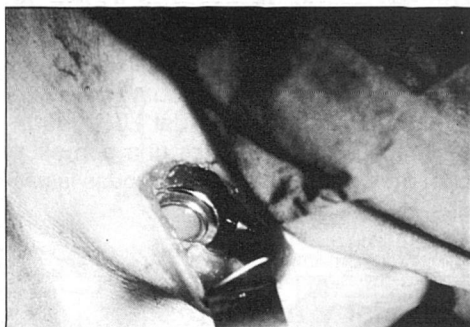


Figura 12.

una jeringa de 10 ml. De no existir obstrucciones o fugas, puede ya colocarse el reservorio en el bolsillo subcutáneo, fijándolo a fascia con cuatro puntos de sutura no reabsorbible, procurando siempre que quede fuera de la incisión.

Es convenientemente esperar 24 horas antes de utilizar el sistema para evitar la formación de un hematoma.



Figura 13.

Todos los pacientes permanecieron ingresados una semana, por término medio, lo cual permite vigilar la correcta cicatrización y la no aparición de complicaciones. Además, es el tiempo preciso para que los familiares del enfermo aprendan la técnica de inyección de la morfina, para poder después continuarlo en su domicilio.

El cloruro mórfico a inyectar es especialmente preparado en ampollas de 2 mg en dos ml, sin conservantes para poder adaptarnos a la capacidad del sistema.

Por otra parte, hay que destacar que en un paciente el reservorio fue utilizado no sólo para analgesia sino también para la administración de metotexate intratecal, el cual fue especialmente preparado para dicha aplicación.

Resultados

Con la dosis inicial de 1 mg de morfina intratecal se consiguió analgesia en todos

los casos. El tiempo de latencia en aparecer la analgesia fue entre 8-20 minutos. La duración de la analgesia fue entre 10-36 horas.

Para valorar el grado de analgesia obtenido se utilizó una variante del test de Lattinen (Fig. 13), que dio una puntuación previa en cada paciente, repitiéndose dicho test tras la aplicación del tratamiento y a la tercera semana. Cuando la reducción de la puntuación obtenida fue inferior al 30 % se consideró el grado de analgesia obtenido como débil, si el descenso fue entre el 30 y el 60 % se juzgó que la analgesia era buena y si la disminución de la puntuación sobrepasó el 60 % se consideró que el grado de analgesia alcanzado era excelente.

En la primera semana de tratamiento el nivel analgésico hallado fue de: excelente en 25 casos (83,3 %), bueno en 5 casos (16,6 %). A las tres semanas los resultados obtenidos fueron de: excelente en 22 casos (73,3 %), bueno en 7 casos (23,3 %); débil 1 caso (3,3 %).

La dosis administrada de morfina en el tratamiento a largo plazo, se situó entre 2-5 mg diarios para todos los casos, excepto en un paciente que se llegó a los 16 mg día. El intervalo interdosis fue como mínimo de 8 horas, pero en dos enfermos fue preciso administrarla cada 6 horas. Sin embargo, hay que destacar que en cinco pacientes (16,6 %) hubo que ir disminuyendo el intervalo de administración para conseguir que la analgesia alcanzada se mantuviese uniformemente. La duración del tratamiento osciló entre 40 días y 19 meses.

Las complicaciones debidas a la morfina fueron: constipación en casi todos los pacientes, pero fácilmente controlable, retención urinaria en cuatro pacientes, prurito en dos casos, vómito en dos, así como un caso de cefaleas postpunción lumbar.

Más trascendencia tuvieron las complicaciones debidas al reservorio, ya que en dos enfermos hubo que reimplantar el sistema por acodamiento y/u obstrucción. Para mayor desgracia, uno de los dos sistemas reimplantados también se obstruyó, por lo

