



**¿QUÉ HACER ANTE
EL DOLOR DIFÍCIL
Y REBELDE?**

Dr. Miguel Marín Paredes

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del dolor oncológico es muy importante. Afecta aproximadamente al 50% de los pacientes oncológicos a lo largo de su enfermedad y se incrementa hasta un 75-90% en los estadios terminales. En más de la mitad el dolor es moderado - severo y requiere un tratamiento continuado con analgésicos opioides. Tradicionalmente se ha admitido que el dolor puede controlarse de forma satisfactoria hasta en un 80-90% de los casos con el empleo de los tres primeros escalones de la OMS, sin embargo hay un porcentaje significativo de pacientes que van a presentar lo que podríamos denominar "**dolor Difícil**", motivo de esta exposición.

El dolor difícil puede deberse a la **intensidad** (por ejemplo dolor óseo o por una gran invasión tumoral), **desarrollo de tolerancia** a los opioides o imposibilidad de aumentar la dosis por efectos secundarios, o a que posea **características especiales** que hagan complicado su control, tales como el **dolor poco sensible a opioides**, el **dolor neuropático** o el dolor simpático mantenido, el **dolor incidental**, o aquellos cuadros en que predomina el componente **emocional**. Existen varias técnicas específicas que pueden ser útiles ante estas situaciones en las que el alivio del dolor es esencial, no sólo por lo que supone para el paciente, tanto física como psíquicamente y para su entorno, sino también por las repercusiones fisiopatológicas negativas que puede producir sobre la enfermedad. Existen estudios en animales de experimentación en los que se objetiva por ejemplo, un aumento de metástasis en aquellos sujetos expuestos a un estímulo doloroso (1).

DEFINIR EL PROBLEMA

Para manejar a un paciente con dolor difícil, debemos la fisiopatología y por tanto el tipo de dolor al que nos enfrentamos, si es nociceptivo (somático o visceral), neuropático, simpático, y valorar también el componente emocional u otros síntomas de malestar o disconfort que el paciente va a referir como dolor. Cada tipo de dolor, de paciente y enfermedad va a exigir muchas veces un tratamiento diferenciado, las más de las veces multidisciplinar, donde puede tener mucho valor el tratamiento no farmacológico complementario.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La mayor parte del dolor oncológico como ya se ha señalado, se trata con los tres escalones tradicionales de la Escalera Analgésica de la OMS, pero cuando se trata de un dolor difícil de controlar vale la pena resaltar dos aspectos muy concretos:

1. Manejar asociaciones de fármacos. Recordar la acción sinérgica entre los AINEs y los opioides.

2. Dar valor de los fármacos coadyuvantes. “Diversos grupos de medicamentos desarrollados para el tratamiento de diferentes enfermedades no relacionadas con el dolor, que son empleados en ocasiones y con buenos resultados en ciertos síndromes de dolor crónico”. Al no ser intrínsecamente analgésicos muchas veces no se utilizan pero pueden ser muy útiles en el dolor de difícil control, bien por sus propiedades para producir alivio, potenciar la analgesia de los AINEs y opioides, disminuir los efectos adversos de los mismos o tratar síntomas acompañantes. Son de varios tipos: antidepresivos, anti-convulsivantes, tranquilizantes mayores, ansiolíticos, esteroides y un grupo misceláneo en el que se pueden incluir: antihistamínicos, relajantes musculares y espasmolíticos, bifosfonatos y calcitonina etc.

TIPOS DE DOLORES DIFÍCILES

Dolor poco sensible a opioides: Los opioides, prescritos en monoterapia cuando el dolor es muy intenso por ser los analgésicos más potentes, no siempre controlan el dolor o si lo hacen es a costa de efectos secundarios intolerables que invalidan totalmente el tratamiento. Esto se produce con frecuencia en algunas situaciones que debemos conocer para utilizar otros tratamientos alternativos. Algunas de estas situaciones son:

Dolor óseo: Responde mejor a los AINEs y a los esteroides. Una alternativa válida es valorar la Infusión Espinal de opioides.

