

Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides

C. CENTENO, E. BRUERA*

*Centro Nacional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor.
Hospital Los Montalvos, Salamanca
*Palliative Care Program, Grey Nuns Community Health Centre
Division of Palliative Care Medicine, University of Alberta
Edmonton, Canadá*

RESUMEN

Una vigilancia atenta de los pacientes tratados con morfina o derivados puede adelantar el diagnóstico de Neurotoxicidad Inducida por Opioides (NIO) de manera que se puedan aplicar medidas terapéuticas. La rotación en el tipo de opioide que se estaba utilizando y una hidratación adecuada han demostrado ser estrategias de tratamiento eficaces. También se han propuesto la disminución en la dosis de opioide, la adaptación del tratamiento al ritmo circadiano del dolor y el uso de psicoestimulantes y otros fármacos.

La identificación y la modificación de los factores de riesgo para el desarrollo de NIO puede ayudar a su prevención y contribuir a un mayor bienestar de los pacientes. Entre los factores de riesgo más importantes cabe considerar la insuficiencia renal, la presencia de deterioro cognitivo previo, las interacciones con otros medicamentos y la existencia de un componente neuropático o incidental en el dolor del paciente. Para prevenir la escalada de dosis que conduce a la presentación de NIO hay que prestar atención especial al estrés psicológico del paciente manifestado en síntomas físicos y a los posibles antecedentes de abuso de sustancias en el paciente.

Med Pal 1999; Vol. 6, pág. 56-66

PALABRAS CLAVE:

Neurotoxicidad inducida por opioides. Rotación de opioides. Hidratación. Tratamiento y prevención de neurotoxicidad inducida por opioides.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los opioides o sus metabolitos pueden provocar efectos neurotóxicos que se corresponden con un estado de hiperexcitabilidad del Sistema Nervioso. Diversos datos de experimentación sobre animales, ensayos realizados con pacientes y experiencias clínicas apoyan de modo inequívoco esta afirmación y fueron examinados en un artículo previo en esta misma revista.

Asistimos a un cambio en el patrón de uso de opioides que conduce sin duda a un tratamiento más adecuado del

ABSTRACT

Close attention to patients treated with morphine or drugs derived from it can accelerate the diagnosis of the Opioid Induced Neurotoxicity Syndrome (OIN). It may allow the application of some therapeutic measures that provide hopeful results.

Rotation of the type of opioid that had been used in combination with suitable hydration have been proved to be an efficient treatment strategy. Other strategies have also been proposed such as decreasing the dose of the opioide, adapting the treatment to the circadian rhythm of the pain and finally using psychostimulants and other drugs.

Identification and modification of the risk factors for developing OIN can help to prevent it and contribute to an improved wellbeing of patients in an advanced stage of cancer. Among the most important risk factors are renal insufficiency, the presence of previous cognitive deterioration, interactions with other drugs and existence of a neuropathic component or pain in the patient. In order to prevent the increment in the doses that lead to the appearance of the OIN, it is necessary to pay attention to the psychological stress of the patient, which is manifested in physical symptoms. It is also important to take into account the possible antecedents of abuse of substances in the patient.

KEY WORDS:

Opioid Induced Neurotoxicity. Opioid rotation. Hydration. Management and prevention of the opioid induced neurotoxicity.

dolor en el cáncer. Pero el empleo precoz de analgésicos opioides y el uso de dosis crecientes a lo largo de la enfermedad puede determinar también la aparición de síntomas neurotóxicos. Esta nueva forma de toxicidad se ha descrito recientemente como un importante efecto secundario de los opioides con el que hasta ahora no estábamos muy familiarizados. Es muy posible que en España y en otros puntos de Latinoamérica, en los próximos años, se asista a un aumento en el número de casos de neurotoxicidad dado el nivel de utilización de opioides que se ha alcanzado.

El Síndrome de Neurotoxicidad Inducida por Opioides (NIO) abarca alteraciones cognitivas, confusión y delirio, alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgesia. Profundizar en las características clínicas de esta forma de

Recibido: 20 de Diciembre de 1998
Aceptado: 15 de Enero de 1999

toxicidad y una vigilancia atenta de estos pacientes puede facilitar el reconocimiento de NIO y su abordaje. Se han propuesto y utilizado con éxito estrategias diversas de tratamiento de la NIO que serán analizadas en la primera parte de este trabajo (Tabla I). La rotación de opioides, la reducción de dosis, la modulación circadiana, la hidratación y el uso de psicoestimulantes y otros fármacos se han mostrado eficaces en revertir el síndrome NIO, y se revisan a continuación. En una segunda parte de este trabajo se analizan aquellas circunstancias del paciente a las que se debe prestar atención antes de que presente NIO por ser auténticos marcadores del riesgo de neurotoxicidad.

TABLA I

DOSIS EQUIVALENTES PARA ROTACIÓN OPIOIDE UTILIZADAS EN EL PROGRAMA DE CUIDADOS PALIATIVOS DE EDMONTON (CANADÁ)

Agonista Opiode	Vía de administración	Dosis Equivalentes
Morfina	VO	10 mg
Morfina	SC-IV	5 mg
Oxicodona	VO	5 mg
Hidromorfona	VO	2 mg
Hidromorfona	SC-IV	1 mg
Metadona (*)	VO	1 mg
Fentanilo	SC-IV	100 mcg

(*) ver consideraciones sobre la rotación a metadona en el texto.

TRATAMIENTO DE LA NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIOIDES

ROTACIÓN DE OPIOIDES

Un cambio en el opioide que se está administrando puede aliviar los efectos de NIO manteniendo o incluso aumentando las posibilidades de analgesia (1). Dos son las razones que explicarían la eficacia de este abordaje. En primer lugar el hecho de que la neurotoxicidad puede explicarse precisamente por el acúmulo de metabolitos del opioide que se está utilizando. Por otro lado, ya que existen múltiples receptores opioides y que los opioides son altamente selectivos para varios de estos receptores, puede esperarse que ejerzan su actividad analgésica con efectos adversos también marcadamente distintos (2).

La rotación opioide permite también disminuir la dosis equivalente utilizada. Es sabido que la administración repetida de un opioide lleva al desarrollo de tolerancia en el sujeto. Por este motivo cuando se trata un dolor crónico maligno puede ser necesario incrementar periódicamente la dosis para mantener la potencia analgésica. A nivel celular, la tolerancia puede explicarse por la reducción del efecto cuando se estimula repetidamente un determinado receptor. Esto es válido tanto para el efecto analgésico como para los efectos tóxicos. Pero esta tolerancia se desarrolla para un agonista determinado y en menor medida para el resto. Si se cambia de agonista se debe reducir la dosis resultante en un 25-30%, porque para el nuevo opioide la tolerancia cruzada resulta menor que para el opioide original. Dicho de otro modo,

existe tolerancia cruzada incompleta entre los diferentes agonistas opioides tanto para analgesia como para toxicidad. El beneficio clínico de un cambio de fármaco se explica porque el nuevo fármaco presenta relativamente menor tolerancia cruzada a la analgesia que a los efectos secundarios.

