



REVISIÓN

Compensación química y adicción a opioides: evidencia, valoración de riesgo y manejo en pacientes con cuidados paliativos



M. Carmen Gómez-del Valle^a, Tania Zertuche-Maldonado^b y Eduardo Bruera^{c,*}

^a *Unitat de Cures Pal·liatives, Hospital Joan March, Palma de Mallorca, España*

^b *Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México*

^c *Department of Palliative Care, Rehabilitation and Integrative Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE. UU.*

Recibido el 27 de diciembre de 2016; aceptado el 28 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 25 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos;
Dolor;
Compensación química;
Adicción a opiáceos;
Conductas aberrantes;
Valoración de riesgo;
Abordaje multidisciplinar

Resumen Uno de los objetivos actuales de los cuidados paliativos es la intervención en fases más precoces de la enfermedad. Esto supone atender a un mayor número de pacientes ambulatorios, con un pronóstico de vida más largo y potencialmente expuestos a opioides durante más tiempo, lo que aumenta el riesgo de su mal uso. La mayoría de los datos sobre compensación química y adicción provienen de EE. UU. y de pacientes con dolor crónico no oncológico. Se ha estimado una frecuencia de compensación química del 18% y de adicción a opioides < 5% en cáncer avanzado. Pasar por alto estos diagnósticos supone un mayor riesgo de efectos secundarios de los opioides y complica el manejo del dolor. Se recomienda el despistaje de riesgo de mal uso de opioides en todos los pacientes que vayan a ser expuestos, y un seguimiento más o menos estrecho según el riesgo detectado, con especial atención a la aparición de conductas aberrantes. En los pacientes que presentan compensación química y adicción es aún más relevante el manejo integral del «dolor total», entendiéndolo que el origen principal es la angustia emocional o espiritual, y no la nocicepción.

© 2018 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ebruera@mdanderson.org (E. Bruera).

KEYWORDS

Palliative care;
Pain;
Chemical coping;
Opiate addiction;
Aberrant behaviour;
Risk assessment;
Multidisciplinary care

Chemical coping and opioid addiction: Evidence, risk assessment and management in patients receiving palliative care

Abstract One of the current goals in palliative care is intervention in the earlier disease phases. This involves caring for more patients as outpatients, with longer survival, and more prolonged exposure to opioids, which increases the risk of opioid misuse. Most of the data on chemical coping and addiction come from the U.S., and from studies on chronic pain patients. The frequency of chemical coping in cancer patients has been estimated at around 18%, whereas the frequency of addiction is less than 5% in the same patients. Disregarding these diagnoses may increase opioids' side effects and make pain management more difficult. Risk assessment of opioid misuse is recommended in all patients who are given opioids, with especial attention to aberrant behaviours. Multidisciplinary management of «total pain» is particularly important in chemical coping and addiction, understanding that the main cause of pain would be emotional and spiritual distress rather than nociception.

© 2018 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en el cáncer, presente hasta en el 75% de los pacientes¹. La prevalencia del dolor crónico no oncológico es también elevada, y se estima que se da entre el 19 y el 30% de la población^{2,3}. Es una experiencia compleja, modulada por las múltiples dimensiones del ser humano (fisiológica, sensorial, afectiva, cognitiva, comportamental y socio-cultural)⁴, que va a precisar de un abordaje diagnóstico-terapéutico multimodal y personalizado⁵.

La OMS considera que el consumo médico de opioides de un país es un buen predictor de cómo se trata el dolor⁶. Los opioides son considerados el tratamiento farmacológico de elección para el dolor oncológico moderado-severo⁷, pero su uso sigue siendo controvertido en el dolor crónico no oncológico, por la evidencia más limitada en cuanto a eficacia y potenciales efectos adversos secundarios a largo plazo⁸⁻¹¹.

En los últimos años el consumo de opioides ha aumentado significativamente, sobre todo en EE. UU. y Europa^{12,13}. Entre 1992 y 2006 en España se multiplicó por 12 el consumo de opioides mayores. Dicho incremento fue debido probablemente a la mayor sensibilidad de los profesionales respecto al dolor, a la eliminación de trabas administrativas para la prescripción de opioides, a la aparición en el mercado de nuevos fármacos y al aumento de los recursos de cuidados paliativos¹⁴.

Estos datos han provocado la preocupación sobre el posible abuso y mal uso de los opioides en el ámbito de los cuidados paliativos, y se ha reflejado en un aumento del interés en la literatura en los últimos años¹⁵⁻³⁰. Desde el movimiento Hospice creado por Cicely Saunders en los años 60 hasta ahora el concepto de los cuidados paliativos ha evolucionado. Aunque aún lejos, el objetivo actual es iniciar la atención integral y multidisciplinar en fases más precoces de la enfermedad, tanto oncológica como no oncológica³¹, de forma concomitante a otros tratamientos activos³². Esto supone atender a un mayor número de pacientes ambulatorios, con un pronóstico de vida más largo, y con unas

características diferentes a las del pasado³³, entre ellas, la exposición prolongada a opioides y el riesgo incrementado de mal uso de estos.

El objetivo de esta revisión es actualizar la información sobre la compensación química y los comportamientos adictivos con relación a los opioides, así como proponer pautas para el diagnóstico y manejo en nuestros pacientes.