Dolor Neuropático: requiere un manejo especial con psicofármaco: antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes. Aquí los opioides, que también se pueden utilizar actuarían como coadyuvantes. Las técnicas de Neuromodulación pueden ser una alternativa válida..

Dolor por espasmo muscular: Utilizar miorelajantes.

Dolor por distensión gástrica: Usar procinéticos.

Dolor por tenesmo rectal: Es a veces insoportable y que puede precisar de una neurolisis.

Cefalea por hipertensión intracraneal: Empeora con los opioides por lo que hay que valorar el uso de los esteroides o la derivación neuroquirúrgica.

Dolor Incidental o irruptivo: Es un problema de difícil manejo. Se define como la exacerbación transitoria del dolor que aparece sobre el dolor persistente crónico de base. Este puede diferenciarse a su vez en dolor incidental, dolor idiomático o espontáneo, y el que aparece como consecuencia del fallo por final de la dosis del analgésico de base. Como características principales del dolor irruptivo, destaca su aparición repentina, su gran intensidad y su corta duración. Puede deberse a una dosis insuficiente, pero más frecuentemente a ciertas situaciones que lo provocan, tales como un aumento de la actividad, o acontecimientos en el curso de la enfermedad. En este caso se debe realizar un planteamiento **preventivo** con una cobertura analgésica adecuada y evitar las situaciones que lo provocan. Si el dolor aparece utilizaremos el concepto de “**analgésia de rescate**”, utilizando fármacos y vías de acción rápidas, como los sistemas de infusión: la Analgesia controlada por el paciente o PCA.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

La OMS ha definido un **4º escalón** en la escalera analgésica donde se ubican las técnicas intervencionistas. No son nuevas en el manejo del dolor oncológico, de hecho las primeras Clínicas del Dolor eran clínicas del bloqueo nervioso donde la mayor parte de pacientes presentaban dolor por cáncer y no se disponía de las formulaciones de opioides orales o transdérmicos actuales. Incluso la introducción de la administración de opioides por vía espinal es anterior a la Escala de la OMS. Estas técnicas no sólo no han perdido vigencia sino que se está produciendo avances fundamentalmente con la aplicación de nuevos fármacos y técnicas de lesión por lo que deben ser difundidas y potenciadas.

Las técnicas intervencionistas se deben utilizar particularmente en los casos de dolor difícil cuando se puede prever la ineficacia del tratamiento farmacológico convencional o los efectos secundarios son intolerables a pesar de una analgesia adecuada. Se está actualmente en condiciones de ofrecer técnicas para el alivio del dolor que eviten la toma de opioides por periodos muy prolongados de tiempo, la aparición de tolerancia y por tanto la necesidad de incrementar las dosis. Deben de realizarse por personal entrenado y requieren un seguimiento y una infraestructura especializada ofrecida por las Clínicas del Dolor.

Dentro del arsenal terapéutico, y formando parte del cuarto escalón, disponemos los siguientes tipos de técnicas intervencionistas:

La Infusión espinal de fármacos.

Bloqueos Nerviosos: Neurolisis.

Bloqueos por Radiofrecuencia.

Técnicas de Neuromodulación.

INFUSIÓN ESPINAL DE FÁRMACOS

La terapia más importante y más utilizada dentro del cuarto escalón para el paciente oncológico es la Infusión Espinal. Desde el descubrimiento de los receptores opioides espinales, esta vía ha sido empleada con creciente interés inicialmente por vía epidural y hoy en día la vía intratecal con más frecuencia, porque supone una reducción de dosis por cien veces en el caso de la morfina, respecto a la administración endovenosa. Permite una mayor potencia analgésica y consigue alivio del dolor, mejorando la funcionalidad y minimizando los efectos adversos.

