

La neuroadenolisis hipofisaria en el tratamiento del dolor canceroso. Resultados y complicaciones en 28 pacientes

J. Lahuerta Dal Ré* / S. Lipton* / J. Miles*

RESUMEN

La neuroadenolisis hipofisaria por alcohol es una técnica introducida en los últimos años para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer metastatizado. Se describe la técnica utilizada, así como los resultados y complicaciones observados en 28 pacientes que recibieron un total de 54 inyecciones de alcohol absoluto en la fosa pituitaria. Los resultados analgésicos, evaluados a los 2 meses de la intervención, fueron: 39 % de pacientes obtuvieron un alivio completo del dolor, 36 % experimentaron un alivio parcial pero significativo del dolor y 25 % no presentaron alivio apreciable. La analgesia obtenida parece independiente de la cantidad de alcohol inyectada, así como de la dependencia o no del tumor a control hormonal. En un 39 % de los casos apareció post-operatoriamente diabetes insípida, sin que ésta estuviese correlacionada con la analgesia obtenida.

Otras complicaciones menos frecuentes fueron: déficit visual y campimétrico, diplopia, paresis, alteraciones del nivel de conciencia, licuorrea y reacción meningea aséptica. En la mayoría de los casos las complicaciones fueron transitorias. Dos pacientes fallecieron durante la primera semana post-operatoria por causas no relacionadas con la operación. Se comparan los hallazgos de esta serie con nuestra previa experiencia, así como con los resultados de otros autores. Igualmente, se comentan los hipotéticos mecanismos aducidos para explicar la acción analgésica de la neuroadenolisis hipofisaria.

Introducción

Luft y Olivecrona¹ introdujeron la hipofisectomía quirúrgica para intentar producir una regresión de tumores hormono-dependientes. Estos autores observaron que en ciertos pacientes tratados, que padecían dolor previamente a la operación, aparecía un alivio inmediato y sin relación aparente con cambios en la masa tumoral tras la hipofisectomía. Resultados similares fueron los obtenidos por Greco y colaboradores², quienes desarrollaron la técnica percutánea de hipofisectomía química mediante la inyección de alcohol absoluto en la fosa pituitaria.

Moricca³ fue quien indudablemente popularizó la neuroadenolisis química como método analgésico en pacientes con dolor intenso causado por neoplasias. Este autor presentó una impresionante serie de 687 pacientes tratados, de los cuales 605 obtuvieron un alivio del dolor inmediato, completo y duradero. Las complicaciones de esta técnica, por otra parte, se indicaba que eran raras y transitorias, generalmente debidas a déficits hormonales secundarios a la destrucción hipofisaria. En una comunicación ulterior, Moricca y Gianasi⁴ han presentado los resultados del tratamiento de 2.817 pacientes cancerosos. Un 96 % de estos pacientes obtuvieron un alivio completo del dolor al finalizar el tratamiento.

Dada la simplicidad de la técnica, la neuroadenolisis hipofisaria ha sido ensayada por numerosos autores⁵⁻¹⁷. Aunque los resultados analgésicos publicados por éstos distan de ser tan rotundos como los de Moricca, así como se han descrito complicaciones neurológicas persistentes, la neuroa-

denolisis hipofisaria tiene hoy su puesto en el tratamiento de pacientes con dolor debido a cáncer.

En el Centro para el Alivio del Dolor, Liverpool, la neuroadenolisis hipofisaria se practica desde 1974 para el tratamiento del dolor en pacientes con neoplasias avanzadas. Las indicaciones más frecuentes son en tumores hormono-dependientes, dolor generalizado o en la línea media del cuerpo, así como en dolores de localización en la cabeza y cuello. La experiencia anterior con este método en nuestro Centro ha sido presentada previamente^{18, 19}.

Métodos

Técnica de la neuroadenolisis hipofisaria

La descripción detallada del método empleado para la inyección de alcohol en el interior de la silla turca puede encontrarse en un artículo anterior²⁰.

Todos los procedimientos, excepto 2 realizados con anestesia tópica, se llevaron a cabo bajo anestesia general con intubación endotraqueal y el paciente colocado en decúbito supino. Bajo condiciones de asepsia quirúrgica, se introduce un trócar a través de uno de los orificios nasales. La punta del trócar se manipula bajo control radiográfico per-operatorio mediante fluoroscopia biplanar e intensificación de imagen, hasta que queda apoyada en el suelo óseo de la silla turca, en la línea media. La penetración de la punta del trócar al interior de la fosa pituitaria se consigue golpeando en su base con un pequeño martelete. La posición correc-

* Centre for Pain Relief y Pain Relief Foundation. Walton Hospital. Liverpool (Inglaterra).