Definición y conceptos clínicos

Las *conductas aberrantes relacionadas con opioides* se definen como el uso de forma diferente a la prescrita³⁴. La presencia de conductas aberrantes indica compensación química, adicción u otras condiciones relacionadas con los opioides, como pseudoadicción, dependencia, tolerancia, hiperalgesia o intención criminal¹⁹: pueden solaparse varias en un mismo paciente^{15,35} y complicar el manejo del dolor³⁵. González et al.²⁴ resumieron perfectamente en su artículo estas condiciones, las cuales recordamos a continuación para facilitar al lector la comprensión sobre el mal uso de los opioides.

Compensación química: El término *chemical coping* (traducido en español como «compensación química» o «afrontamiento químico») fue acuñado por primera vez en 1995, con relación a la prevalencia de alcoholismo en pacientes con cáncer terminal³⁶. Recientemente ha sido definido por un consenso de expertos como «el uso de opioides para afrontar el estrés emocional, caracterizado por el uso inapropiado o excesivo»²⁵. Las personas que presentan compensación química suelen tener escasos mecanismos de afrontamiento³⁷ por lo que harán un abuso de opioides en momentos de mayor angustia, independientemente del estímulo nociceptivo¹⁹. La escalada de dosis de opioide no solo no mejora la conducta, sino que también aumenta el riesgo de sobredosis, neurotoxicidad y adicción a opioides^{19,20}.

Adicción: La adicción es una enfermedad neurobiológica primaria, crónica y recidivante³⁸. Su etiología es compleja, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se

caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: pérdida de control sobre el uso del fármaco, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y necesidad compulsiva (*craving*)^{39,40}. Los pacientes predispuestos genéticamente⁴¹ y con comorbilidad psicosocial tendrán mayor riesgo de desarrollar adicción a opioides, sobre todo si el tratamiento no está estructurado y monitorizado cuidadosamente^{42,43}.

Relación entre la compensación química y la adicción:

La compensación química se presenta como un espectro: en su forma más leve se puede observar el uso ocasional del opioide para afrontar el sufrimiento emocional, pero sin presentar la necesidad compulsiva, los trastornos conductuales ni el deterioro funcional que caracteriza a la adicción; en su forma más grave, la compensación química se llega a convertir en adicción: cuando la falta de opioides ocasiona una angustia emocional o disforia tal que lleva a conductas aberrantes más graves^{20,26}. Por ello, es de suma importancia la sensibilización y detección precoz de estos comportamientos. En la *figura 1* se muestra la relación entre la compensación química²⁶ y la adicción⁴⁴. Como expresa Kirsh «todos los adictos son compensadores químicos, pero no todos los compensadores químicos son adictos»⁴⁵.

Pseudoadicción: Es un síndrome iatrogénico en el que el paciente presenta conductas aberrantes similares a la adicción, pero con la finalidad de conseguir un buen control analgésico, y que es secundario a un manejo inadecuado del dolor⁴⁶. A diferencia del compensador químico, el paciente con pseudoadicción normalizará su conducta al ajustar la dosis opioide o aplicar otras medidas analgésicas¹⁹. No obstante, este concepto se describió con base en un único caso y se ha llegado a poner en duda su existencia⁴⁷.

Dependencia física: Es un estado de adaptación en el que el cese brusco del opioide (interrupción, reducción brusca o administración del antagonista) produce un síndrome de abstinencia con signos y síntomas físicos característicos^{39,40}.

Tolerancia: La tolerancia es un estado de adaptación por el que la exposición continua al opioide resulta en una disminución del efecto analgésico, que precisa dosis cada vez mayores para mantenerlo^{39,40}.

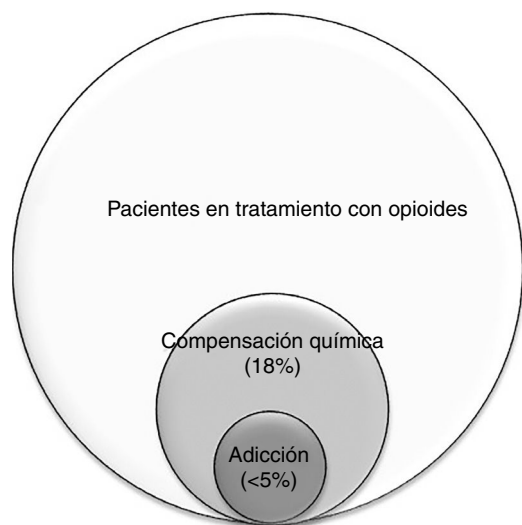


Figura 1 Relación entre la compensación química y la adicción.

Hiperalgnesia inducida por opioides: Es un estado de aumento de la sensibilización nociceptiva en el contexto de consumo de opioides, secundaria a la liberación de aminoácidos excitatorios. Clínicamente es difícil diferenciarla de la tolerancia⁴⁸.

Evidencia de compensación química y adicción en la literatura

La mayoría de la literatura al respecto proviene de EE. UU., donde la prescripción de opiáceos ha aumentado exponencialmente en los últimos años⁴⁹ y algunos autores hablan de «epidemia de opioides»⁵⁰. Los datos reportados son preocupantes: durante el año 2013, 1,9 millones de personas tuvieron problemas de adicción a opioides y desde 1999 hasta 2014 más de 165.000 personas murieron por sobredosis de estos fármacos⁴⁹.

Si bien los datos del *Pain & Policy Studies Group*⁵¹ indican que el consumo de opioides en España está muy por debajo del de EE. UU., varios estudios han reportado un incremento proporcional en la prescripción de opioides durante las últimas décadas en nuestro país^{14,52,53}. No hemos encontrado datos de compensación química y adicción a medicación opioide en España. Ciertamente es que el contexto sociocultural y sanitario es diferente en los 2 países⁵⁴, pero el sustrato neurobiológico de la adicción es común en ambas poblaciones.