Está indicada en aquellos pacientes resistentes al tratamiento convencional, o con efectos secundarios intolerables a los opioides y en cuadros de dolor difuso somático y/o visceral de origen nociceptivo y/o neuropático. También pensamos y nuestra experiencia diaria va en ese camino que es útil en los estadíos precoces de ciertos tipos de tumores que pueden acompañarse de intenso dolor como los cánceres de pulmón, mama y próstata cuando hay metástasis óseas y entre los procesos hematológicos el mieloma múltiple y sus metástasis. Los consideramos candidatas a ser incluidos en programas de infusión espinal. Tomamos “el ascensor” por así decirlo en relación a la escalera analgésica y con buenos resultados.

El tipo de sistema de infusión dependerá de diversos factores, como coste del equipo, tipo de fármacos a infundir, duración y localización del dolor, fármacos y recursos disponibles en un centro hospitalario concreto, nivel de atención de enfermería disponible, preferencias del paciente, y fundamentalmente el pronóstico vital. El sistema se implanta en quirófano, bajo condiciones de asepsia y habitualmente anestesia local y sedación. Entre los dispositivos de infusión (3) se cuenta con catéteres percutáneos, catéteres con reservorio subcutáneo, para inyecciones repetidas pero sobretodo conectados a bombas externas de infusión continua + PCA. y por último sistemas totalmente implantables con bombas subcutáneas, bien de flujo fijo o programables.

La vía espinal permite la utilización de distintos fármacos solos o en combinación, siendo los analgésicos opioides, los empleados con más frecuencia. Existen otros fármacos aprobados para la vía espinal como el baclofeno, los anestésicos locales, el ziconotide y la clonidina. El midazolam ha sido empleados con éxito con fines compasivos.

Entre los opioides si bien el más utilizado es la morfina, se encuentran la metadona, el fentanilo y sufentanilo y la meperidina. La dosis diarias equianalgésicas de la **MORFINA**, en dosis diaria sería: (Tabla 1).

Tabla 1. Dosis equianalgésicas de morfina según la vía de administración

Morfina intratecal 1 mg.	Morfina epidural 10 mg.	Morfina IV/subcutánea 100mg.	Morfina 2 oral 200/300 mg.
-----------------------------	----------------------------	---------------------------------	-------------------------------

Según una extensa revisión de la literatura hecha por Michael J. Cousins en 2002, existen los siguientes fármacos menos conocidos, algunos ya utilizados en clínica y otros en fase experimental:

Clonidina: Agonista (alfa 2, inhibidor de efectos pre y postsinápticos de cordones posteriores en la transmisión de la primera a segunda neurona. Produce un efecto sinérgico con los opioides (4). Está indicada en el dolor oncológico neuropático (5) el daño medular (6) y el CRPS utilizando en este caso la clonidina por vía epidural (7).

Dexmedetomidina: Agonista (alfa 2, 3, 5 veces más lipofílico que la clonidina. Se han hecho estudios en animales. (8).

Neostigmina: inhibidor de la acetilcolinesterasa, activador de receptores muscarínicos, agonista colinérgico dosis dependiente. Se ha visto que produce analgesia en estudios con voluntarios humanos (9). Presenta efecto sinérgico con los opioides (10). Descrito en estudios en fase 1. Podría ser interesante combinado con agonistas alfa 2, para evitar hipotensión y mejorar analgesia.

Midazolam: Agonista del GABA. Presentados case report (12,13), como uso compasivo en humanos. Existen múltiples estudios en animales. No se han objetivado alteraciones anatómicas medulares en un paciente sometido a esta terapia durante tres años, por lo que se puede afirmar que es un fármaco seguro. El principal efecto secundario es la sedación y está indicado en el dolor oncológico neuropático.

Baclofeno: Agonista GABA B presináptico. Inhibe entrada de Ca y liberación de neurotransmisores excitadores e inhibe reflejos motores espinales mono y polisinápticos La indicación principal es el tratamiento de la espasticidad (14). No existe evidencia de efectos analgésicos (15) aunque algunos autores invocan su uso en el dolor neuropático lancinante (16).