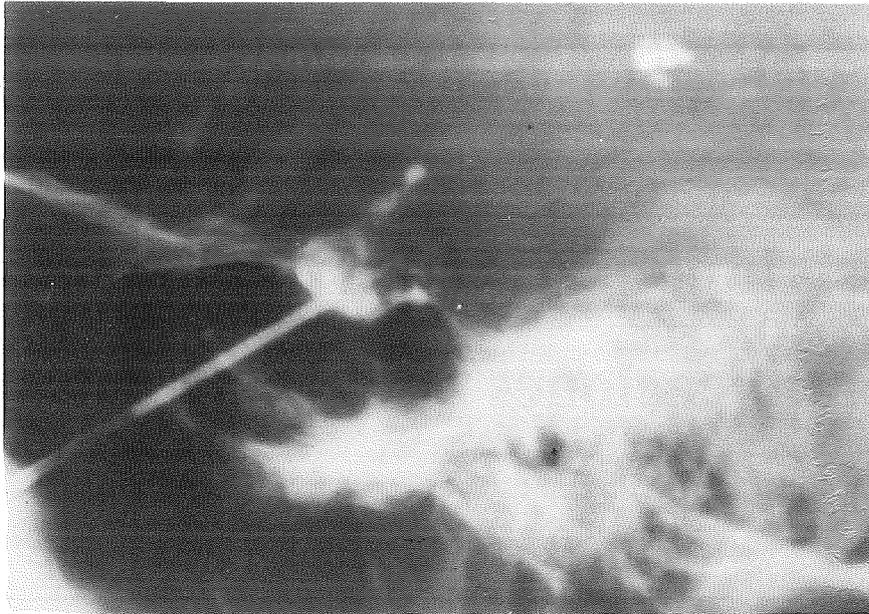


Fig. 1.—Radiografía lateral de cráneo que muestra la punta de trócar en el interior de la silla turca. El contraste radiopaco inyectado delinea la glándula pituitaria, su tallo y el receso suprapineal del III ventrículo.

ta del trócar en la silla turca se verifica, previamente a la inyección del alcohol, con una pequeña cantidad de contraste radiopaco (iofendilato, myodil, glaxo). La figura 1 corresponde a una radiografía lateral de cráneo en el momento de la inyección de contraste. Se delinea la glándula pituitaria y su tallo, así como se puede apreciar una pequeña cantidad de contraste en el III ventrículo, depositado en el receso suprapineal.

A continuación, se inyecta lentamente el alcohol absoluto a través de una cánula fina introducida en la hipófisis a través del trócar. Utilizando una jeringa de tuberculina se inyectan sucesivamente cantidades de 0,1 ml hasta un total de 1 ó 2 ml. El diámetro pupilar y las respuestas pupilares a la luz se comprueban a lo largo de toda la inyección. En caso de que aparezca una midriasis unilateral se interrumpe la inyección de alcohol inmediatamente. Una vez concluida la instilación de alcohol, se realiza una punción cisternal; tras retirar 10 ml de L.C.R., se inyectan 50-100 mg de succinato de hidrocortisona diluidos con el L.C.R.

En el post-operatorio se instituye un régimen de reemplazamiento hormonal con 37,5 mg diarios de acetato de cortisona oral. Si se presentan signos de diabetes insípida, se administra por vía intra-nasal el análogo de la vasopresina, desmopresina. En aquellos pacientes con tumores hormono-dependientes o en aquellos otros en los cuales el dolor no se alivió completamente, se repite la neuroadenolisis al cabo de una semana. Si el alivio del

dolor producido por la primera neuroadenolisis hipofisaria fue suficiente, no se realiza ninguna nueva operación hasta que el dolor recurra. Si el alivio del dolor producido por una segunda intervención es solamente parcial, se lleva a cabo una tercera neuroadenolisis y se le sigue al paciente cada mes para evaluar los resultados.

El alivio del dolor fue evaluado, en este estudio, al cabo de 2 meses de la operación, excepto en aquellos casos en los que el paciente falleció antes de este período o cuando se realizó en un paciente más de una intervención. En estos casos, la evaluación del alivio del dolor corresponde al momento de la muerte o, en los otros, a la analgesia presente justo antes de la siguiente neuroadenolisis hipofisaria.

Pacientes

De los 44 pacientes tratados mediante neuroadenolisis hipofisaria en el Centro para el Alivio del Dolor durante el período febrero 1981-febrero 1983, 28 poseían datos clínicos

completos con un seguimiento de por lo menos 2 meses. El resto de pacientes, referidos de otros centros sanitarios a los que regresaron tras su tratamiento y que no fueron, por lo tanto, seguidos personalmente, se excluyen de este estudio.

En este grupo había 8 varones y 20 hembras, con una edad media de $58,7 \pm 12,3$ años (rango de edades, 30 a 79 años). Los diagnósticos de los pacientes eran: carcinoma de mama (10), carcinoma de próstata (4), carcinoma de recto (3), carcinoma de pulmón (3), carcinoma de células escamosas de cavidades neumatizadas de la cabeza (2), melanoma (1), carcinoma de cuello uterino (1), carcinoma de ovario (1), carcinoma de estómago (1), carcinoma de vejiga urinaria (1) y carcinoma de riñón (1). La mitad de los pacientes, por lo tanto, sufrían de neoplasias consideradas como hormono-dependientes. En la mayoría de los pacientes existía evidencia clínica de metástasis o de invasión regional extensa de la neoplasia. En 13 casos había una documentación radiológica de metástasis óseas. Todos los pacientes padecían de dolor intenso, no aliviado por narcóticos, de una duración de $10,7 \pm 9,4$ meses previamente a la primera neuroadenolisis hipofisaria. Diversas medidas terapéuticas: cirugía, radioterapia y citotóxicos habían sido ensayadas sin éxito en estos pacientes.