Esta revisión no pone en duda los beneficios de la terapia opioide, ni resta valor a los logros conseguidos en facilitar la prescripción de dichos fármacos en nuestro país, ni al esfuerzo en sensibilizar a los profesionales respecto al dolor, sino que pretende promover un manejo impecable de los opioides en nuestros pacientes.

La mayor parte de los estudios sobre mal uso de opioides se han llevado a cabo en *dolor crónico no oncológico*. Los datos reportados en estos pacientes son muy heterogéneos por las diferencias en cuanto al tipo de pacientes, tipo de opioides y rutas de administración, objetivos primarios de los estudios e inexactitud de los términos⁵⁵. La frecuencia de abuso de opioides se ha estimado en un amplio rango entre el 5 y el 41%^{34,55,56}.

Se han realizado pocos estudios originales sobre el mal uso de opioides en pacientes con *cáncer avanzado*. Tradicionalmente la adicción se había considerado una rareza en estos pacientes⁵⁷ aunque, como veremos más adelante, los factores de riesgo son los mismos que en la población general. Una revisión sistemática de la bibliografía reporta una frecuencia de adicción entre el 0 y el 7,7% en pacientes oncológicos⁵⁵. En el trabajo de Kwon et al.²⁶, realizado por un equipo de cuidados paliativos en 432 pacientes ambulatorios con *cáncer avanzado*, se estimó una prevalencia de compensación química del 18%.

Mecanismos fisiopatológicos de la adicción

La adicción se considera una alteración crónica en la estructura y función cerebral^{58,59}. El sustrato neurobiológico es muy complejo. Una de las teorías más aceptadas es la de la espiral de desregulación del sistema de recompensa cerebral^{60,61}.

El «centro de la recompensa» está localizado en las vías dopaminérgicas del sistema mesocorticolímbico (SMCL)

cerebral⁶², que se origina en el área tegmental ventral y se proyecta hacia el núcleo accumbens, la amígdala y el córtex prefrontal^{63,64}. Una de las funciones del SMCL es aprender, recordar, conseguir y reaccionar a las recompensas del medio que son necesarias para la supervivencia^{65,66}. Los opioides producen una liberación de dopamina en mayor cuantía y duración que los estímulos naturales, a través de la unión a receptores MU del SMCL⁶⁷. Esta liberación de dopamina produce euforia y sensación de bienestar^{42,67}, que actúan como *refuerzo positivo* y alteran la homeostasis cerebral.

Durante la abstinencia aguda a opioides se produce un descenso marcado de la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens^{68,69}. Por otro lado, el consumo continuado de opioides origina en el individuo susceptible una respuesta neuroadaptativa en oposición al efecto euforizante^{68,70}: la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y de la amígdala cerebral. Esta activación conlleva un incremento de hormonas y péptidos de estrés^{63,71,72}, entre los que destaca el papel del factor liberador de corticotropina⁷³ y la dinorfina⁷⁴. Todos estos fenómenos van a mediar en la aparición de disforia, depresión, irritabilidad y ansiedad típicas del síndrome de abstinencia al opioide. Dichas emociones negativas actúan como *refuerzo negativo* y producen la necesidad compulsiva del opioide para paliarlas, más allá de la fase aguda⁶⁷. Existen también otros sistemas de transmisión implicados en los circuitos de recompensa como GABA, glutamato, serotonina y cannabinoides, entre otros^{68,70,75}.

Los fenómenos adictivos están, por tanto, relacionados con la euforia producida por el opioide (inicio y establecimiento de la adicción) y, en mayor medida, con la necesidad que se genera en el adicto para aliviar la disforia durante la abstinencia (mantenimiento y recaída)^{63,67}. Con el tiempo, el efecto placentero del opioide disminuye y la necesidad compulsiva aumenta, lo que lleva a la búsqueda de más

dosis^{60,70}. Estos cambios maladaptativos cerebrales a nivel molecular y celular⁵⁸ conducen a la consolidación del proceso adictivo y contribuyen a la recaída después de un tiempo prolongado de abstinencia^{66,76}. En la [figura 2](#) se presenta un esquema para facilitar la comprensión.

Factores de riesgo y herramientas de despistaje

Ante un paciente con dolor, el primer paso es siempre una anamnesis impecable seguida de una valoración de pruebas complementarias para dilucidar el mecanismo fisiopatológico de base y, con esto, el tratamiento analgésico más específico posible. Los equipos de cuidados paliativos atendemos cada vez más a pacientes con enfermedades no oncológicas, en los que el tratamiento opioide para el dolor es más discutido⁴⁹. Por otra parte, es importante recordar que no todo dolor relacionado con el cáncer es indicación de tratamiento opioide de primera elección⁷⁷, y que los pacientes con cáncer también pueden presentar dolor secundario a comorbilidades (dolor osteomuscular mecánico, neuropatía diabética, vasculopatía periférica...)⁷⁸.

Una vez confirmada la indicación de la terapia opioide, los pacientes precisan una valoración sobre el riesgo de abuso y mal uso¹⁶. Para ello, será necesaria la revisión de la historia clínica, una extensa anamnesis y el buen juicio e intuición médica, además de las herramientas de despistaje⁷⁹. La intención no es privar a los pacientes de alto riesgo del uso de opioides, sino optimizar su seguimiento y manejo¹⁶. En la [tabla 1](#) se recogen los factores de riesgo descritos en la bibliografía.