Ziconotide (SNX 111): Omega-conopéptido sintético bloqueador de canales de Ca voltaje- dependientes tipo N presinápticos. En modelos animales no hay descritos fenómenos de tolerancia (17). Está siendo utilizado en dolor oncológico y dolor neuropático o resistente a opioides intratecales. (18)

Dextrometorfano: Antagonista de receptores NMDA. Sólo existen estudios en animales, y produce analgesia en administración intratecal (19). No se ha aprobado en humanos para vía espinal.

Anestésicos locales: Son fármacos indicados en combinación con los opioides cuando es preciso utilizar dosis altas de opioides intratecales que pueden producir efectos indeseables, y existe un componente neuropático del dolor.

Ketamina: antagonista de receptores NMDA. Está descrito fundamentalmente en estudios animales, en el hombre sólo se han presentado algunos case report. El principal inconveniente en cuanto a toxicidad, es el preservativo neurotóxico de la preparación comercial (19). Se han descrito alteraciones psicomotrices por distribución rostral.

Somatostatina: inhibe vías dolorosas somatostatina-sinérgicas produciendo inicialmente analgesia en aquellos pacientes que no la

conseguían con altas dosis de opioides; requiere escalada de dosis (20). Por su efecto vasoconstrictor reduce potencialmente el flujo sanguíneo a la médula y puede resultar neurotóxica. Aumenta los efectos postsinápticos del glutamato y se han visto alteraciones morfológicas espinales (20). Está publicada su utilización en seis casos de dolor oncológico (20).

Octeótrido: análogo estable de la somatostatina. Reduce dosis de opioides y es eficaz en dolores que no responden a estos fármacos. No se ha documentado toxicidad neurológica y se ha utilizado en dolor oncológico y no oncológico. Las publicaciones se presentan como case report (21,22).

Calcitonina: no está claro por qué tipo de mecanismo es antinociceptora a nivel de sistema nervioso central. Se ha descrito neurotoxicidad en estudios animales y existe un case report (23) en la literatura.

La infusión espinal ha supuesto un giro de 180° en el tratamiento de dolor, mejorando la calidad de vida de muchos pacientes, abriendo expectativas y realidades para otros y limitando el número de intervenciones lesivas para el tratamiento del dolor refractario; no obstante es un camino que no ha hecho más que empezar y sobre el que la investigación y la práctica clínica tienen aún un gran campo de investigación y unas amplias perspectivas.

Al ser una técnica intervencionista no está exenta de riesgos y complicaciones tanto derivadas de la propia técnica de implante del sistema, como de los fármacos utilizados, que debemos de conocer y saber tratar. La morbilidad no es despreciable y debemos obtener el consentimiento informado del paciente. No obstante presenta una muy buena relación costo / beneficio.

BLOQUEOS NERVIOSOS: NEUROLÍTICOS

Dentro del cuarto escalón se incluyen también los Bloqueos Nerviosos con fármacos neurolíticos, que persiguen interrumpir la conducción nerviosa lesionando las vías aferentes. Su indicación fundamental es el dolor nociceptivo en un territorio limitado por la inervación del nervio o plexo a bloquear. Es una terapia antigua y más frecuente hasta los años 80, antes del descubrimiento de los receptores opioides espinales, pero pensamos que tienen hoy en día

sus indicaciones y son útiles en algunas situaciones concretas. Clásicamente se emplean cuando el pronóstico vital es corto y el enfermo presenta mal estado general. Distinguimos tres tipos de bloqueo según la estructura diana: neuroaxiales, simpáticos y de nervio periférico.

Los agentes neurolíticos, según el lugar donde se inyecten pueden producir una degeneración primaria por destrucción del cuerpo celular sin que existan entonces fenómenos de regeneración, o bien una degeneración secundaria por destrucción axonal, dándose en este caso de forma prácticamente constante fenómenos de regeneración con posible formación de neuomas. Con el tiempo, la conducción nerviosa se puede restablecer. Los agentes neurolíticos a bajas concentraciones presentan acción selectiva sobre las fibras nociceptivas A delta y C y también son potentes vasoconstrictores que se cree contribuye a la lesión su efecto por sumación de fenómenos de isquemia. Entre los agentes empleados con más frecuencia se encuentran el Fenol, el Alcohol, el Sulfato Amónico. El suero salino hipertónico o isotónico frío empleados por vía intratecal., actúan como agentes neurolíticos.