Resultados

Se llevaron a cabo 54 procedimientos en estos 28 pacientes. En 7 de ellos, la neuroadenolisis hipofisaria fue practicada en una única ocasión; en 18, dos veces; en 1, tres veces y, en 2 pacientes, cuatro veces. Los resultados analgésicos de cada procedimiento, así como el grado de alivio del dolor en los 28 pacientes tras el último tratamiento se presentan en la tabla I. El alivio del dolor tiene lugar, por lo general, de manera gradual en 24-48 horas. En pocos casos la analgesia se presenta inmediatamente tras la inyección de alcohol. Los resultados precoces fueron mejores que al cabo del período de seguimiento de 2 meses. En ciertos

Tabla I. RESULTADOS ANALGESICOS DE 54 NEUROADENOLISIS HIPOFISARIAS Y ALIVIO DEL DOLOR EXPERIMENTADO POR LOS 28 PACIENTES TRATADOS AL CABO DE 2 MESES

	Alivio del dolor		
	Completo	Parcial	Ninguno
Neuroadenolisis hipofisaria (54)	17 (31 %)	26 (48 %)	11 (20 %)
Pacientes con dolor canceroso (28)	11 (39 %)	10 (36 %)	7 (25 %)

pacientes, en los cuales el dolor reaparecía tras una neuroadenolisis efectiva al cabo de un tiempo, se pudo obtener de nuevo un buen alivio del dolor con un nuevo procedimiento.

Se correlacionó el grado de alivio de dolor con el volumen de alcohol inyectado durante la neuroadenolisis hipofisaria. Para ello se compararon 2 grupos de intervenciones: a) pequeño volumen (0,4-1,0 ml) de alcohol inyectado, en 21; b) mayor volumen (1,1-2,0 ml), en 33. Los resultados fueron comparados mediante una prueba de Ji-cuadrado que no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el alivio del dolor entre los dos grupos.

De igual modo, no se encontraron diferencias en los resultados entre pacientes con neoplasias hormono-dependientes y aquéllos con otros tumores.

Las complicaciones observadas en esta serie se enumeran en la tabla II. El efecto adverso más frecuente consecutivo a la neuroadenolisis hipofisaria fue la aparición de diabetes insípida en 39 %. En todos los casos respondió satisfactoriamente a la administración de dosis pequeñas (10-40 microgramos) de desmopresina. Sólo 2 pacientes requerían tratamiento a los dos meses de la intervención. No se halló ninguna relación entre el volumen de alcohol inyectado y la aparición de diabetes insípida. La eficacia analgésica de la neuroadenolisis hipofisaria fue independiente de la aparición de diabetes insípida, comprobado mediante una prueba de Ji-cuadrado ($p > 0,8$). Sin embargo, es interesante anotar que dos tercios de los pacientes que presentaron una midriasis unilateral durante, o inmediatamente después, de la neuroadenolisis hipofisaria desarrollaron diabetes insípida. En los pacientes que no presentaron cambios pupilares, la proporción fue inferior a un tercio.

Tabla II. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES EN 54 NEUROADENOLISIS HIPOFISARIAS

Complicaciones	Frecuencia (%)
Diabetes insípida	39
Cefalea post-operatoria intensa	19
Disminución de agudeza visual	4
Diplopia	4
Déficit neurológico focal	4
Reacción meningea aséptica	2
Liciorrea	2
Alteración del nivel de conciencia	2

Las complicaciones neurológicas fueron todas transitorias, a excepción de un paciente cuya diplopia y defecto campimétrico persistían a los 2 meses de la neuroadenolisis hipofisaria. Dos pacientes fallecieron en la primera semana post-operatoria. Aunque las causas de las muertes: trombo-embolismo pulmonar y neumonía, no están relacionadas con la intervención no se puede excluir un papel contributivo a éstas de la neuroadenolisis hipofisaria.

Discusión

Aunque se ha comunicado recientemente la efectividad de la neuroadenolisis hipofisaria en un pequeño número de pacientes con síndrome de dolor talámico, existe un consenso general sobre la indicación de la operación, la cual debe reservarse para pacientes con dolor debido a neoplasia extendida. Lo que no está claro, sin embargo, es si existen determinados grupos de tumores que respondan particularmente a la neuroadenolisis hipofisaria. En este sentido, la mayoría de los pacientes tratados por Moricca⁴ tenían tumores hormono-dependientes. Algunos autores^{7, 12, 16} indican mejores resultados en pacientes con tumores hormono-dependientes, aunque, por otro lado, otros muchos^{5, 9, 11, 15} no han apreciado diferencias entre los dos grupos de pacientes. Nuestros resultados, presentes y anteriores²⁰, están de acuerdo con este último punto de vista.

Los resultados analgésicos obtenidos en esta serie de pacientes tratados con neuroadenolisis hipofisaria son similares a los de nuestra experiencia anteriormente comunicada¹⁸; alrededor del 40 % obtuvieron un alivio completo del dolor, un 35 % un alivio parcial pero significativo y el 25 % no presentó ningún alivio. Estos porcentajes difieren, sin embargo, de los citados por la mayoría de los autores, que son mejores. Solamente los resultados de Farcot y colaboradores⁶, Roberts y Henderson¹⁴ y los comunicados por Lloyd y coautores¹⁸ para la sexta semana post-operatoria, son similares a los nuestros. Las discrepancias en los resultados de las diversas series pueden obedecer a diferencias en los criterios de selección de pacientes, en la evaluación de analgesia, en los distintos períodos de seguimiento post-operatorio de los pacientes o, verosímelmente, en la técnica empleada para la neuroadenolisis hipofisaria. El alivio efectivo del dolor tras la operación tiene una duración de varias semanas o meses^{6, 9, 12, 14-16, 18}. Sólo en pocos casos dura el alivio del dolor períodos más largos, ocasionalmente más de un año^{9, 13, 16, 19}. Un

hecho interesante de la analgesia que produce la neuroadenolisis hipofisaria es su selectividad para el dolor canceroso. Otros dolores que puedan coexistir en el paciente (tromboflebitis, artrosis, migraña, etc...) no suelen aliviarse.