Diversos trabajos (se resumen en la Tabla II) han mostrado que la rotación de opioides es un método seguro y fiable para evitar la neurotoxicidad y mantener la analgesia (3-17). Es cierto que se trata de estudios no controlados y que el número de pacientes en la mayoría no es elevado. Pero a falta de pruebas definitivas, hay que afirmar que todos los pacientes de estos estudios presentaban neurotoxicidad y que en todos se observó un alivio de los síntomas cuando se realizó el cambio de opioide (18,19). Un estudio retrospectivo sobre la prevalencia de NIO en una Unidad de Cuidados Paliativos mostró un descenso espectacular en la presentación de delirio hiperactivo después de la instauración sistemática de hidratación y rotación de opioides. En nuestra opinión estos resultados, considerados en su conjunto, apoyan la práctica de rotación de opioides para tratamiento de NIO. El tipo de agonista a emplear en el momento de la aparición de síntomas neurotóxicos podría ser el punto central de futuros ensayos controlados aleatorizados.

El cambio de opioide se realiza calculando la dosis equianalgésica entre ambos opioides de acuerdo con tablas contrastadas en centros con experiencia en el tratamiento del dolor crónico maligno (ver Tabla III). A la dosis equianalgésica resultante se le practica la citada reducción del 25-30% por tolerancia cruzada incompleta. Conviene tener en cuenta que algunas tablas de dosis equianalgésicas se han confeccionado de acuerdo con estudios de dosis única o en rangos de dosis bajas, aportando factores de conversión que podrían ser peligrosos de emplearse para rotación del opioide (20).

No se ha determinado todavía cuál es el opioide ideal al que cambiar un tratamiento de primera línea. En aquellos pacientes que siendo tratados con morfina desarrollan neurotoxicidad, habitualmente es efectiva la rotación a hidromorfona o oxicodona. También en sentido contrario suele ser eficaz la rotación, desde hidromorfona u oxicodona a morfina. Si la neurotoxicidad se presenta después de una primera rotación a esos agonistas de primera línea, se puede utilizar otra segunda línea de opioides como la metadona o el fentanilo parenteral. El fentanilo tiene la desventaja de no estar disponible en formulaciones orales y sus preparaciones transdérmicas para 48 ó 72 horas no son de elección para titulaciones rápidas de la dosis de opioide. Cuando se usa por vía parenteral debe ser administrado en infusión continua y que tiene una vida media extremadamente corta.

La metadona presenta las ventajas de su elevada biodisponibilidad y su muy bajo coste. Entre otras, tiene la desventaja de una vida media larga y variable. De entrada puede administrarse cada 8 horas, pero no es infrecuente que a algunos pacientes les baste con dosis cada 12 horas y a veces una sola vez al día. La metadona se administra habitualmente por vía oral o rectal con buena absorción. No se han identificado metabolitos activos de metadona por lo que podía ser menos tóxica en algunas circunstancias, como la deshidratación o la insuficiencia renal. Estudios recientes sugieren que este fármaco aporta además el beneficio de una actividad antagonista sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (21-23) lo que supone también ventajas frente al dolor neuropático. A su vez parece que la tolerancia cruzada con otros opioides es menor.

TABLA II
ROTACIÓN DE OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIOIDES (NIO)

Referencia	Nº pacientes	Diseño	Fármaco	Dosis / Vía	Síntomas	Intervención	Resultados
Szeto, et al, 1977	14	Prospectivo	Meperidina	75-150 mg, cada 2-3 h, MI	Convulsiones, Mioclonias	Rotación a morfina, levorfanol y fenitoina	Mejoría
Kaiko, et al, 1983	67	Prospectivo	Meperidina	240-540 mg/día	48/67 pacientes presentaron síntomas de excitación del SNC (8 mioclonias, 2 convulsiones)	Rotación a morfina, diazepam y anticonvulsivantes por las convulsiones	Mejoría
Eisendrath, et al, 1987	6	Retrospectivo	Meperidina	300-1050 mg/día MI	Delirio, convulsiones (2 pacientes)	Rotación a morfina	Mejoría
Parkinson, et al, 1990	1	Caso clínico	Hidromorfona y morfina	Intratecal, epidural	Sacudidas bruscas de las piernas, frecuentes contracciones espásticas abdominales y de extremidades inferiores	Rotación a morfina iv/ sulfentanil	Mejoría
Steinberg, et al, 1992	1 con fallo renal	Caso clínico	Fentanil	Transdérmico, 125 mcg/h	Delirio sin respuesta a lorazepam y haloperidol	Rotación a morfina	Mejoría
MacDonald, et al 1993	3	Caso clínico	Hidromorfona	65-200 mg/h	Mioclonias y delirio	Rotación a morfina / metadona	Mejoría
Sjogren, et al, 1993	3	Retrospectivo	Morfina	VO/VP	Hiperalgia y mioclonias	Rotación a metadona/ sulfentanil	Mejoría
De Stoutz, et al, 1995	80/191	Retrospectivo	Múltiples opioides	Dosis media equivalente de morfina: 578 ± 1.535 mg/día	Alteraciones cognitivas, alucinaciones y mioclonias	Rotación a múltiples opioides	Mejoría
Paix et al, 1995	4/11	Caso clínico	Morfina	5-120 mg/día oral	Delirio y alucinaciones	Rotación a fentanil	Mejoría
Lawlor, et al, 1996	1	Caso clínico	Morfina	14.400 mg/día IV, Lorazepam 8 mg/día	Mioclonias, delirio e hiperalgia	Rotación a metadona	Mejoría
Moss, 1995	1	Caso clínico	Anileridine	300-450 mg/día VO	Delirio sin respuesta a lorazepam y haloperidol	Rotación a morfina	Mejoría
Maddocks, et al, 1996	13/19	Prospectivo	Morfina	0-150 mg/día VO/SC	Delirio	Rotación a oxycodona	Mejoría
Hagen y Swanson, 1997	3/5	Caso clínico	Morfina e hidromorfona	21.600-68.300 mg/día	Mioclonias, convulsiones	Rotación a levorfanol iv/morfina oral	Mejoría

El mayor problema con la metadona es que su dosis equianalgésica frente a la morfina o hidromorfona no siempre es la misma y está mal definida (24-26). Parece

que en aquellos pacientes que previamente han sido expuestos a dosis altas de opioides, la dosis equianalgésica es menor en comparación con otros pacientes que mantuvieron dosis bajas (25,27,28). Al no conocerse con exactitud en qué rango de dosis equianalgésica puede encontrarse el paciente, se aconseja una rotación gradual y un seguimiento atento del paciente durante el cambio. Existe el peligro de somnolencia excesiva y depresión respiratoria u otros síntomas tóxicos, pero también de analgesia insuficiente. Por eso la rotación a metadona puede realizarse de un modo seguro a lo largo de tres o cuatro días, aumentando la dosis de metadona gradualmente al tiempo que se disminuye la dosis del anterior opioide en proporción similar (26). Este cambio de medicación se aconseja realizarlo habitualmente en régimen de hospitalización y con personal experimentado. Una vez que la rotación se completa, y

TABLA III
TRATAMIENTO INICIAL DE LA NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIOIDES

- Rotación de opioide
- Reducción de la dosis o discontinuación
- Modulación circadiana
- Hidratación
- Psicoestimulantes
- Otros fármacos

la dosis está ajustada, el manejo de la metadona no es diferente al de otros agonistas opioides y no parece que presente ninguna dificultad añadida su utilización en pacientes ambulatorios.