TRAT. INTRATECAL CON MORFINA

TIPOS DE CANCER .- TABLA IV

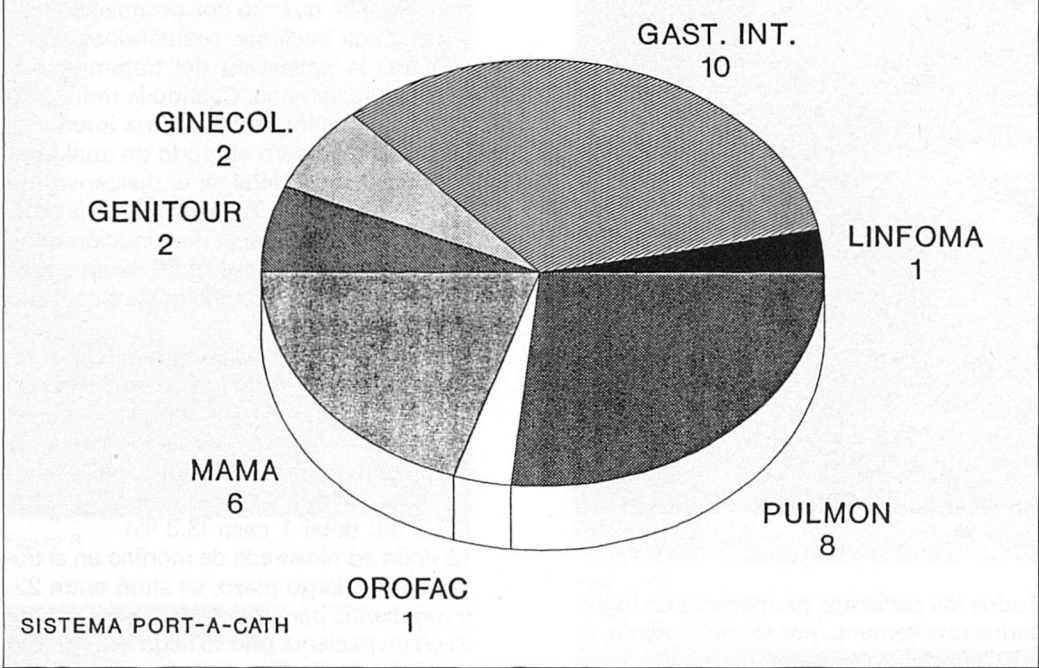


Figura 14.

que se decidió la administración intraventricular de morfina mediante reservorio epicraneal frontal, esta vez sin problemas.

Conclusiones

Con el empleo de esta técnica se consigue el alivio del dolor crónico de origen neoplásico a largo plazo en aquellos pacientes en que han fracasado métodos convencionales de terapéutica del dolor. El importante grado de analgesia obtenido, así como la ausencia de complicaciones serias permite el tratamiento domiciliario de los pacientes, con el consiguiente incremento de su calidad de vida, máxime

si se tiene en cuenta que el grado de analgesia alcanzado se hace sin merma del nivel de conciencia, sensitivo o motor, con lo que el paciente mantiene íntegramente una vida de relación y afectiva con su familia y amigos con toda dignidad. Ello, probablemente explique la disminución de los ingresos hospitalarios del enfermo con cáncer consecuencia de su dolor, con la trascendencia humana, social y económica que ello conlleva.

Agradecimiento

Al equipo humano del Hospital General de Mallorca, por el privilegio que ha significado poder trabajar junto a ellos.

Al Dr. Luis Marco Alós, y a la Unidad de Investigación y Docencia del Hospital Son Dureta, por su generosa ayuda en la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

1. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1.011-1.014.
2. Lamotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brian Res.* 1976; 112: 407-412.
3. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. *Sci. Am.* 1977; 236: 44-58.
4. Hiller JM, Pearson J, Simon EJ. Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1973; 6: 1.052-1.062.
5. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973; 245: 447-450.
6. Huges J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 1975; 88: 295-308.
7. Huges J et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577-579.
8. Terenius L, Wahlstrom A. Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Acta Physiol. Scand.* 1975; 94: 74-81.
9. Li CH. Isolation and structure of an unriakartapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977; 74: 2.167-2.171.
10. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
11. Cousins MJ, Mather LE, Glynn CJ, Wilson PR, Graham JR. Selective spinal analgesia. *Lancet* 1979; i: 1.141-1.142.
12. Behar M, Olswang D, Magora F, Davidson ST. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; i: 1.141-1.142.
13. Bromage PR, Camperosi E, Chestnut D. Epidural narcotics for post-operative analgesia. *Anest. Analg.* 1980; 59: 473-480.
14. Chrubasik J. Epidural, on-demand, low-dose morphine infusion for postoperative pain. *Lancet* 1984; i: 107-108.
15. Ray CD, Bagley R. Indwelling epidural morphine for control of post-lumbar spinal surgery pain. *Neurosurgery* 1983; 13: 388-393.
16. Johnston JR, Mc Cavghey W. Epidural morphine. A method of management of multiple fractured ribs. *Anaesthesia* 1980; 35: 155-157.
17. Torda TA. Epidural analgesia with morphine a preliminary communication. *Anaesth. Intensive Care* 1979; 7: 367-370.
18. Baraka A, Noveihid R, Hajj S. Intrathecal injection of morphine obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 136-140.
19. Ladieva VS, Van Hasselt CH. Low dose intrathecal morphine for caesarean section. *Anaesthesia* 1983; 38: 1.229-1.230.
20. Anmad S, Hawes D, Dooley S, Favre E, Bronner EA. Intrathecal morphine in a perturient with a single ventricle. *Anesthesiology* 1981; 54: 515-517.
21. Findler G, Otswang D, Hadani M. Continuous epidural morphine treatment for intractable pain in terminal cancer patients. *Pain* 1982; 14: 311-315.
22. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration the treatment of chronic pain of malignant origin. *May-Clinic-Proc.* 1981; 56: 516-520.
23. Los opiáceos raquídeos de nuevo. *Lancet* (Ed. Esp.) 1986; 9: 105-106.
24. Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A, De Conno F. Intraspinal morphine for cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31, Supplementum 85: 47-53.
25. Chistensen Fr. Epidural morphine at home in terminal patients. *Lancet* 1982; 1: 47.
26. Pasqualucci V, Moricca G, Salinas P. Intrathecal morphine for the control of the pain of myocardial infarction. *Anaesthesia* 1981; 1: 66-69.
27. Sun S, Dolar D, Ozenc E. Intrathecal morphine in tetanus. *Br J Anaesth* 1982; 54: 699-700.
28. Murphy TM, Hinds S, Cherry D. Intraspinal narcotics: non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 75-76.
29. Layfield DS, Lemberger RS, Hopkinson BR, Makim GS. Epidural morphine for ischaemic rest pain. *Br. Med. J. Clin. Res.* 1981; 282: 697-698.
30. Mathews ET, Abrams LD. Intrathecal morphine open heart surgery. *Lancet* 1980; 2: 543.
31. Coowbs DW, Saunders RL, Gayloz MS, Pageav MG, Leith MG, Schreiber C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet* 1981; 2: 425-426.
32. Harbaugh RE, Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, Pageav M. Implanted continuous epidural morphine infusion system. Preliminary report. *J. Neurosurg.* 1982; 56: 803-806.
33. Madrid JL, Fatela LV, Lobato RD, Gozalo A. Intrathecal therapy: rationale, technique, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31, Supplementum 85: 60-67.
34. Goldstein A, Lowney LI, Pal PK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1971; 68: 1.742-1.747.
35. Atwen SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain I. spinal cord and lower mudulla. *Brain Res.* 1977; 124: 53-67.
36. Atwen SF, Kuhar MJ. Distribution and physiological significance opioid receptors in the brain. *Br. Med. Bull* 1983; 39: 47-52.
37. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RD, Gilbert PE. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine dependent chonic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 197: 517-532.

38. Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267: 495-499.
39. Wüster M, Schulz RE, Herz A. Specificity of opioids towards the μ , δ and ϵ opiate receptors. *Neurosci. Lett.* 1979; 15: 193-198.
40. Schulz RE, Wüster M, Herz A. Pharmacological characterization of the epsilon-receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 215: 604-606.
41. Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos y antagonistas opiáceos. En Goodman y Gilman eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana 1986; 473-509.
42. Fernández JA, Aliaga L, Catalá E, Litvan H, Villar Landeira JM. Analgésicos opiáceos. Farmacología e indicaciones clínicas. *Jano* 1988; 34: 75-87.
43. García JA, Barba G, Sánchez G, Del Valle FJ. Bases moleculares de la tolerancia, dependencia física y adicción a opiáceos. *Jano* 1988; 34: 51-54.
44. Nordberg G. Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1984; 28, Supplementum 79, 6-38.
45. Puig MM. Receptores y péptidos opioides: distribución, función y especificidad de los mismos opiáceos por vía espinal e intraventricular: farmacocinética y farmacodinámica. *Dolor* 1986; 1: 71-76.
46. Greene NH. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anest. Analg.* 1985; 64: 715-730.
47. Payne R. CSF distribution of opioids in animals and man. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 38-46.
48. Yasksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1.357-1.358.
49. Bromage PR. Epidural and spinal narcotics. *Seminars in Anesthesia* 1983; II: 75-80.
50. Rodríguez JL, Robaina F, de Vera JA. Administración intratecal lumbar en el tratamiento del dolor del cáncer avanzado. *Rev. Española Anestesia y Reanimación* 1986; 33: 253-256.
51. Cherry D.A. Drug delivery systems for epidural administration of opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 54-59.
52. Chavvin M, Lienhart A, Viars P. Traitement de la douleur post-opératoire: comparaisons cliniques et pharmacologiques des différents morphiniques administrés par voies péri-durale et intrathécale. *Ars. Medici* 1983; 3: 193-209.
53. Kafer ER, Brown JT, Rossgw, Ghia JN. Effect of epidural morphine on respiratory function and hemodynamic stability. *NC-Med. J.* 1982; 43: 207-211.
54. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br. J. Anaesth.* 1982; 54: 479-485.
55. Gestin Y, Pere N, Solassol CH, Stapf P. Administration prolongée de morphine par voie intrathécale. *Cahiers d'Anesthesiologie* 1985; 33: 47-49.
56. Vainio A, Tigersted I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs epidural techniques. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988; 32: 179-185.
57. Arnér S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids—a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988; 32: 253-259.
58. Benedetti C. Intra-spinal analgesia: an historical overview. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 17-24.
59. Bromage PR, Camporesi EH, Durant PAC, Nielsen CA. Rostral Spread of epidural morphine. *Anaesthesiology* 1982; 56: 431-436.
60. Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, Lindgäzdn G, Widmann B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth. Analg.* 1983; 62: 641-647.
61. Hermens JM, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl and oxymorphone. *Anesthesiology* 1985; 62: 124-129.