El volumen de alcohol que se requiere para obtener óptimos resultados no es conocido. En este estudio, así como en otra serie anterior²⁰, no se pudo determinar una relación directa entre el volumen de alcohol y el grado de alivio del dolor. Esta es, igualmente, la experiencia de otros autores^{8, 21}. Aunque se han inyectado volúmenes de alcohol comprendidos entre 0,3 y 7,2 ml²¹, la mayor parte de los autores utiliza de 1 a 2,5 ml. Es posible que las variaciones anatómicas de la fosa pituitaria, volumen de la glándula pituitaria y potencia del diafragma de la silla entre los diversos individuos²² expliquen las cantidades tan variables de líquido que puede retenerse en el interior de la silla turca.

La mayoría de las series de pacientes tratados con neuroadenolisis hipofisaria indican una alta incidencia de diabetes insípida post-operatoria^{3, 5, 6, 9, 10, 13, 17}. Nosotros no hemos encontrado correlación entre esta complicación y el grado de analgesia en ésta o previas series²⁰. Takeda y colaboradores²³ aunque en su primera comunicación indicaron una mayor recurrencia de dolor en aquellos pacientes que no presentaban diabetes insípida, tampoco han encontrado correlación entre ésta y la analgesia conseguida en 89 operaciones.

La incidencia de complicaciones neurológicas permanentes reportada en la literatura varía entre 0⁸ y 7,5 %¹⁵. Una complicación no excesivamente rara es la persistencia de liciorrea^{15, 23}, que suele resolverse de forma espontánea. Una complicación más temible es la meningitis bacteriana^{5, 8, 10, 12, 13, 16, 20}. Junto a la insuficiencia hipofisaria aguda, constituyen las causas de la mortalidad, escasa, atribuible directamente a la neuroadenolisis hipofisaria^{5, 9, 17, 20, 23}. Aunque la efectividad analgésica de la neuroadenolisis hipofisaria en ciertos pacientes con dolor canceroso está fuera de duda, el mecanismo por el cual se produce este alivio es desconocido. Se han propuesto 3 mecanismos para explicarlo. En primer lugar, el alivio del dolor podría deberse a una alteración de los mecanismos endocrinos reguladores a nivel del eje hipotálamo-hipofisario, responsable del crecimiento del tejido tumoral. Aunque la regresión post-operatoria del tumor ha podido ser documentada en algún caso^{5, 10, 13, 16, 20}, esta hipótesis no explica la secuencia temporal de la analgesia que sigue a la intervención o por qué los pacientes con neo-

plasias sin dependencia hormonal también obtienen alivio. Más aún, no se han establecido correlaciones precisas entre la extensión de la destrucción de la hipófisis^{8, 12, 18} o del déficit de la función endocrina²³⁻²⁵ con la analgesia de la neuroadenolisis hipofisaria.

La segunda hipótesis está en relación con la encefalina, un péptido de actividad morfínica que se encuentra en altas concentraciones en la glándula pituitaria y otras partes del S.N.C.²⁶. Se ha sugerido que la analgesia pudiera deberse a un incremento en la concentración de esta sustancia tras la destrucción por el alcohol de la glándula pituitaria. Aunque existe cierta evidencia experimental^{27, 28} que indica un aumento transitorio de beta endorfina en estructuras corticales y subcorticales tras la hipofisectomía, el papel de los opiáceos endógenos en la analgesia producida por la neuroadenolisis hipofisaria no ha podido establecerse en el ser humano^{5, 24}. El antagonista opiáceo naloxona no provoca en casi ningún caso la reversión de la analgesia producida por la hipofisectomía²⁹ o neuroadenolisis hipofisaria^{11, 16}. Por último, se ha sugerido^{3, 10, 18, 27} que la analgesia de la neuroadenolisis hipofisaria esté en relación con la acción del alcohol sobre las estructuras hipotalámicas y sus conexiones con otros centros nerviosos. El papel del hipotálamo en los mecanismos del dolor es aparente, en cuanto lesiones selectivas estereotáxicas^{30, 31} o la estimulación eléctrica repetitiva³² de estructuras hipotalámicas dan lugar a analgesia en el ser humano. Existe evidencia³³ de la posibilidad de la extensión superior, a través del tallo pituitario, de contraste inyectado en la fosa hipofisaria. La lesión hipotalámica ha sido demostrada anatomopatológicamente en algunos casos^{5, 9, 10, 18}, aunque no ha sido encontrada por otros autores^{13, 16}.

La prevalencia del dolor en las fases del cáncer avanzado es elevada³⁴ y plantea, con frecuencia, problemas terapéuticos. Estos casos requieren los esfuerzos combinados del oncólogo, radioterapeuta y especialista en tratamiento del dolor, para obtener el máximo beneficio de una estrategia terapéutica combinada. La neuroadenolisis hipofisaria es uno de los métodos disponibles para el alivio del dolor en el cáncer. Su indicación, por lo tanto, en un paciente determinado depende del grado de alivio conseguido por otras formas de tratamiento de las que se disponga. La investigación en el modo de acción, actualmente desconocido, de la neuroadenolisis hipofisaria puede mejorar su eficacia y aumentar su seguridad.

Agradecimientos

Uno de los autores (J. L. D.) agradece la ayuda económica proporcionada por la Cancer Research Campaign, Londres, durante la preparación de este trabajo.