REDUCCIÓN DE DOSIS O INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La reducción de dosis o la interrupción del tratamiento ha demostrado que es capaz de revertir la NIO en diversos estudios (30-35). Aunque se trata de casos clínicos aislados y estudios no controlados con muy bajo número de pacientes, son una prueba clara de que los opioides son agentes causales en el síndrome de neurotoxicidad.

Algunos autores opinan que la toxicidad opioide debe ser manejada en primera instancia reduciendo la dosis más que cambiando el tipo de opioide (36,37). En nuestra opinión esto puede ser posible en los casos en los que el paciente presenta toxicidad con buen control del dolor. En caso contrario la reducción simple de la dosis, sin cambiar el tipo de opioide, podría suponer un compromiso de la analgesia.

MODULACIÓN CIRCADIANA

Algunos trabajos realizados en pacientes con diversas patologías han demostrado que la intensidad del dolor puede cambiar a lo largo del día siguiendo un patrón circadiano (38). Cuando no fuera posible reducir completamente la dosis o discontinuar la administración del opioide, adaptarse a un ritmo circadiano de nocicepción permitiría que los pacientes recibieran menores dosis totales sin comprometer significativamente la analgesia.

En animales de experimentación las reacciones que inducen dolor siguen un ritmo circadiano (39). Recientemente se han presentado datos de una variación horaria en la intensidad del dolor en pacientes con cáncer avanzado. Un estudio prospectivo que medía la variación a lo largo del tiempo del dolor en pacientes con cáncer, encontró que el pico de dolor se producía avanzada la tarde, sobre las 18 horas (40). Esto mismo ha sido apoyado por otros investigadores, que encontraron el máximo de dolor entre las 18 horas y las 22 horas mientras que los niveles más bajos se podían determinar entre las 2 horas y las 6 horas (41-43). También un estudio retrospectivo con pacientes con cáncer que recibían tratamiento intermitente con opioides subcutáneos (44), y otros ensayos aleatorizados en pacientes oncológicos que recibían supositorios de morfina de liberación retardada (45), o hidromorfona oral de liberación retardada, o oxycodona oral de liberación retardada (46), coincidieron en mostrar que los requerimientos de opioide durante la noche fueron significativamente más bajos: el mayor número de extradosis fue administrado entre las 18 y las 22 horas y el más bajo entre las 2 y las 6 de la mañana. Estos datos apoyan una teoría de modulación circadiana del dolor con un máximo y un mínimo de nocicepción.

Considerando esto en la administración de opioides se podría llegar a reducir la dosis total administrada sin compromiso del control del dolor. Futuros estudios prospectivos podrían evaluar si es preciso adaptar los regímenes de tratamiento del dolor al ritmo circadiano para lograr reducir los requerimientos totales de opioides y por tanto dismi-

nuir la frecuencia de NIO o el desarrollo de tolerancia sin poner en peligro la analgesia efectiva. Los opioides de vida media corta, como el fentanilo y sus derivados, resultarían ideales para este tipo de estudios.

HIDRATACIÓN

Los metabolitos activos de los agonistas opioides son hidrosolubles y tienden a acumularse en pacientes con insuficiencia renal o deplección de volumen. Asegurarse de que los pacientes reciben hidratación adecuada, ya sea oral o parenteral, disminuirá la severidad y duración de NIO. En los pacientes con cáncer avanzado la hidratación se administra fácilmente por vía subcutánea (48). Si se toma la decisión de no hidratar al paciente con enfermedad terminal, que habitualmente está recibiendo analgésicos, es probable que los metabolitos activos de los opioides se acumulen cuando el paciente comience progresivamente a concentrar su volumen y disminuir la diuresis. Bajo estas condiciones los pacientes requerirán una reducción cuidadosa en la dosis de opioides y una evaluación continua de los signos de NIO. En caso de presentar NIO sería necesario un cambio de opioide.

Por otra parte, la disfunción renal en pacientes con cáncer se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de los metabolitos morfina-3-glucuronidasa y morfina-6-glucuronidasa. Estos pacientes desarrollan también signos de NIO (49). Aunque el volumen corriente no se altere, la acumulación de metabolitos tóxicos junto con el fallo renal subraya la importancia de una hidratación apropiada para prevenir la NIO. Al menos en un estudio, la introducción de una política de hidratación en un programa de Cuidados Paliativos condujo a una disminución radical, estadísticamente significativa, de delirio hiperactivo o agitación (18). Desafortunadamente, en este caso no se determinaron niveles séricos de opioides ni de metabolitos antes o después del establecimiento de esa política sistemática de hidratación.

PSICOESTIMULANTES

Aproximadamente en el 10% de los pacientes, la sedación persiste como un problema importante aun después de la rotación de opioides (50). En estos pacientes, la dosis mínima capaz de causar una analgesia aceptable provoca sedación. El uso de psicoestimulantes, como la anfetamina y sus derivados, puede aportar beneficios a estos pacientes. Esta medicación tiene también múltiples efectos como adyuvante en el tratamiento del dolor: potencia la analgesia de los opioides, contrarresta la sedación y la alteración cognitiva, y permite aumentar las dosis de opioides en pacientes con síndromes de dolor difícil (51,52).

Antes de prescribir estos psicoestimulantes el clínico debe asegurarse de que el paciente no padece alteraciones psiquiátricas. Aunque son útiles para tratar la sedación, pueden inducir alucinaciones, delirio o psicosis y deberían evitarse en pacientes con algunos criterios previos de neurotoxicidad como alucinaciones o episodios de estado confusional agudo.

Metilfenidato, dextroanfetamina y femolina a pesar de tener una estructura diferente, tienen un mecanismo de acción parecido inhibiendo la recaptación de catecolaminas. El metilfenidato tiene una vida media corta, de unas dos

horas, y es bien tolerado en pacientes con cáncer incluso muy deteriorados. En la práctica clínica la dosis inicial puede ser 5-10 mg en la mañana y al mediodía. Se evita administrarlos en la tarde para no alterar el ritmo del sueño. Los efectos terapéuticos son evidentes en los primeros días y se puede incrementar la dosis si no se encuentra respuesta.

OTRAS MEDICACIONES

La administración de naloxona puede ser útil en casos de sobredosis masiva de opioides (53). Sin embargo, en pacientes con cáncer que han tenido una exposición larga a opioides, la naloxona puede precipitar un síndrome de abstinencia o convulsiones tónico-clónicas y sólo debería ser utilizada en circunstancias excepcionales y con extrema precaución (54).