Existen numerosas *herramientas de despistaje de riesgo de mal uso de opioides* validadas para dolor crónico no oncológico. Lo ideal para nuestros pacientes es que sean

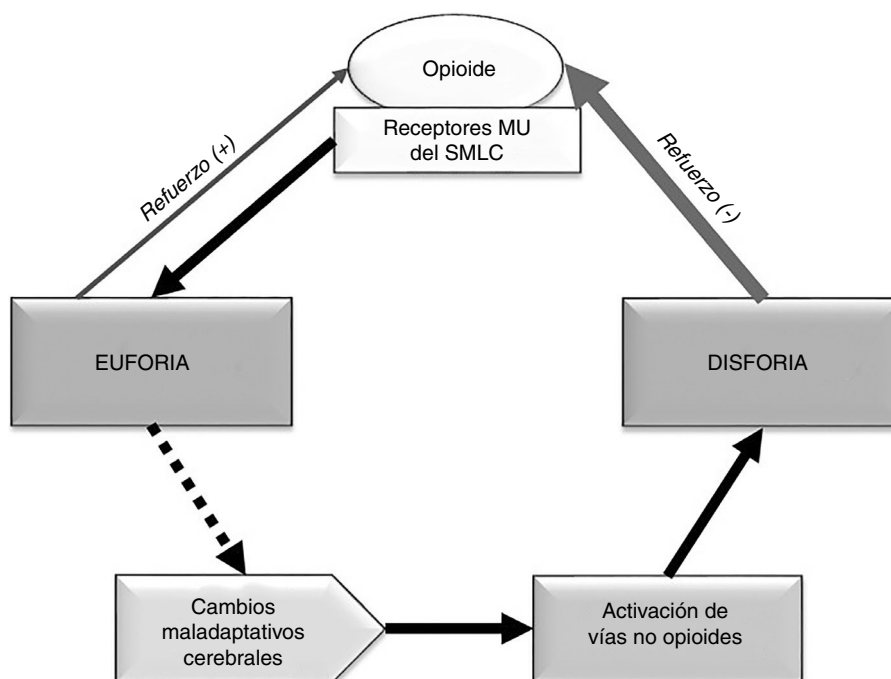


Figura 2 Esquema de los cambios maladaptativos cerebrales.

Tabla 1 Factores de riesgo relacionados con la compensación química y la adicción a opioides^{17,22,25-27,79,80}

- CAGE +
- Historia personal y familiar de consumo de drogas
- Alcoholismo y tabaquismo
- Edad joven
- Peores puntuaciones en escala ESAS (mayor expresión de síntomas)
- Mejor estado funcional
- Mayor dosis equivalente de morfina (DEM) diaria
- Comorbilidad psiquiátrica o psicológica (depresión y ansiedad)
- Antecedentes de abuso sexual

escalas breves y fáciles de administrar. Las más usadas en el ámbito de los cuidados paliativos son CAGE/CAGE-AID, SOAPP/SOAPP-SF y ORT, sin que ninguna de ellas pueda recomendarse como *gold standard*^{20,29}. Según nuestro conocimiento, solo la escala CAGE está validada en español⁸¹.

CAGE

El cuestionario CAGE (acrónimo de *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*) se creó para detectar problemas relacionados con el alcohol. Sin una herramienta específica, el alcoholismo es frecuentemente infradiagnosticado^{36,82}. El CAGE-AID (*Adapted to Include Drugs*) (tabla 2) se ha desarrollado para incluir otras drogas además del alcohol⁸³. Se considera positivo cuando al menos 2 respuestas son afirmativas (consumo de riesgo), con una S > 90% y una E > 95% para detectar alcoholismo⁸⁴. Los estudios muestran una amplia variabilidad en la prevalencia de CAGE + en pacientes con cáncer, desde un 4% hasta un 64%^{85,86}. Estas diferencias pueden ser debidas a la heterogeneidad en cuanto al tipo de tumor, el estadio tumoral y los factores demográficos²⁹.

El alcoholismo está estrechamente vinculado a la adicción a otras sustancias, incluyendo el tabaco, fármacos (benzodiazepinas, opioides, estimulantes) y drogas ilícitas⁸⁷, por lo que se ha utilizado para valorar el riesgo de compensación química en pacientes con cáncer avanzado. El estudio realizado por Kwon et al.²⁶, con 432 pacientes con cáncer avanzado, señaló que casi uno de cada 5 pacientes eran compensadores químicos, con una relación estadísticamente significativa con CAGE +, edad joven, peor puntuación en dolor y bienestar en la escala ESAS y mejor situación funcional. En otro estudio del mismo equipo⁸⁸ con pacientes

Tabla 2 Cuestionario CAGE-AID⁸¹

- ¿Ha pensado alguna vez en reducir o dejar el alcohol o las drogas?
- ¿Le ha molestado alguna vez que alguien le criticara por su forma de beber o de consumir drogas?
- ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su manera de beber alcohol o de consumir drogas?
- ¿Alguna vez ha tenido que beber o consumir drogas a primera hora de la mañana para calmar los nervios o mejorar las molestias de la resaca?

con cáncer de cabeza y cuello, se relaciona el CAGE + con el mantenimiento del tratamiento opioide 3 meses después de finalizar la radioterapia. En el estudio de Reddy et al.⁸⁹, el CAGE + estaba relacionado con mal uso de opioides, antecedentes de abuso de drogas, tabaquismo, expresión de síntomas aumentada y dosis elevadas de morfina (o equivalente). En el estudio de Parsons, el CAGE + se relacionaba también con el sexo masculino⁹⁰.