Bibliografía

- Luft R y Olivecrona H. *Experience with hypophysectomy*. J Neurosurg 10: 301, 1953.
- Greco T, Sbaragli F y Cammilli L. *L'Alcolizzazione della ipofisi per via transfenoidale nella terapia di particolari tumori maligni*. Sett Med 45: 355, 1957.
- Moricca G. *Chemical hypophysectomy for cancer pain*. En "Advances in Neurology". Editado por Bonica JJ. Raven Press. Nueva York 1974, vol. 4, pp. 707-714.
- Moricca G y Gianasi GC. *Pituitary neuroadenolysis in the treatment of cancer pain and hormone-sensitive neoplasms*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 71-77.
- Corssen G, Edwards TW y Ford A. *Control of intractable cancer pain in man: further experimental and clinical experience with pituitary neuroadenolysis (NALP)*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 55-58.
- Farcot JM, Haberer JP, Laugner B y Muller A. *L'hypophyseolyse à l'alcool. Indications, techniques et résultats. Observations sur le mécanisme d'action*. Anesth Analg Réanimat 38: 361, 1981.
- García Cabañas T, Gómez Herreras JI y Tejada JJ. *La hipofisectomía química en el tratamiento del dolor y metástasis cancerosas. Discusión de nuestros primeros resultados*. Rev Españ Anestesiología Reanimat 27: 365, 1981.
- Grunwald I. *Pituitary neuroadenolysis: two years' experience of treating cancer pain and hormone-dependent tumours*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 79-83.
- Ischia S, Maffezzoli GF, Pacini L y Luzzani A. *NALP: personal experience and results*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 65-70.
- Katz J y Levin AB. *Treatment of diffuse metastatic cancer pain by instillation of alcohol into the sella turcica*. Anesthesiol 46: 115, 1977.
- Katz J y Levin AB. *Long-term follow-up study of chemical hypophysectomy and additional cases*. Anesthesiol 51: 167, 1979.
- Lloyd JW, Rawlinson WAL y Evans PJD. *Selective hypophysectomy for metastatic pain. A review of ethyl alcohol ablation of the anterior pituitary in a Regional Pain Relief Unit*. Brit J Anaesth 53: 1, 129, 1981.
- Madrid Arias JL. *Pituitary neuroadenolysis (NALP): immedia and long-term results*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 59-64.
- Roberts MST y Henderson RS. *Pituitary fossa injection with alcohol for widespread cancer pain*. New Zeal Med J 93: 1, 1981.
- Romoli R. *Our experience with pituitary neuroadenolysis in the treatment of various neoplastic forms*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 97-102.
- Takeda F. *Results of cancer pain relief and tumour regression by pituitary neuroadenolysis and surgical hypophysectomy*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 103-114.
- Ventafredda V y De Conno F. *Moricca's operation at the National Cancer Institute of Milan*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Cortina International. Verona 1983, pp. 85-89.
- Lipton S, Miles JB, Williams N y Bark-Jones N. *Pituitary injection of alcohol for widespread cancer pain*. Pain 5: 73, 1978.
- Lipton S, Miles JB y Williams N. *Pituitary injection of alcohol for inoperable and intractable cancer pain*. En "Advances in Pain Research and Therapy". Editado por Bonica JJ, Liebeskind JC y Albe-Fessard DG. Raven Press. Nueva York 1979, vol. 3, pp. 905-909.
- Lipton S. *The injection of alcohol into the pituitary fossa (Moricca's operation)*. En "Relief of Pain in Clinical Practice". Editado por Lipton S. Blackwell. Oxford 1979, pp. 178-220.
- Maffezzoli GF, Pacini L, Trimini G, Ferrari S e Ischia S. *Considerations as to quantity of alcohol and pain relief in NALP: preliminary observations*. En "Pain Treatment. Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 31-32.
- Bergland RM, Ray BS y Torack RM. *Anatomical variations in pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases*. J Neurosurg 28: 93, 1968.
- Takeda F. *Some considerations on the mechanism of pain relief by means of pituitary neuroadenolysis: a clinical investigation*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 37-50.
- Deshpande N, Moricca G, Saullo F, Di Martino L y Kwa G. *Some aspects of pituitary function after neuroadenolysis in patients with metastatic cancer*. Tumori 67: 355, 1981.
- Williams NE, Miles JB, Lipton S, Lipkin LI y Davis JC. *Pain relief and pituitary function following injection of alcohol into the pituitary fossa*. Ann Roy Coll Surg Engl 62: 203, 1980.
- Goldstein A. *Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain*. Science 193: 1.081, 1976.

27. Yanagida H. *The effect of hypophysectomy on beta-endorphin levels in various brain regions and the effects of naloxone on tooth pulp evoked potentials in the rat*. En "Pain Treatment. Pituitary Neuroadenolysis in the Treatment of Cancer Pain and Hormone-Dependent Tumours". Editado por Ischia S, Lipton S y Maffezzoli GF. Cortina International. Verona 1983, pp. 21-25.
28. Yanagida H, Corssen G, Ceballos R y Strong E. *Alcohol-induced pituitary neuroadenolysis: how does it control cancer pain? An experimental study using tooth pulvevoked potentials in rhesus monkeys*. *Anesth Analg Curr Res* 58: 279, 1979.
29. Misfeldt DS y Goldstein A. *Hypophysectomy relieves pain not via endorphins*. *New Engl J Med* 297: 1.236, 1977.
30. Levin AB, Ramirez LF y Katz J. *The use of stereotaxic chemical hypophysectomy in the treatment of thalamic pain syndrome*. *J Neurosurg* 59: 1.002, 1983.
31. Sano K. *Stereotaxic thalaminotomy and posteromedial hypothalamotomy for the relief of intractable pain*. En "Advances in Pain Research and Therapy". Editado por Bonica JJ y Ventafridda V. Raven Press. Nueva York 1979, vol. 2, pp. 475-485.
32. Fairman D. *Thalamic and hypothalamic stimulation*. En "Advances in Pain Research and Therapy". Editado por Bonica JJ y Ventafridda V. Raven Press. Nueva York 1979, vol. 2, 493-498.
33. Miles JB y Lipton S. *Mode of action by which pituitary alcohol injection relieves pain*. En "Advances in Pain Research and Therapy". Editado por Bonica JJ y Albe-Fessard DG. Raven Press. Nueva York 1976, vol. 1, pp. 867-869.
34. Twycross RG y Fairfield S. *Pain in far-advanced cancer*. *Pain* 14: 303, 1982.