Los neurolépticos, en especial el haloperidol, están indicados en el control sintomático de NIO, especialmente en la alucinosis y en la agitación o delirio hiperactivo (55-57). Estos medicamentos ofrecen medidas temporales mientras son introducidas las estrategias de hidratación y rotación opioide. Con este planteamiento se podrán resolver en 3-5 días la mayoría de los efectos de NIO. Si el haloperidol es ineficaz, la levopromazina (o metotrimprazina) y el midazolam son los medicamentos de segunda elección (55). Sólo para el pequeño porcentaje de pacientes con NIO que no se controlan con las estrategias expuestas, la sedación es habitualmente efectiva, pudiendo utilizarse preparados de vida media corta como el midazolam. Utilizando las estrategias citadas, esta situación puede calificarse de poco frecuente y se ha descrito como necesaria en menos de 3% de 170 admisiones en una Unidad de Cuidados Paliativos (58).

Respecto a otros fármacos como el baclofeno, barbitúricos, clonacepam y otras benzodiazepinas, y clonidina, todos han sido utilizados para tratar diversos síntomas de NIO (59-62). Se han realizado muy pocos estudios controlados sobre la eficacia de estos medicamentos, y la eficacia descrita por distintos grupos ha sido algunas veces contradictoria, como en el caso del baclofeno (63,33) y el diazepam (31). Del mismo modo, la mayoría de estos fármacos puede provocar NIO de diversas maneras. Las benzodiazepinas pueden antagonizar en ocasiones la analgesia de los opioides (80). En cualquier caso, aunque pueden mejorar los síntomas de NIO, no se dirigen a lo que es su causa fundamental.

PREVENCIÓN DE NIO

El diagnóstico y tratamiento precoz de la NIO puede contribuir a otorgar una mayor bienestar a los pacientes. Se pueden desarrollar estrategias para prevenir la NIO en los pacientes con cáncer. Se trata de asegurar un buen control del dolor con unos efectos adversos mínimos. En este sentido, la evaluación de los factores de riesgo y la prevención de la escalada en la dosis de opioides son dos de las estrategias más experimentadas y se describen a continuación.

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Siempre se debe aportar una dosis de opioides proporcionada al nivel de dolor del paciente. Sin embargo, esta afirmación se debe considerar dentro de un abordaje mul-

tidimensional del problema. Sin tener en cuenta otras dimensiones del paciente o de su dolor, que pueden influir de manera determinante en como percibe y expresa el dolor, los enfermos podrían ser sobretratados y desarrollar síntomas de NIO (64). La evaluación multidimensional abarca áreas cruciales para individualizar el tratamiento de los pacientes con dolor por cáncer (Tabla IV).

TABLA IV ASPECTOS DE LA EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL DEL DOLOR	
<i>Tipo de Dolor</i>	Neuropático Incidental
<i>Fármacos</i>	Dosis Tolerancia Toxicidad Sensibilidad Individual a opioides
<i>Paciente</i>	Función renal Historia de abuso de sustancias Estrés psicológico (somatización) Alteraciones cognitivas Aspectos espirituales
<i>Entorno social</i>	Familia Dificultades económicas Aspectos culturales

Delirio

Los pacientes con cáncer avanzado con frecuencia tienen una capacidad cognitiva límite o un estado confusional (delirio) moderado. Ambas situaciones suponen un riesgo elevado de padecer NIO, y se deben identificar y tratar para prevenir una progresión en los síntomas. Se deben estudiar las causas reversibles de delirio (65) tratarlas del modo apropiado. Sin embargo la etiología sólo podrá descubrirse en aproximadamente el 50% de los casos de delirio en pacientes terminales (9,67). El tratamiento incluye medidas de soporte para el paciente, interacción y educación para la familia, y en caso de ser necesarios, neurolépticos y benzodiazepinas (66).

El delirio es a menudo olvidado (67,68) y se asocia con una morbilidad creciente para el paciente y con malestar y en los cuidadores (69-71). A veces se malinterpreta el delirio como aumento de dolor o sufrimiento del paciente, lo que conduce a una escalada en la dosis de opioides. Esta equivocación puede llevar a un agravamiento del delirio y de los demás signos de NIO. En el peor de los casos, el paciente delirante puede ser sedado con el resultado de una muerte prematura.

La detección precoz del delirio se puede realizar fácilmente buscando alteraciones en la función cognitiva con el Cuestionario MiniMental (*Mini-Mental State Questionnaire*) (72,73) u otras herramientas validadas, como la Escala de Evaluación de Delirio del Memorial Hospital (*Memorial Delirium Assessment Scale*) que se ha desarrollado recientemente (74,75).

Insuficiencia renal

Otro factor de riesgo para NIO es la insuficiencia renal. El fracaso renal se observa con frecuencia en pacientes con cáncer avanzado y, aunque puede deberse a factores muy diversos, el más frecuente es la pérdida de volumen secundaria a la disminución de la ingesta y al aumento de las pérdidas (48). Esta situación puede no descubrirse, ya que se suele estimar a partir de los valores de urea y creatinina en sangre; en los enfermos con cáncer avanzado estos valores pueden estar alterados por la pérdida de masa muscular que padecen.

El aclaramiento de los opioides se realiza principalmente a través del metabolismo renal y sus metabolitos activos son hidrosolubles. Esto se traduce en su acumulación en sangre cuando existe deterioro y disminución de la función renal y por tanto de su eliminación.

Se ha descrito NIO en pacientes con insuficiencia renal y acumulación de metabolitos de morfina (7,49,76,77), hidromorfina y meperidina (10). La prevención del fracaso renal puede conseguirse a través de la evaluación de la situación de hidratación y la administración de fluidos por vía oral o parenteral. Los autores prefieren la infusión vía subcutánea de un total de 1 ó 1,5 litros/día en aquellos pacientes incapaces de ingerir ese volumen "extra" por vía oral (48). En pacientes con una función renal deficiente se puede considerar una reducción de dosis o la rotación a fentanilo parenteral o sus análogos, ya que el metabolismo de estos fármacos no parece alterarse significativamente en la insuficiencia renal.

Interacciones de medicamentos

Hay diversos fármacos que pueden interferir en el metabolismo de los opioides y facilitar el desarrollo de NIO. Se ha descrito *in vitro* una inhibición competitiva del metabolismo de la morfina a nivel de su glucuronización (79). El diazepam y el desmetildiazepam están con frecuencia implicados en ello. También se ha descrito que las benzodiacepinas pueden antagonizar el efecto analgésico de los opioides, posiblemente a través de la activación de los receptores GABA (80). Se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de opioides con la administración concomitante de antidepresivos (81) y de ranitidina (82). También provocan una disminución en el metabolismo de los opioides la cimetidina y la eritromicina (83).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se han asociado con NIO al menos en dos estudios (84,85). Aunque en estos trabajos no se determinaron los niveles sanguíneos de opioides, la posible afectación de la función renal por AINEs puede provocar una disminución en la eliminación renal de opioides y sus metabolitos. Es de esperar que el desarrollo de los modernos y selectivos AINES, inhibidores de las prostaglandinas a nivel de la COX-2 exclusivamente, aporten mayor margen terapéutico por la drástica reducción de la toxicidad gástrica y renal. A pesar de la relación apuntada entre AINEs y NIO, un trabajo reciente ha mostrado que el empleo concomitante de AINEs podría permitir disminuir la dosis total de morfina en pacientes con cáncer avanzado.