Entre las indicaciones claras de esta terapia se encuentra el bloqueo neurolítico del plexo celíaco, del que se ha publicado ya un meta-análisis que confirma su eficacia (2) y estaría indicado en dolor abdominal alto de origen oncológico, 63% de los casos por tumores pancreáticos. Cuando el dolor es referido por invasión y desestructuración del retroperitoneo, se ha demostrado más eficaz, la infiltración de los nervios espláncnicos. Entre los efectos adversos menores de la técnica se encuentran, la posibilidad de dolor local hasta en un 96%, diarrea 44%, hipotensión 38%, otras complicaciones serían el dolor en hombro, o precordial, neumotórax, y hematuria. Son infrecuentes las complicaciones neurológicas mayores.

En tumores de la pelvis y en el dolor perineal estarían indicados el Bloqueo del Plexo Hipogástrico y el Bloqueo del Ganglio Impar. Tienen escasa morbilidad y resultados variables en el dolor limitado a esas áreas. Otras indicaciones en oncología serían el bloqueo del V par, fundamentalmente las ramas maxilar superior e inferior por infiltración tumoral, que podría realizarse también por técnicas de radiofrecuencia. El bloqueo neurolítico subaracnoideo o rizotomía posterior química se realiza en casos de dolor oncológico persisten-

te e intratable que presente efectos secundarios inaceptables con otros tratamientos, localizado en 2-3 dermatomas, y diagnosticado como dolor nociceptivo somático.

La neuroadenólisis hipofisaria está descrita y publicada por primera vez por Moricca en 1963. En manos expertas se estima un alivio del dolor entre 60-90%, y pueden realizarse distintos abordajes abiertos o percutáneos esteroatáxicos. La extirpación de la hipófisis no produce los mismos resultados y se ha visto que estos son óptimos cuanto menor destrucción hipofisaria. Estaría indicada en dolor severo y difuso por metástasis múltiples, y aunque la sensibilidad hormonal del tumor no parece relacionada con analgesia se ha encontrado más efectiva en tumores de mama y próstata. Entre los efectos adversos potenciales se han publicado las paresias del nervio ocular, amaurosis unilateral, diabetes insípida, midriasis, cefalea postoperatoria grave, euforia, polifagia, letargo, meningitis y éxitis, entre otras.

Se utilizan también en el alivio del dolor los bloqueos del Simpático tanto a nivel del ganglio estrellado en tumores de cabeza, cuello con afectación de la extremidad superior sobre todo si hay signos de dolor simpático mantenido y de los nervios esplácnicos o la cadena simpática lumbar. Se describen resultados similares a la neurolisis química y con menos efectos secundarios. Son útiles en la neuralgia intercostal y las neuralgias por compresión de los nervios occipitales mayor y menor.

En síntesis, a la hora de plantearse la indicación de un bloqueo neurolítico debe considerarse la localización y cualidad del dolor, la efectividad de tratamientos menos agresivos, el riesgo inherente y la expectativa de vida siendo más indicado, cuanto peor sea esta.

BLOQUEOS NERVIOSOS POR RADIOFRECUENCIA

Las lesiones por radiofrecuencia se utilizan desde 1931 que en Kirschner introduce la diatermocoagulación del ganglio de Gasser en el tratamiento de la neuralgia de trigémino, método que es perfeccionado después por diferentes autores, (Sweet and Mark 1953, Husperger and Wiss 1953). El primer generador de RF fue comercializado a finales de los 50 por S. Aranow y B.J. Cosman y en 1974 Sweet y Wepsic introducen una técnica más avanzada.