SOAPP

El cuestionario SOAPP (*Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain*) está destinado a diagnosticar conductas aberrantes relacionadas con opioides. Consta de 14 preguntas, con una puntuación entre 0 (nunca) y 4 (muy frecuentemente)²⁹. Existe una forma abreviada de 5 preguntas (SOAPP-SF) que se ha usado en pacientes con cáncer, en la que una puntuación > 4 puntos se considera positivo, es decir, alto riesgo de mal uso de opioides (S: 86%, E: 67%)¹⁷.

Encontramos 2 estudios realizados en consultas de cuidados paliativos que utilizaron el SOAPP-SF: En el estudio de Koyyalagunta¹⁷ el 29% de 522 pacientes oncológicos tuvieron un resultado positivo. Estos pacientes tenían mayor intensidad de dolor, tomaban una mayor dosis equivalente de morfina diaria, eran más jóvenes y tenían una mayor puntuación de síntomas en la escala ESAS. Childers²⁷ realizó el estudio en una consulta de paliativos, con pacientes con diferentes enfermedades, en el que el 46% de 57 pacientes fueron de alto riesgo según el cuestionario SOAPP-SF, relacionado con la edad joven.

ORT

La herramienta ORT (*Opioid Risk Tool*) es un cuestionario breve de 5 preguntas, con respuesta sí/no, creado para predecir conductas aberrantes en los pacientes en tratamiento opioide. Divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo basados en varios factores de riesgo: la edad (mayor riesgo entre 16 y 45 años), la historia personal y familiar de abuso de sustancias, comorbilidad psicológica y antecedentes de abuso sexual⁹¹. Estudios publicados recientemente por equipos de cuidados paliativos, en pacientes en su mayoría oncológicos, señalan una frecuencia de alto riesgo entre el 21 y el 25%^{18,22}. La herramienta ha demostrado también que los pacientes de alto riesgo presentan más conductas aberrantes, y de forma más precoz⁹¹.

Manejo y seguimiento

Las «precauciones universales» recomendadas en las guías americanas de dolor crónico⁹² incluyen el uso rutinario de las herramientas de despistaje de riesgo ya comentadas y la entrega de material informativo a todos los pacientes que van a iniciar tratamiento opioide. Esta información incluye efectos secundarios y riesgo de sobredosis, la importancia de la adherencia terapéutica e información sobre los riesgos del mal uso y abuso de opioides, riesgos de compartir medicación opioide, recomendaciones sobre la forma segura tanto de guardar los opioides en el domicilio como de deshacerse de los no usados y responsabilidades del clínico y el paciente

en cuanto al manejo del dolor y los opioides. Según los datos del estudio de Reddy⁸⁹ realizado en una consulta de cuidados paliativos, el 19% de los pacientes tenía su medicación opioide en un sitio a la vista en su domicilio, el 46% de los pacientes guardaba medicación opioide remanente y el 75% no sabía cómo deshacerse de ella. El 40% no era consciente de que el uso de opioides por otra persona podía llegar a tener consecuencias fatales. El mismo equipo realizó otro estudio tras la implementación de un programa educativo⁹³ en el que se evidencia la mejoría de los resultados tras la entrega de información por escrito.

Una vez que se ha iniciado la terapia opioide es imprescindible hacer un *seguimiento continuado en todos los pacientes*. Según el riesgo de mal uso detectado, este seguimiento será más o menos estrecho^{16,94}. En los pacientes en los que se ha detectado un alto riesgo de mal uso de opioides, se recomienda aumentar la frecuencia de las visitas y llamadas telefónicas, así como la elaboración por parte del paciente de un diario de medicación opioide y su revisión en cada visita^{95,96}.

Es importante recordar que todos los pacientes bajo tratamiento opioide pueden llegar a desarrollar compensación química e incluso adicción, por lo que el clínico debe estar familiarizado con las conductas aberrantes. Las conductas aberrantes no son un diagnóstico en sí, sino que nos harán sospechar un mal uso de los opioides: desde la compensación química hasta la adicción, o el negocio con opioides. Pasar por alto el mal uso de los opioides implica perpetuar el sufrimiento del paciente, complica el manejo del dolor y otros síntomas, aumenta el riesgo de efectos secundarios y agrava la tensión en la relación del paciente y sus cuidadores⁹⁷. Recogemos en una sola lista (tabla 3) el resumen de las conductas aberrantes publicadas por diferentes autores. Por otro lado, cabe recordar que existen otras causas que pueden originar conductas aberrantes sin estar relacionadas con los mecanismos de la adicción^{35,100,101} como la pseudoadicción, la dependencia física, la tolerancia, la hiperalgesia (comentadas anteriormente), los errores de compresión en la posología...

Los pacientes que presenten conductas aberrantes con sospecha de compensación química o adicción precisarán un *manejo específico*. No hay guías concretas para la prescripción segura de opioides en oncología y cuidados paliativos, sino que muchas de las recomendaciones propuestas se adaptan de las guías sobre dolor no oncológico^{49,102}. González et al.²⁴ resumieron en su artículo las estrategias terapéuticas propuestas por varios autores^{15,103-105} para estos pacientes.