Uno de los primeros pasos en el tratamiento de la NIO es disminuir la dosis o interrumpir la administración de los medicamentos no indispensables, especialmente aquéllos que tengan efectos neuropsicológicos. La utilización del menor número de fármacos, en la dosis mínima eficaz, ayudará a prevenir episodios sucesivos de NIO.

Dolor neuropático

El dolor neuropático puede considerarse también como un factor de riesgo de NIO. Este tipo de dolor por cáncer se presenta por lesión del sistema nervioso central o periférico. Aunque es un asunto debatido (86,87), hay datos que sugieren que los pacientes con dolor neuropático requieren dosis altas de analgésicos (86,88) y, por tanto, tienen más riesgo de desarrollar NIO. Frecuentemente estos pacientes reciben también antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes o anestésicos locales (88), todos los cuales tienen efectos centrales que pueden aumentar el riesgo de NIO. En series que estudiaron un sistema de estratificación del dolor por cáncer se ha determinado que el dolor neuropático es un predictor independiente de pobre control del dolor (89-92). El empleo de opioides con actividad sobre los receptores NMDA como la metadona (21-23) puede ser una ayuda en el tratamiento de este complejo tipo de dolor.

Dolor incidental

Se define el dolor incidental como el que se presenta repentinamente y se agrava con una acción determinada como la movilización, la deglución o el acto de defecar u orinar. El control del dolor puede ser excelente si el paciente está inmóvil o se abstiene de realizar esas maniobras (93). El número de episodios dolorosos puede variar desde ninguno a centenares cada día. La dosis de opioides para mantener una buena analgesia durante el descanso resulta insuficiente durante el incidente doloroso, y el aumento de la dosis puede resultar en sedación excesiva o incluso en NIO (94).

Del mismo modo que el dolor neuropático, la existencia de un componente incidental en el dolor se ha demostrado también como factor predictivo independiente de pobre control del dolor en estudios de clasificación del dolor oncológico (89-92). El empleo de métodos alternativos de control local del dolor como radioterapia, procedimientos ortopédicos o, en el caso de dolor incidental de origen óseo, la administración de bifosfonatos (95,96), puede ayudar a disminuir la dosis de opioides y el riesgo de desarrollar NIO.

PREVENCIÓN DE LA ESCALADA DE DOSIS

Estrés psicológico y somatización

La percepción del dolor u otros síntomas puede estar acentuada por la situación emocional o el estrés psicológico del paciente. La condición de estrés psicológico que lleva a expresar como orgánicos los síntomas psíquicos se ha denominado también somatización. Un paciente que somatiza expresa quejas somáticas excesivas sin justificación etiológica o base orgánica o con una clara desproporción respecto a los hallazgos clínicos (97-99).

La depresión está relacionada estrechamente con la somatización (100-101) y puede ser su causa más frecuente. También se ha relacionado la somatización con enfermedades neurológicas (102) y cardiovasculares (103), pero pocos estudios documentan esta asociación en enfermos con cáncer (104-108). En una serie se encontró que el 28% de los enfermos con cáncer referidos para evaluación psiquiátrica tenían evidencia de somatización (108). El diagnóstico psiquiátrico de estos pacientes incluye depresión, ansiedad y trastorno atípico por somatización.

Como la percepción del dolor en los pacientes con cáncer puede verse afectada por múltiples factores que incluyen el estrés psicológico y emocional (109,110), los pacientes que somatizan tendrán una tendencia a expresar la intensidad del dolor como más elevada, y encontrarán poco beneficio –y con frecuencia toxicidad– en el tratamiento farmacológico. Una historia de trastorno afectivo, la asociación previa de somatización a factores de estrés (p.e. dolor de espalda, dolor de cabeza, etc.), y la presencia de una intensidad elevada de múltiples síntomas simultáneamente, son signos todos sugestivos de somatización. Como no existe un modelo estándar para comparar, el diagnóstico de somatización se hace en base a observaciones repetidas y después de un amplio intercambio con el paciente y familia y con otros profesionales con conocimiento previo del paciente.

Se ha demostrado que el estrés psicológico (somatización) es otro factor independiente de riesgo de mal control del dolor en los estudios de estratificación del dolor por cáncer (87-90). Estos pacientes son vistos con frecuencia como especialmente llenos de sufrimiento tanto por los cuidadores primarios como por los médicos, los cuales al incrementar las dosis de analgésicos opioides a menudo precipitan NIO (64,111,112).

En estas situaciones, una evaluación unidimensional del dolor ("dolor es aquello que el paciente llama dolor y tiene como intensidad aquella que indica el paciente") no es útil. Hay que utilizar estrategias de evaluación y tratamiento multidimensionales (64,111,112). El reconocimiento de la existencia del síndrome doloroso subyacente y el apoyo del médico es importante en estos casos, pero el consejo psicológico y espiritual pueden aliviar parte del sufrimiento emocional, con la consiguiente disminución en la percepción del dolor y en las necesidades de analgesia (91,112,113). Disponer de una detallada historia psicosocial -obtenida del paciente, la familia y el médico de referencia- puede ayudar a identificar los mecanismos negativos de afrontamiento y adaptación. En estos casos, partiendo de una evaluación multidimensional cuidadosa del dolor, se puede conseguir analgesia sin NIO (112,114).

Abuso de sustancias

En esta misma línea, los pacientes con cáncer con antecedentes de abuso de sustancias (alcohol, drogas y fármacos) presentan una dificultad especial en el control del dolor. Una historia de abuso de sustancias manifiesta una falta de capacidad de afrontamiento y adaptación a situaciones adversas, lo cual, en el momento de la enfermedad, se traduce invariablemente en una excesiva expresión de sintomatología. Las quejas sintomáticas a menudo se inter-

pretan erróneamente como nocicepción o percepción dolorosa y llevan a la escalada de opioides y a NIO (111,64,115).

Estudios recientes han encontrado que 4-9% de los norteamericanos tienen alguna forma de dependencia alcohólica (116,117). La incidencia de trastornos de adicción en los Estados Unidos (y probablemente en los países desarrollados) se sitúa en torno a 3-16%, siendo el alcoholismo el más frecuente (118,119). Está bien documentado que personas con un trastorno de adicción tienen mayor riesgo de adicción a otras sustancias (118,120). La incidencia de abuso de sustancias puede ser más alta entre poblaciones de enfermos, especialmente si es la conducta abusiva la que conduce a la enfermedad (121). Por esta razón la proporción de adicción entre los enfermos con cáncer puede ser más alta. El abuso del alcohol juega un papel etiológico en diversos tipos de cáncer (tumores de cabeza y cuello, carcinoma de esófago, carcinoma hepatocelular). En un estudio con pacientes recién diagnosticados de cáncer de pulmón se investigó la sintomatología psíquica y el abuso de sustancias. El 46% había abusado del alcohol alguna vez en su vida y el 13% abusaba del alcohol en ese momento (122). En 200 pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Paliativos, la prevalencia de alcoholismo fue del 27% (123). El abuso y mal uso de opioides se ven con más frecuencia en pacientes con antecedentes de abuso de fármacos o alcohol (124-126). También el abuso de otras sustancias ha sido identificado como factor de riesgo independiente para un pobre control del dolor (89-92).