NEUROADENOLYSIS OF THE PITUITARY FLOID IN THE TREATMENT OF PAIN. RESULTS AND COMPLICATIONS IN 28 PATIENTS

Summary

Alcohol neuroadenolysis of the pituitary gland is a recently introduced method of treatment for cancer pain. The technique employed, as well as results and complications observed in 28 patients, who underwent a total of 54 injections for the relief of pain due to widespread malignant disease, are described. Analgesia was evaluated 2 months after the procedure. Complete pain relief was attained in 39 % of patients, 36 % experienced a partial relief and 25 % of patients did not obtain any relief. Analgesia was independent of the amount of alcohol and of dependence of the tumour to hormone control. Diabetes insipida occurred in 39 % of cases and it was not correlated with the degree of pain relief achieved. Other complications less commonly encountered were: visual impairment and peripheral field defects, diplopia, paresis, changes in alertness, rhinorrhoea and meningeal reaction. In the majority of cases complications were transient. Two patients died in the first post-operative week due to causes unrelated to pituitary neuroadenolysis. The findings in this series are compared with our previous and other authors' experience. Hypothetical mechanisms of analgesic action of pituitary neuroadenolysis are discussed.

Compendio de Farmacología Humana

(5.^a edición)

Jesús Flórez
Juan A. Armijo
A. Mediavilla

(En prensa)

COLECCION CIENCIAS MEDICAS

- Nueva edición completamente revisada y ampliada.
- Profundiza en los mecanismos moleculares de los fármacos.
- Analiza exhaustivamente los fármacos que se usan en España.
- Informa abundantemente sobre aplicaciones terapéuticas.
- Un estudio crítico, sin soslayar los fármacos más controvertidos.



EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A.
Apartado 396 - Tel. (948) 256850
31080 PAMPLONA (ESPAÑA)

VAMIN® + INTRALIPID®

Terapia nutricional intravenosa



- Equilibrio energético/proteico
- Máxima eficacia clínica

- Vías de administración flexibles
- Amplio campo de indicaciones

VAMIN® CON GLUCOSA / VAMIN® CON FRUCTOSA - Solución de aminoácidos para nutrición intravenosa.

Composición: Ácido L-aspartico 4,1 g, ácido L-glutámico 9,0 g, L-alanina 3,0 g, L-arginina 3,3 g, L-cisteína y L-cistina (como L-cisteína HCl, H₂O) 1,4 g, glicina 2,1 g, L-histidina 2,4, L-isoleucina 3,9 g, L-leucina 5,3 g, L-lisina (como lisina HCl) 3,9 g, L-metionina 1,9 g, L-fenilalanina 5,5 g, L-prolina 8,1 g, L-serina 7,5 g, L-treonina 3,0 g, L-triptófano 1,0 g, L-tirosina 0,5 g, L-valina 4,3 g, fructosa o glucosa anhidra 100 g, cloruro potásico 0,38 g, cloruro cálcico 2H₂O 0,37 g, sulfato magnésico 7H₂O 0,37 g, hidróxido sodico 2,0 g, hidróxido potásico 0,97 g, agua para inyección c.s.p. 1.000 ml, pH 5,2. Electrolitos por litro: 50 mEq. de Na, 20 mEq. de K, 5 mEq. de Ca, 3 mEq. de Mg (como sulfatos) y 55 mEq. de Cl. Nitrógeno por litro: 9,4 equivalentes a 60 g. de proteínas, aproximadamente. Valor energético por litro: 650 Kcal; de las cuales 400 se deben a la glucosa o fructosa. **Advertencias:** Una solución turbia no debe inyectarse. Un frasco es para una sola infusión, cualquier resto no debe emplearse posteriormente. Conservarse entre +5° y +25° C y al abrigo de la luz y el calor. No es conveniente inyectar Vamin® con Fructosa a una velocidad superior a 0,5 g. de fructosa por Kg y hora, ya que aumenta el contenido de lactato en sangre hasta niveles que alteran el equilibrio ácido-base. **Indicaciones:** En Medicina Interna y Cirugía cuando la nutrición por vía oral es insuficiente o imposible. Medicina Interna: Malnutrición y deficiencia proteica, enfermedades gastrointestinales, anorexia mental, enfermedades sistémicas, lesión cerebral, piraxia persistente, debilidad senil. Cirugía: Preoperatorio de pacientes desnutridos, por ejemplo: por cáncer y úlceras gástricas y duodenales. Postoperatorio de enfermos que no puede alimentarse por vía oral, en fistulas, peritonitis, insuficiencia renal postquirúrgica y quemaduras. **Contraindicaciones:** Insuficiencia hepática irreversible y uremia cuando no se puede practicar diálisis. En VAMIN® con GLUCOSA la diabetes grave o descompensada, sin el tratamientos insulínico adecuado. **Efectos secundarios:** VAMIN® con GLUCOSA o FRUCTOSA se tolera perfectamente. En casos excepcionales pueden provocar náuseas. También tromboflebitis, excepto si se usa conjuntamente con INTRALIPID®. **Posología y administración:** En adultos, por vía i.v. 0,5-2 l. en 24 h, dependiendo de las necesidades individuales. La velocidad de goteo será de 40-55 gotas por minuto (1.000 ml. de VAMIN® en 6-8 h). Dosis lactantes 30 m/Kg de peso y día. Se recomienda la utilización simultánea con INTRALIPID® en gotero en Y. **Presentación:** Frascos de 500 ml. P.V.P.: VAMIN® con GLUCOSA: 2.097 Ptas. VAMIN® con FRUCTOSA: 2.097 Ptas.