Como resalta Calvo Espinós³⁰, el abordaje integral y multidisciplinar¹⁰⁶ es especialmente relevante en los pacientes que presentan compensación química: valorar la dimensión emocional, espiritual y social (origen del estrés en estos pacientes) y facilitarles otras estrategias de afrontamiento diferentes al uso de opioides. Se recomienda contemplar tanto el uso de medidas no farmacológicas para tratar el dolor (psicoterapia y *counselling*, técnicas de relajación y meditación...) como el empleo de analgésicos no opioides, coadyuvantes y técnicas intervencionistas. Dado que los pacientes que presentan compensación química tienden a la sobreexpresión de los síntomas¹⁷ y a la somatización³⁷, es necesario prestar atención a la situación funcional¹⁹ y a la actividad psicosocial para valorar el

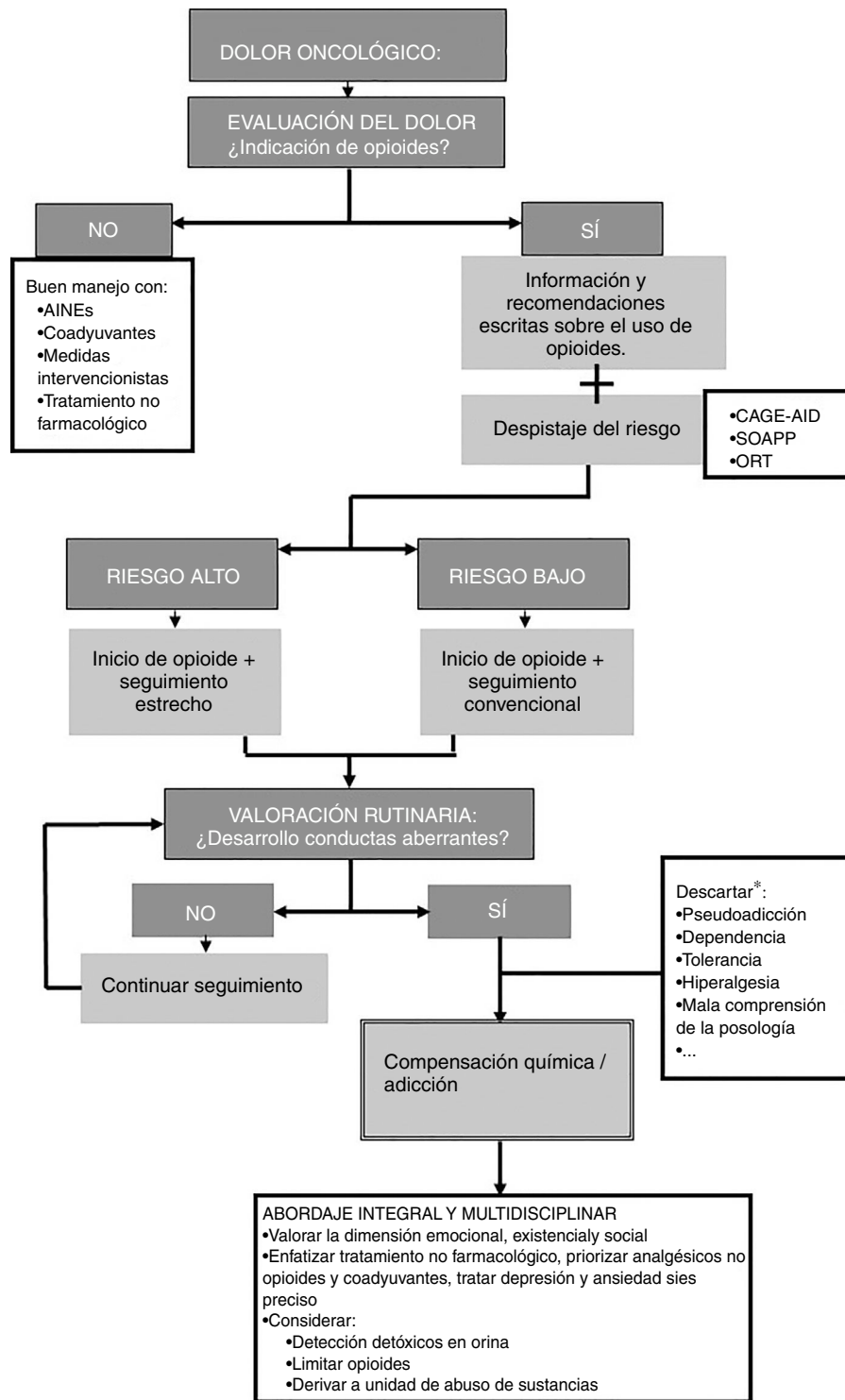
Tabla 3 Conductas aberrantes relacionadas con la compensación química y la adicción a opioides^{15,16,35,80,98,99}

- Uso del opioide para tratar otros síntomas (ansiedad, insomnio, angustia...)
- Uso del opioide para inducirse somnolencia o euforia
- Escaladas de dosis no autorizadas y mala adherencia a pesar de indicaciones
- Resistencia a la rotación de opioides
- Solicitud de fármacos opioides concretos
- Solicitud de renovación de las recetas antes del tiempo previsto
- Empleo abusivo de opioides según la opinión de los cuidadores
- Preocupación de los familiares ante las conductas
- Deterioro funcional en el ámbito laboral, familiar o social que parece relacionado con el uso del fármaco
- Uso concomitante de fármacos no prescritos o de drogas ilícitas
- Obtención del opioide con recetas de diferentes fuentes médicas
- Acaparamiento de cantidades excesivas del fármaco opioide durante periodos de ausencia de síntomas
- Episodio de sobredosis opioide
- Falta de adherencia al seguimiento clínico (no acudir a citas médicas, acudir fuera de cita...)
- Solicitud de nueva medicación refiriendo pérdida o robo
- Quejas agresivas ante la negativa de nueva prescripción
- Obtención de prescripción del fármaco de fuente no médica
- Falsificación de recetas
- Robo o utilización del fármaco de otro paciente
- Inyección de fórmulas orales
- Venta del opioide prescrito

control analgésico, y no solo al nivel de dolor expresado por el paciente²⁰.