La detección del abuso de sustancias es un primer paso importante en la prevención de la escalada de opioides y, por consiguiente, de NIO. El cuestionario de cuatro preguntas denominado CAGE (127) tiene una sensibilidad mayor del 85% para diagnosticar la dependencia alcohólica (116) y puede hacerse de modo rutinario en el momento de realizar la historia clínica. Una respuesta positiva a dos de las cuatro cuestiones (*CAGE: cut down, annoyed by criticism, experiencing guilt, eye-opener drink in the morning*: cortar con el alcohol, molestar por las críticas, sentimientos de culpa, beber a primera hora) significa alta probabilidad de un diagnóstico de alcoholismo y también puede indicar abuso de otras sustancias (117). Se debería preguntar a los pacientes acerca de la bebida abarcando toda la vida, dado que una conducta adictiva puede indicar falta de capacidad de adaptación y afrontamiento que rara vez cambia en el resto de la vida.

También es importante preguntar al paciente acerca de los efectos buscados con el abuso de sustancias. Esto puede aportar una información valiosa acerca de comorbilidad psiquiátrica o trastornos de conducta (p.e. ansiedad, somatización, depresión, trastornos de personalidad) o sobre otros síntomas ocultos (126). Como se ha indicado anteriormente, la evaluación y las estrategias de tratamiento multidimensionales pueden ser eficaces para identificar la falta de capacidad de adaptación (el "afrontamiento químico" de la situación) de estos pacientes. Un estudio retrospectivo demostró que después de adoptar una política de investigación sistemática de los antecedentes de alcoholismo en una institución (usando el Cuestionario CAGE) y adoptando una evaluación multidimensional, se pudieron identificar cuales eran los pacientes con antecedentes de alcoholismo y adaptar sus tratamientos. Se encontró que los pacientes alcohólicos recibían dosis más altas de morfina en el momento de la admisión, pero la dosis máxima de

opioide alcanzada y la intensidad del dolor durante el ingreso no fueron significativamente diferentes de los no alcohólicos (123). Estos hallazgos contrastan con los estudios previos que aseguraban que los pacientes alcohólicos no tratados con esa estrategia multidisciplinar tenían significativamente peor pronóstico y más dificultades en el tratamiento del dolor (125). Unas estrategias de tratamiento semejantes pueden alertar al médico del riesgo potencial de escalada rápida en la dosis de opioides en los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y ayudar así en la prevención de NIO.

UNA PERSPECTIVA GLOBAL

Todos los pacientes con cáncer que reciben opioides para tratamiento del dolor tienen posibilidades de desarrollar NIO. Los médicos que tratan a estos pacientes deberían estar familiarizados con las características de este síndrome para asegurar su detección precoz. Al enfrentarse con un enfermo que presenta alguno o todos los síntomas de NIO hay que preguntarse por qué tiene toxicidad ese paciente: ¿Por la presencia de uno o varios factores de riesgo, por los múltiples fármacos que está tomando, por el incremento de dosis de opioides? ¿O los síntomas de toxicidad se deben a alguna causa reversible como una infección o una alteración metabólica?

El empleo de un abordaje multidisciplinario en el diagnóstico y en el tratamiento conduce al equipo terapéutico a tener un alto nivel de vigilancia y asegura que se otorga el mismo nivel de cuidados a todos los pacientes. En caso de desarrollar síntomas de NIO, una identificación precoz lleva a modificar el tratamiento y a revertir la toxicidad.

Una vez que un paciente padece un episodio de NIO, aumenta el riesgo de otros episodios. Se debe aumentar la vigilancia sobre este subgrupo de pacientes y en caso de volver a presentar toxicidad, aplicar el tratamiento con

rotación de opioides, hidratación, etc. Pacientes con varios factores de riesgo para NIO pueden requerir múltiples rotaciones de opioides, y el intervalo entre rotaciones decrece a medida que el paciente se acerca a la muerte. Se deberían instaurar precozmente otras medidas de prevención, como el asesoramiento psicológico en casos de adicción o somatización.

CONCLUSIÓN

A pesar de la tendencia a continuar infratratando el dolor por cáncer, encontramos datos esperanzadores del aumento significativo de la utilización de medicación opioide tanto en los países en vías de desarrollo como en los más avanzados. Este aumento en el uso de opioides junto con un escaso conocimiento y vigilancia de sus efectos neuropsicológicos en los pacientes con cáncer, conduce a la aparición de la neurotoxicidad inducida por opioides. El diagnóstico rápido de NIO permite adoptar estrategias de tratamiento que revierten la toxicidad. El desafío para los médicos que tratan a pacientes con cáncer avanzado con dolor no es sólo el manejo clínico de la NIO, sino también la identificación de los factores de riesgo y la prevención de episodios futuros. Las investigaciones en curso ayudarán a desarrollar métodos eficaces de detección, estrategias de tratamiento útiles, y nuevas líneas de prevención de NIO para los pacientes con cáncer avanzado y dolor.

CORRESPONDENCIA

Carlos Centeno Cortés
Centro Regional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor
Hospital Los Montalvos
37192 Los Montalvos. Salamanca
e-mail: ccenteno@bbvnet.com

Bibliografía

- Galer BS, Coyle N, Psternak GW, Portenot RK. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 1992; 49: 87-91
- Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Belzile M, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Equianalgesic dose ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: Comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol* 1998; 9: 79-83.
- Paix A, Coleman A, Lees J, et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain* 1995; 63: 263-269.
- Hammack J, Mailliard J, Loprinzi CL, Miser A, O'Fallon J. The use of transdermal fentanyl (TDF) to treat cancer-related pain in an ambulatory setting: a North Central Cancer Treatment Group study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A331.
- Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 180-5.
- Moss JH. Anileridine-induced delirium. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 318-320
- Sjogren P, Dragsted L. Myoclonic spasms during treatment with high doses of intravenous morphine in renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 780-2.
- MacDonald N, Der L, Allan S, et al. Opioid hyperexcitability: the application of alternate opioid therapy. *Pain* 1993; 53: 353-5.
- Lawlor P, Gagnon B, Mancini I, Pereira J, Bruera E. Phenomenology of delirium and its subtypes in advanced cancer patients: a prospective study [abstract]. 12th International Congress on Care of the Terminally Ill. Montreal, PQ September 1998.
- Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, et al. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med* 1977; 86: 738-741.
- Eisendrath SJ, Goldman B, Douglas J, et al. Meperidine-induced delirium. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1062-1065.
- Parkinson SK, Bailey SL, Little WL, Mueller JB. Myoclonic seizure activity with chronic high-dose spinal opioid administration. *Anesthesiol* 1990; 72: 743-745.
- Steinberg RB, Gilman DE, Johnson III F. Acute toxic delirium in a patient using transdermal fentanyl. *Anesth Analg* 1992; 75: 1014-1016.
- de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation (OR) for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384.