INTRALIPID® 10% / INTRALIPID® 20% - Emulsión grasa para nutrición intravenosa.

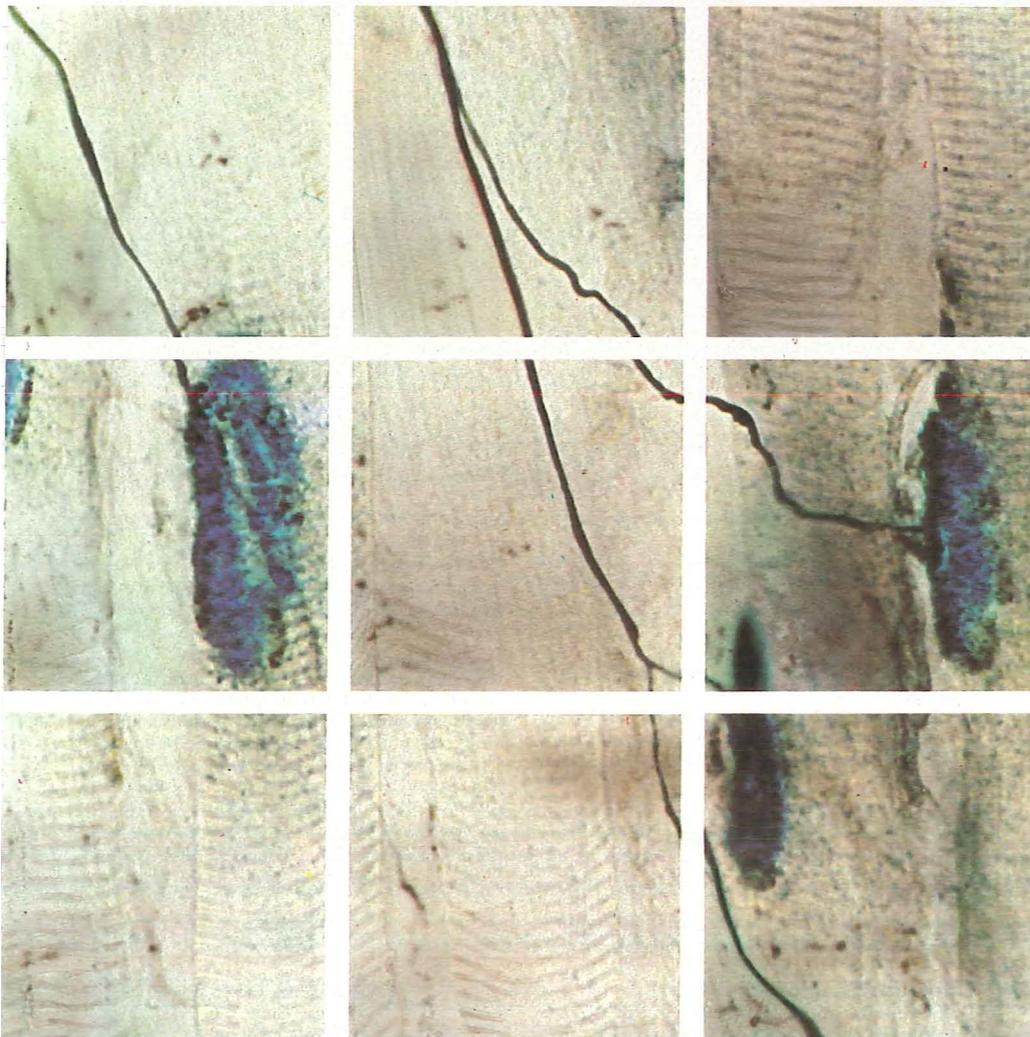
Composición: 1.000 ml. contienen: aceite de soja fraccionado 100 o 200 g, fosfolípidos de yema de huevo fraccionados 12 g, glicerol U.S.P. 22,5 g, agua para inyección, c.s.p. 1000 ml, pH aprox. 7,5. Valor energético por litro: Intralipid® 10% 1100 Kcal., e Intralipid® 20% 2000 Kcal. Osmolalidad: Intralipid® 10%, 300 mosm/Kg agua, Intralipid® 20%, 350 mosm/Kg agua. **Indicaciones:** Dificultades en la deglución, trastornos en la nutrición y estados que requieren incrementar el aporte energético. Estados pre y postoperatorios, quemaduras extensas, traumatismos graves, estados comatosos; malnutrición, patologías gastrointestinales y fistulas, neoplasias, prematuros, insuficiencia renal crónica. **Efectos secundarios:** Ocasionalmente se ha observado hipertermia y escalofríos. **Precauciones e incompatibilidades:** No añadir medicación alguna ni utilizar equipo inyector durante venocelisis para la administración complementaria de otros fármacos. Inyectar total o parcialmente, una vez conectado el frasco al equipo inyector, para prevenir posibles contaminaciones. Si transcurridas 12 horas de infusión i.v. de Intralipid® el plasma del paciente todavía presenta aspecto opalescente o lechoso, se deberá posponer la administración ulterior, principalmente cuando se administre Intralipid® durante más de 7 días. Se aconseja realizar periódicamente pruebas funcionales hepáticas, durante periodos prolongados. Cualquier resto no debe emplearse posteriormente. Conservarse entre +4° y +8° C. **Contraindicaciones:** Hiperlipemia, lesiones hepáticas graves y diabetes descompensada. **Posología y administración:** Adultos, de 0,5 a 1,5 l de Intralipid® 10%, 0,5 a 1 l de Intralipid® 20%. Se aconseja de 1-1,5 g. de grasa por Kg y día sin exceder 3 g. diarios por Kg. Durante los primeros minutos la infusión debe ser lenta, regulando seguidamente el ritmo de infusión a 30-40 gotas por minuto con Intralipid® 10%, o 20 gotas por minuto con Intralipid® 20%. El tiempo de infusión de 0,5 l de Intralipid® 10% se calcula en 3-5 horas, y de Intralipid® 20% en 5-7 horas. Niños, aproximadamente 1 g. de grasa por Kg, y día (15-20 gotas/min. con Intralipid® 10%, y 10 gotas/min. con Intralipid® 20%). Es preferible en niños utilizar, para una mejor dosificación, Intralipid® (10%). **Presentación:** Frascos de 500 ml. P.V.P.: INTRALIPID® 10%: 2.258 Ptas. INTRALIPID® 20%: 3.432 Ptas.