En los casos más graves en los que exista adicción será necesario confrontar abiertamente el problema con el paciente sin dejar de lado el abordaje desde la empatía y el no juicio, poner límites a la prescripción de opioides²⁸, evitar dentro de lo posible los de acción corta¹⁰⁷ y los fentanilos ultrarrápidos^{15,21,35} así como contemplar la intervención de un equipo especialista en abuso de sustancias^{20,107,108}.

Las guías americanas recomiendan la detección de tóxicos en orina rutinaria en pacientes con dolor crónico tratados con opioides⁴⁹. Aporta información objetiva sobre la adherencia terapéutica y posible abuso de otras sustancias: un resultado negativo para opioides indica que el paciente no está cumpliendo el tratamiento (y puede estar vendiéndolo o dándolo a otros); la presencia de otras drogas ilícitas o benzodiazepinas no prescritas implica un potencial peligro para el paciente²⁰. No es una práctica habitual en cuidados paliativos y hay pocos trabajos realizados sobre la detección de tóxicos en orina en nuestro ámbito. Sin embargo, los estudios publicados muestran un llamativo porcentaje de resultados anormales: en el estudio de Rahuenzahn¹⁰⁹ el 73% de 80 pacientes tuvieron un resultado alterado (el 36% con resultado negativo y el 59% con resultados positivos para sustancias no prescritas); en el estudio de Arthur²⁸ el resultado fue anormal



*Estos fenómenos pueden coexistir entre ellos, con la compensación química o la adicción.

Figura 3 Resumen de las medidas diagnóstico-terapéuticas recomendadas.

en el 53% de 61 pacientes (el 27% resultado negativo, el 25% positivo para fármacos no prescritos y el 48% positivo para drogas ilícitas); Childers²⁷ reporta un 56% de resultados anormales. Varios autores señalan que debería

realizarse en pacientes con cáncer avanzado y sospecha de mal uso de opioides, aunque su indicación, coste-efectividad e interpretación son problemas que precisan más estudios^{28,29}.

Finalmente, no debemos olvidar que el registro en la historia clínica de todo el proceso (riesgo inicial, seguimiento, evidencia de conductas aberrantes y plan terapéutico) es fundamental y, en ocasiones, se pasa por alto²⁶.

A continuación proponemos un algoritmo que resume las medidas diagnóstico-terapéuticas recomendadas (fig. 3).

Conclusiones

Los equipos de cuidados paliativos atendemos cada vez a un mayor número de pacientes ambulatorios, con un pronóstico de vida más largo y un mayor tiempo de exposición a opiáceos. Todos los pacientes bajo tratamiento opioide tienen un riesgo potencial de presentar compensación química y desarrollo de adicción. Existen varias herramientas de despistaje, de aplicación simple, útiles para detectar el riesgo potencial de mal uso de opioides en nuestros pacientes. Se recomienda que aquellos que presenten mayor riesgo reciban un seguimiento más estrecho, pero que el despistaje de conductas aberrantes sea rutinario en todos los pacientes bajo tratamiento opioide en nuestra práctica diaria.

La compensación química y la adicción en pacientes con enfermedades avanzadas son un problema complejo, con connotaciones éticas, que precisa la derivación precoz a un equipo de cuidados paliativos. El abordaje integral y multidisciplinar, valorando las múltiples dimensiones de la persona, es aún más relevante en estos pacientes.