Con la lesión por radiofrecuencia se trata de interrumpir totalmente la conducción sensorial. La punta del electrodo debe de ser colocada lo más cerca posible del punto diana. Se aplica una lesión por calor de entre 60-82°C, y se utiliza para el bloqueo de ramas sensitivas, bloqueos simpáticos y cordotomías. Con la radiofrecuencia pulsada (PRF), a más baja temperatura (42°-60°C), mediante la creación de un campo electromagnético se trata de interrumpir parcialmente la conducción nerviosa. Se utiliza en el ganglio de la raíz dorsal en el segmento metámerico del dolor y para lesión de nervio periférico, (supraescapular, intercostal etc...). Es válida en casos de dolor neuropático.

La técnica se desarrolla en quirófano o sala de bloqueos acondicionada en condiciones de asepsia. Se precisa de un intensificador de imágenes que permita una visión radiológica directa de la posición del electrodo durante el procedimiento. Se utilizará anestesia local y una sedación ligera que permita la colaboración del paciente para el test de estimulación eléctrica previo a la lesión. El procedimiento se desarrolla usualmente en régimen ambulatorio. Dentro del contexto del dolor oncológico, la termocoagulación está indicada en el alivio del dolor por tumores de cara y cuello: con afectación del territorio del nervio trigémino o glossofaríngeo.

TÉCNICAS DE NEUROMODULACIÓN

La Estimulación de Cordones Posteriores mediante electrodos epidurales, tiene un uso muy limitado en pacientes tumorales, especialmente cuando la expectativa vital es corta. El mecanismo de acción concreto del estimulador es desconocido. Se barajan varias teorías, entre ellas, que se produciría una inhibición de la actividad neuronal de las astas posteriores y haz espinotalámico por activación antidrómica de cordones posteriores. La estimulación inhibe inicialmente la liberación de aminoácidos excitadores como glutamato y aspartato, y en un tiempo posterior, favorece la liberación de GABA, etc.

Entre las indicaciones posibles de la estimulación en el paciente oncológico se mencionan: alivio de neuropatías postquimioterapia usándose en estos casos tras cada ciclo que exacerba el dolor, cua-

dros de dolor neuropático por el tumor, cirugía, o radioterapia, lesiones de plexos braquial o lumbosacro, dolor por polineuropatía o dolores por desaferenciación: anestesia dolorosa, miembro fantasma., lesión medular, ganglionar o de raíz posterior: rizopatías dorsales o cervicales o rizopatías lumbosacras incluida cauda equina y la neuralgia postherpética...

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Los profesionales sanitarios nos movemos en un contexto científico-técnico-tecnológico, como se ha visto a todo lo largo de la exposición, estamos menos preparados por diferentes razones a enfrentarnos a estas situaciones difíciles desde una perspectiva global y más humana. Recordar aquí el concepto de **“Dolor Total”**, frecuente en la enfermedad terminal, acuñado por la Dra. C. Saunders, en el que los factores emocionales juegan un papel muy importante. Un mal control del dolor puede significar que el paciente está expresando sus miedos, necesidad de consuelo y compañía. Proporcionar al paciente apoyo psicológico, compañía, saber escucharlo etc. Puede ser tan importante o más que aplicar correctamente una técnica o tratamiento para el dolor, y a menudo más difícil (24).

DOLOR REFRACTARIO

Existen ocasiones en las que el dolor sea un síntoma absolutamente refractario a cualquier tratamiento. Debemos saber valorar al enfermo de forma global y utilizar adecuadamente la sedación terminal como un acto terapéutico más para evitar el sufrimiento en los momentos finales de la vida.

CONCLUSIONES

El dolor junto con la disnea y el delirio, son los síntomas si no más prevalentes, los que mas sufrimiento causan al paciente en la terminalidad. Debemos manejar al paciente desde un punto de vista

multidisciplinar, aplicando correctamente el arsenal terapéutico, sabiendo distinguir en cada caso las necesidades del paciente de una manera individualizada.

Las Unidades del Dolor aplican técnicas intervencionistas particularmente útiles en los casos de dolor difícil y debemos conocerlas y aplicarlas de una manera correcta.