NEVROTAL FORTE

GANGLIOSIDOS, 20 mg.

NEUROANALGESICO
/ NEURORREGENERADOR



COMPOSICION CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene:
Gangliósidos titulados en ácido
N-acetilneuramínico (NANA) 250 mcg/mg ..20 mg
Agua bidestilada apirógena c.s.p. 2 ml

INDICACIONES

Neuropatías periféricas de cualquier localización (craneales, espinales, etc.), y variedad (mononeuritis, mononeuritis múltiple, polineuritis, radiculitis, del plexo, etc.) u origen (inflamatorio, infeccioso, tóxico, dismetabólico, compresivo o postraumático, químico o físico), aisladas o en el curso de estados morbosos sistémicos.

POSOLOGIA

1 ó 2 ampollas diarias de **NEVROTAL FORTE**. Puede aumentarse la dosificación según criterio facultativo.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION DEL PREPARADO

NEVROTAL FORTE debe administrarse por vía intramuscular.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

No se han descrito.

INTERACCIONES

No se han descrito.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No se han descrito.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO

No existe posibilidad de intoxicación.

PRESENTACION:

NEVROTAL FORTE se presenta en cajas de 10 ampollas. P.V.P. IVA Ptas. 4.694,-

Laboratorios Viñas sa

Director Técnico A. Buxadé Viñas.
Provenza, 386. Tel. 207 05 12 - 08025 Barcelona
Irún, 9 Tel. 248 14 24 - 28008 Madrid

Disgren

Bloquea
el proceso
trombótico

Dibujo de J. Marques

Descripción:

DISGREÑ es un inhibidor de la agregación plaquetaria sintetizado y desarrollado en el Centro de Investigación Uriach, que posee una acusada actividad antitrombótica puesta de manifiesto en la experimentación farmacológica y clínica. La actividad antiagregante y antitrombótica de DISGREÑ constituye la base fisiológica de su eficacia en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades tromboembólicas y de los procesos patológicos originados o que cursan con una hiperactividad de las plaquetas.

Composición:

300 mg de trifusal (DCI) por cápsula.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la **enfermedad tromboembólica** y de todos los procesos patológicos asociados con hiperactividad de las plaquetas. Tratamiento y profilaxis de los **trastornos vasculocerebrales isquémicos** y de sus recidivas. Tratamiento y profilaxis de las **vasculopatías periféricas**. Prevención de las **trombosis venosas profundas** y de los accidentes trombóticos en el post-

operatorio de la cirugía vascular periférica y de la cirugía traumatológica.

Situaciones de riesgo trombótico.

Complemento de la terapia anticoagulante en pacientes mal descoagulados.

Hipercoagulabilidad.

Posología:

1-3 cápsulas diarias, durante o al final de las comidas.

Dosis preventiva: 1 cápsula diaria.

Dosis de mantenimiento: 2 cápsulas diarias.

Dosis en situaciones de alto riesgo: 3 cápsulas diarias.

Presentaciones:

Disgren 50 cápsulas (P.V.P. 4.677,- ptas.)

Disgren 30 cápsulas (P.V.P. 2.811,- ptas.)

Disgren Envase Clínico 500 cápsulas.

Interacciones:

Potencia a los anticoagulantes, AAS y sulfonilureas. Asociado al dipiridamol se potencia la acción de ambos fármacos.

Contraindicaciones:

Deberá administrarse con precaución en la úlcera péptica y en pacientes con sensibilidad a los

salicilatos. No está demostrada su inocuidad en el embarazo.

Efectos secundarios:

En raros casos molestias gástricas que se evitan administrando el medicamento con las comidas y que ceden con antiácidos.

Intoxicación:

No se han descrito fenómenos tóxicos incluso a dosificaciones de 1.800 mg diarios. En caso de intoxicación accidental los síntomas son: excitación o depresión del SNC, alteraciones circulatorias y respiratorias y del equilibrio electrolítico, hemorragias digestivas y diarreas. Tratamiento con carbón activo, eliminación del fármaco (vómito, aspiración, lavado), prestando atención al equilibrio electrolítico e instaurando tratamiento sintomático.



J. URIACH & Cía, S.A.
Decano Bahí, 59
08026 Barcelona