15. Maddocks I, Somogyi A, Abbot F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 182-189.
16. Lawlor P, Walker P, Bruera E, Mitchell S. Severe opioid toxicity and somatization of psychosocial distress in a cancer patient with a background of chemical dependence. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 356-61.
17. Hagen N, Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: treatment strategies. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 51-58.
18. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration and opiate rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 287-291.
19. Fainsinger RL, Louie K, Belzile M, Bruera E. Decreased opioid doses used on a Palliative Care Unit. *J Palliat Care* 1996; 12: 6-9
20. Inturrisi C, Geoffrey Hanks. Opioid analgesic therapy. En: D Doyle, G Hanks, N MacDonald, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press 1996; 167-182
21. Choi DW, Viseskul V. Opioids and non-opioid enantiomers selectively attenuate N-methyl D-aspartate neurotoxicity on cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1988; 155: 27-35.
22. Krug M, Matthies M, Wagner M, Brodemann R. Non-opioid antitussives and methadone differentially influence hippocampal long-term potentiation in freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 231: 355-361.
23. Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995; 187: 165-168.
24. Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain* 1993; 52: 137-47
25. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone and morphine. *Cancer* 1996; 78: 852-857.
26. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* 1997; 70: 109-15.
27. Lawlor P, Turner KS, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. A retrospective study. *Cancer* 1998 (en prensa).
28. Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Belzile M, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Equianalgesic dose ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: Comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol* 1998; 9: 79-83.
29. De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2836-2842.
30. Caraceni A, Martini C, De Conno F, et al. Organic brain syndromes and opioid administration for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 527-533.
31. De Conno F, Caraceni A, Maritini C, et al. Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high-dose morphine. *Pain* 1991; 47: 337-339
32. Sjogren P, Jonsson T, Jensen H-N, et al. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 1993; 55: 93-97.
33. Krames ES, Gershow J, Glassberg A, et al. Continuous infusion of spinally administered narcotics for the relief of pain due to malignant disorders. *Cancer* 1985; 56: 696-702.
34. Hagen NA, Foley KM, Cerbhone DJ, et al. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 125-128.
35. Eisele JH, Grigsby EJ, Dea G. Clonazepam treatment of myoclonic contractions associated with high-dose opioids: case report. *Pain* 1992; 49: 231-232.
36. Hawley Ph, Forbes K, Hanks GW. Opioids, confusion and opioid rotation. *Palliative Medicine* 1988; 12: 63-64.
37. Fallon MT, O. Neill. Substitution of another opioid for morphine (carta). *BMJ* 1998; 317:81
38. Labrecque G, Vanier M-C. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol Therapeut* 1995; 68: 129-147.
39. Frederickson RCA, Burgis V, Edwards JD. Hyperanalgesia induced by naloxone follows a diurnal rhythm in responsiveness to painful stimuli. *Science* 1977; 98: 756-758.
40. Sittl R, Kamp HD, Knoll R. Zirkadiane rhythmik des Schmerzempfindens bei tumorpatienten. *Nevenheilkunde* 1990; 9: 22-24.
41. Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OH. Diurnal patterns of pain in cancer patients during treatment with long-acting opioid analgesics. In: MH Smolensky, G Labrecque, A Reinberg B Lemmer, E Haus, eds. [abstract]. *Proceedings of the 5th International Conference on Biological Rhythms and Medications*. Amelia Island, FL, 1992; xiii-6.
42. Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D. Temporal changes in the hydromorphone analgesia in cancer patients In: MH Smolensky, G Labrecque, A Reinberg, B Lemmer, E Haus, eds. [abstract]. *Proceedings of the 5th International Conference on Biological Rhythms and Medications*. Amelia Island, FL, 1992; xiii-8.
43. Citron ML, Kaira JM, Seltzer VL, Hoffman M, and Walczak ML. Patient-controlled analgesia for cancer pain: a long-term study of inpatient and outpatient use. *Cancer Invest* 1992; 10: 335-341
44. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Miller MJ. Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesics in patients with cancer pain. A preliminary report. *Pain* 1992; 49: 311-314
45. Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1520-1527.
46. Bruera E, Sloan P, Mount B, Scott, Suarez-Alamazor M. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1713-1717.
47. Bruera E, Belzile M, Pituskina E, Fainsinger R, Haransanyi Z, Babul N. Double-blind evaluation of the clinical efficacy and safety of controlled release (CR) oxycodone and CR morphine in severe cancer pain [abstract]. *Proc Am Soc Pain*, 1997: 672
48. Fainsinger RL, MacEachern T, Miller MJ, Bruera E, Spachynski K, Kuehn N, Hanson J. The use of hypodermoclysis (HDC) for rehydration in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 298-302.
49. Ashby M, Fleming B, Wood M, Somogyi A. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 157-167.
50. Bruera E, Brenneis C, Paterson AHG, MacDonald RN. Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4: 3-6.
51. Stiefel F, Bruera E. Psychostimulants for hypoactive-hypoalert delirium? *J Palliat Care* 1991; 7: 25-26.
52. Bruera E, Watanabe S. Psychostimulants as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 412-5.
53. Bruera E, Pereira J. Acute neuropsychiatric findings in a patient receiving fentanyl for cancer pain. *Pain* 1997; 69: 199-201.
54. Manfredi P, Ribeiro S, Chandler S, et al. Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 131-134
55. Fainsinger RL, Tapper M, Bruera E. A perspective on the management of delirium in the terminally ill. *J Palliat Care* 1993; 9: 4-8.
56. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-237
57. Breitbart W, Chochinov HM, Passik S. Psychiatric aspects of palliative care. In: D Doyle, G Hanks, N MacDonald, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press 1998; 933-954
58. Pereira J, Bruera E. Emerging neuropsychiatric toxicities of opioids. In: AG Lipman, ed. *J Pharm Care in Pain and Symptom Control - Innovations in Drug Development, Evaluation and Use*. New York: The Haworth Press, Inc. 1997; 5: 3-29.
59. Potter JM, Reid DB, Shaw RJ, et al. Myoclonus associated with treatment with high doses of morphine: the role of supplemental drugs. *Br Med J* 1989; 299: 150-153
60. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 500-509.
61. Luo L, Puke MJC, Wiesenfeld-Hallin Z. The effects of intrathecal morphine and clonidine on the prevention and reversal of spinal cord hyperexcitability following sciatic nerve section in the rat. *Pain* 1994; 58: 245-252.