La colaboración entre los diferentes profesionales implicados en el trato de pacientes con enfermedad terminal es fundamental a la hora de ofrecer un tratamiento integral.

BIBLIOGRAFÍA

1. LEWIS, J.W. et al. Stress and morphine affect the survival of rats challenge with mammary ascites tumon *Nat Immun Cell Growth Regul* 1983; 3: 43-5.
2. EISENBERG et al. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain. *Anaesthesia & Analgesia* 1995; 80: 290-5.
3. LEÓN-CASASOLA, O.A. Puesta al día en Anestesia Regional y Tratamiento del Dolor 2001.
4. OSIPPOV, M.H. et al. Spinal antinociceptive Synergy between clonidine and morphine, U69593, and DPDPE: isobolographic analysis. *Life Sci.* 1990; 47: 71-6-
4. PLUMNER, J.L. et al. Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. *Pain* 1992; 49: 145-52.
5. EISENACH, J.C. et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61: 391-9-
6. SIDALL, P.J. Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report" *Pain* 1994; 59: 147-8.
7. RAUCK, R.L. et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993; 79: 1163-9.
8. EISENACH, J.C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiol* 1994; 80: 1349-59.
9. HOOD, D.D. et al. Phase 1 safety assesment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiol* 1995b; 82: 331-47.
10. HOOD, D.D. et al. Enhancement of analgesia from systemic opioid in human by spinal cholinesterase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 86-92.

11. HOOD, D.D. et al. Phase 1 safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiol* 1995b; 82: 331-47.
12. AGUIÁR, J.L. et al, Difficult management of pain following sacrococcygeal chordoma: 13 months of subarachnoid infusion *Pain* 1994; 59: 317-20.
13. BAMES, R.K. et al. Continuous subarachnoid infusion to control severe cancer pain in an ambulatory patient. *MJA* 1994; 161: 549-51.
14. COFFEY, R.J. et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurgery* 1993; 78: 226-232.
15. CARR, D.B. et al. Spinal route of analgesia: opioids and future options. *Neural Blockage in Clinical Anaesthesia and Pain Management*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: p. 915-83.
16. BRUERA, E., RIPARNONTI, C. Adjuvants to opioid analgesics. En: *R Patt Cancer Pain*, Philadelphia PA: Lippincott Co. 1993: p. 142-59.
17. MALMBERG, A.B. et al. Effects of continuous intrathecal infusion of omega-conopeptides, N-type calcium channel blockers, on behaviour and antinociception in the formalin and hot-plate tests in rats. *Pain* 1995; 60: 83-90.
18. BROSE, W.G. et al. Use of intrathecal SNX-111, a novel N-type voltage sensitive calcium channel blocker in the management of intractable brachial plexus avulsion pain. *Clin J Pain* 1997; 13: 256-9.
19. BORGBJERG, F.M. et al. Histopathology after repeated intrathecal injections of reservoir-free ketamine in the rabbit. *Anest & Analg* 1994; 79: 105-11.
20. MOLLENDOLT, P. et al. Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer - analgesic effects and postmortem neuropathologic investigation of spinal cord and nerve roots. *Anesthesiology* 1994; 81: 534-42.
21. PENN, R.D. et al. Octreotide: a potent new non opiate analgesic for intrathecal infusion. *Pain* 1992; 49: 13-9.
22. PAICE, J.A. et al. Intrathecal octreotide for relief of intractable nonmalignant pain: 5-years experience with two cases. *Neurosurgery* 1996b; 38: 203-7.
23. BLANCHARD, J. et al. Subarachnoid and epidural calcitonin in patients with pain due to metastatic cancer. *J Pain Symptom Management* 1990; 5: 42-5.
24. ASTUDILLO, W., MENDINUETA, C., ASTUDILLO, E. El dolor total en la terminalidad. En: *Cuidados del Enfermo en fase terminal y atención a su familia*. Editado por W. Astudillo, C. Mendinueta y E. Astudillo. EUNSA, Barañain, 4^ª Edición, 365-378.