62. Waldman HJ. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 434-441.
63. Sjogren P, Dragsted L. Myoclonic spasms during treatment with high doses of intravenous morphine in renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 780-2.
64. Lawlor P, Walker P, Bruera E, Mitchell S. Severe opioid toxicity and somatization of psychosocial distress in a cancer patient with a background of chemical dependence. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 356-61
65. Breitbart W, Chochinov HM, Passik S. Psychiatric aspects of palliative care. In: D Doyle, G Hanks, N MacDonald, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press 1998; 933-954.
66. Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, Lynch M. A National Cancer Institute of Canada Workshop on symptom control and supportive care in patients with advanced cancer: methodological and administrative issues. *Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 131-41.
67. Bruera E, Miller L, McCallion J, Macmillan K, Krefting L, Hanson J. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 192-95.
68. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiat* 1983; 140:1048-50.
69. Stiefel FC, Holland JC. Delirium in cancer patients. *Int Psychogeriatric* 1991; 3:333-6
70. Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 1990; 6: 7-15.
71. Trzepacz PT, Teague GB, Lipowski ZJ. Delirium and other organic mental disorders in a general hospital *Gen Hosp Psychiatry* 1985; 7: 101-106.
72. Folstein M, Fetting J, Labo A, et al. Cognitive assessment of cancer patients. *Cancer* 1984; 53 (Suppl 10): 2250-7
73. Folstein M, Fetting J, Labo A et al. Cognitive assessment of cancer patients. *Cancer* 1984; 53 (Suppl 10)2250-7.
74. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial delirium assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-137.
75. Lawlor P, Gagnon B, Mancini I, Pereira J, Bruera E. The occurrence, causes and outcome of delirium in advanced cancer patients: a prospective study [abstract]. 1st International Conference on Research in Palliative Care. Bethesda, MD May, 1998.
76. Bonica JJ, Ventafridda V, Twycross RG. Cancer pain. In: Bonica JJ, ed. *The Management of Pain*, 2nd ed. Philadelphia:Lea and Febiger, 1990: 400-460.
77. De Stoutz ND, Tapper M, Fainsinger RL. Reversible delirium in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 249-253
78. Scholtz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical Pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacolkinet* 1996; 31: 275-292
79. Rane A, Sawe J, Pacifici GM, et al. Regio-selective glucuronidation of morphine and interactions with benzodiazepines in human liver. *Adv Pain Res Ther* 1984; 8: 1297-1300
80. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH, et al. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997; 71: 25-29
81. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F et al. Antidepressants increase bioavailability of morphine in cancer patients. *Lancet* 1987; i: 1024,.
82. McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, et al. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 236-244.
83. Scholtz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical Pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacolkinet* 1996; 31: 275-292
84. Steifel F, Morant R. Morphine intoxication during acute reversible renal insufficiency. *J Pall Care* 1991; 7: 45-47.
85. Fainsinger RL, Miller MJ, Bruera E. Letter to the Editor re: Morphine intoxication during acute reversible renal insufficiency. *J Palliat Care* 1992; 8(2):52-53.
86. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990; 43: 373-386.
87. Arner G, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988; 33: 11-23.
88. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients. Mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 99-117
89. Bruera E, Watanabe S. New developments in the assessment of pain in cancer patients. *Supportive Care Cancer* 1994; 2: 312-8.
90. Bruera E, Macmillan K, MacDonald RN. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989; 37: 203-209.
91. Vigano A, Watanabe S, Bruera E. Case report: Methyphenidate for the management of depressive disorders in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 167-170
92. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Suarez-Almazor M, Hanson J. A prospective multi-center assessment of the Edmonton Staging System for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 348-355.
93. Bruera E, Lawlor P. Cancer pain management. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 146-53.
94. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
95. Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AHG, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double-blind crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 4-11.
96. Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AHG, MacDonald RN, Bruera E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 319-26.
97. Lipowski ZJ. Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1358-1368.
98. Massie MJ. Somatoform disorders and cancer, In: JC Holland, JH Rowland, eds. *Handbook of Psychooncology*. Oxford University Press: Oxford 1989; 317-319.
99. Wickramasekera IE. Somatization. Concepts, data, and predictions from the High Risk Model of Threat Perception. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 15-23.
100. Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. *Am J Med* 1982; 72: 127-135.
101. Katon W. Depression: relationship to somatization and chronic medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 4-11.
102. Marsden CD. Hysteria-a neurologists view. *Br J Psychiatry* 1986; 16: 277-288.
103. Bass C, Wade C, Hand D, et al. Patients with angina with normal and near normal coronary arteries: clinical and psychological state months after angiography. *Br Med J* 1983; 287: 1505-1508.
104. Tross S. Psychological sequelae of cured cancer. In: *Current concepts in Psycho-oncology*. New York, Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1984; 17-25.
105. Fobair P, Hoppe RT, Bloom JR, et al. Psychological problems among survivors of Hodgkins disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 805-814.
106. Devlen JL, Maguire P, Phillips P, Crowther D, Chambers H. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. *Br Med J* 1987; 295: 953-957.
107. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Hammisdal E, Kaasa S. Psychological distress after cancer cure: a survey of 459 Hodgkin's disease survivors. *Brit J Cancer* 1997; 76: 791-796.
108. Chaturvedi SK, Hopwood P, Maguire P. Non-organic somatic symptoms in cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1006-1008.
109. Cherny NI, Coyle N, Foley KM. Suffering in the advanced cancer patient: a definition and taxonomy. *J Pall Care* 1994; 10: 57-70.
110. Breitbart W. Cancer pain management guidelines: implications for psycho-oncology. *PsychoOncology* 1994; 3:103-108.
111. Watanabe S, Carmody D, Bruera E. Successful multidimensional intervention in a patient with intractable neuropathic cancer pain. *J Palliat Care* 1997; 13: 52-54
112. Robinson K, Bruera E. Case Report: The management of pain in patients with advanced cancer: the importance of multidimensional assessments. *J Palliat Care* 1995; 11: 51-53
113. Dalton JA, Feuerstein M. Fear, alexithymia and cancer pain. *Pain* 1989; 38: 159-170.
114. Turk DC, Sist TC, Okifuji A, et al. Adaption to metastatic cancer pain, regional/local cancer pain and non-cancer pain: role of psychological and behavioral factors. *Pain* 1998; 74: 247-256.
115. Chapman C, Garvin J. Suffering and its relationship to pain. *J Palliat Care* 1993; 9: 5-13.
116. Poulin C, Webster I, Single E. Alcohol disorders in Canada as indicated by the CAGE questionnaire. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 1529-1535.
117. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998; 338: 592-602
118. Regier D, Meyers JK, Kramer M. The NIMH epidemiological catchment area study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 934-958

119. Savage SR. Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 274-286
120. Lehman W, Barret M, Simpson D. Alcohol use by heroin addicts 12 years after drug abuse treatment. *J Stud Alcohol* 1990; 51: 233-244.
121. Moore RD, Bone LR, Geller G, Mamon JA, Stokes EJ, Levine DM. Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 1989; 261: 403-407.
122. Ginsberg ML, Quirt C, Ginsberg AD, MacKillop WJ. Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 701-708.
123. Bruera E, Moyano J, Seifert L, Fainsinger RL, Hanson J, Suárez-Almazor M. The frequency of alcoholism among patients with pain due to terminal cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 599-603.
124. Macaluso C, Weinberg D, Foley KM. Opioid abuse and misuse in a cancer pain population. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: S24.
125. McCorquodale S, De Faye B, Bruera E. Palliative Care Rounds. Case Report: Pain control in an alcoholic cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 177-180.
126. Passik SD, Portenoy RK, Ricketts PL. Substance abuse issues in oncology: a conceptual and practical understanding of addiction. *Oncology* 1998 (in press).
127. Ewing J. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *J Am Med Assoc* 1984; 252: 1905-07.