Hay escasos datos procedentes de España y del resto de Europa sobre la frecuencia de la compensación química y la adicción a opioides en el contexto de los cuidados paliativos, por lo que es necesario realizar estudios para valorar la relevancia del problema en nuestro entorno y mejorar su manejo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18:1437-49.
2. Breivik H, Collet B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
3. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States: Results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010;11:1230-9.
4. McGuire DB. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7:312-9.
5. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:1640-6.
6. World Health Organization. Achieving balance in national opioids control policy. Guidelines for assessment [consultado Ago 2017]. Disponible en: <http://www.whocancerpain.wisc.edu/engpublishers/Spanish.html>
7. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68.
8. Atluri S, Akbik H, Sudarshan G. Prevention of opioid abuse in chronic non-cancer pain: An algorithmic, evidence based approach. *Pain Physician*. 2012;15 3 Suppl:ES177-89.
9. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2006;9:1-39.
10. Sullivan MD, von Korff M, Banta-Green C, Merrill JO, Saunders K. Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2010;149:345-53.
11. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Castañón E, Ramchandani-Vaswani A, Sánchez-Bayona R, Custodio A, et al. Chronic opioid therapy in long-term cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-016-1529-6>.
12. Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: A ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician*. 2008;11 2 Suppl:S63-88.
13. International Narcotics Control Board. World Health Organization population data. Wisconsin: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center; 2015.
14. García del Pozo J, Carvajal A, Viloria JM, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:411-5.
15. Álvarez-Jiménez P, Quiñones-Pérez A, Núñez-Olarte JM. Conductas aberrantes asociadas al empleo de fentanilos rápidos en pacientes oncológicos terminales: A propósito de un caso. *Med Paliat*. 2013;20:26-31.
16. Anghelescu DL, Ehrentauf JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: Risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:1023-31.
17. Koyyalagunta D, Bruera E, Aigner C, Nusrat H, Driver L, Novy D. Risk stratification of opioid misuse among patients with cancer pain using the SOAPP-SF. *Pain Medicine*. 2013;14:667-75.
18. Ma JD, Horton JM, Hwang M, Atayee RS, Roeland EJ. A single-center, retrospective analysis evaluating the utilization of the Opioid Risk Tool in opioid-treated cancer patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28:4-9.
19. Kwon JH, Tanco K, Hui D, Reddy A, Bruera E. Chemical coping versus pseudoaddiction in patients with cancer pain. *Palliat Support Care*. 2014;12:413-7.
20. Del Fabbro E. Assessment and management of chemical coping in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:1734-8.
21. Granata R, Bossi P, Bertulli R, Saita L. Rapid-onset opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: Two cases of drug abuse. *Pain Med*. 2014;15:758-61.
22. Barclay JS, Owens JE, Blackhall LJ. Screening for substance abuse risk in cancer patients using the Opioid Risk Tool and urine drug screen. *Support Care Cancer*. 2014;22:1883-8.
23. Krashin D, Murinova N, Jumelle P, Ballantyne J. Opioid risk assessment in palliative medicine. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:1023-33.
24. González-Gragera MB, Santamaría-Semís J, Rodríguez-Jiménez R, Iglesias-González M, Julià i Torras J. Adicción frente a seudoadicción. *Med Paliat*. 2015;22 Supl.1:S20-6.
25. Kwon JH, Hui D, Bruera E. A pilot study to define chemical coping in cancer patients using the Delphi Method. *J Palliat Med*. 2015;18:703-6.
26. Kwon JH, Tanco K, Park JC, Wong A, Seo L, Liu D. Frequency predictors, and medical record documentation of chemical coping among advanced cancer patients. *Oncologist*. 2015;20:692-7.
27. Childers JW, King LA, Arnold RM. Chronic pain and risk factors for opioid misuse in a palliative care clinic. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015;32:654-9.

28. Arthur JA, Haider A, Edwards T, Waletich-Flemming J, Reddy S, Bruera E, et al. Aberrant opioid use and urine drug testing in outpatient palliative care. *J Palliat Med.* 2016;19:778–82.
29. Carmichael AN, Morgan L, Del Fabbro E. Identifying and assessing the risk of opioid abuse in patients with cancer: An integrative review. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:71–9.
30. Calvo-Espinós C, Ruiz de Gaona-Lana E. «Chemical coping» o la compensación con sustancias químicas: ¿Tenemos claro lo que tenemos que hacer? *Med Palliat.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2016.02.007>.
31. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 2. *Eur J Palliat Care.* 2010;17:22–32.
32. Hui D, Kim SH, Roquemore J, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Impact of timing and setting of palliative care referral on quality of end-of-life care in cancer patients. *Cancer.* 2014;120:1743–9.
33. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:159–71.
34. Passik SD, Narayana A, Yang R. Aberrant drug-related behavior observed during a 12-week open-label extension period of a study involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet or traditional short-acting opioid for breakthrough pain. *Pain Med.* 2014;15:1365–72.
35. Passik SD, Messina J, Golsorkhi A, Xie F. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41:116–25.
36. Bruera E, Moyano J, Seifert L, Fainsinger RL, Hanson J, Suarez-Almazor M. The frequency of alcoholism among patients with pain due to terminal cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:599–603.
37. Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J.* 2013;19:379–89.
38. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(6–7):377–93.
39. Savage SR, Joranson DE, Covington EC, Schnoll SH, Heit HA, Gilson AM. Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:655–67.
40. American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, American Society of Addiction Medicine. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. *WMJ.* 2001;100:28–9.
41. Kreek MJ. Drug addictions: Molecular and cellular endpoints. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;937:27–49.
42. Ballantyne JC. Opioid analgesia: Perspectives on right use and utility. *Pain Physician.* 2007;10:479–91.
43. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment for chronic pain. *Pain.* 2007;129:235–55.
44. Starr TD, Rogak LJ, Passik SD. Substance abuse in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:268–75.
45. Kirsh KL, Jass C, Bennett DS, Hagen JE, Passik SD. Initial development of a survey tool to detect issues of chemical coping in chronic pain patients. *Palliat Support Care.* 2007;5:219–26.
46. Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction: An iatrogenic syndrome. *Pain.* 1989;36:363–6.
47. Greene MS, Chambers RA. Pseudoaddiction: fact or fiction? An investigation of the medical literature. *Curr Addict Rep.* 2015;2:310–7.
48. Yi P, Pryzbylowski P. Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med.* 2015;16 Suppl 1:S32–6.
49. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA.* 2016;315:1624–45.
50. Manchikanti L, Helm S, Felows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid Epidemic in the United States. *Pain Physician.* 2012;15:ES9–38.
51. Pain & Policy Studies Group. Global, Regional and National opioid consumption statistics [consultado Ago 2017]. Disponible en: <https://ppsg.medicine.wisc.edu/>
52. Celaya-Lecea C, Malón-Musgo MM. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *BIT Navarra.* 2014;22:1–15.
53. Madridejos R, Diego L. ¿Están cambiando las pautas de utilización de los analgésicos opioides? *BIT Catalunya.* 2015;26:36–43.
54. Torres LM, Collado F, Calderón E, Martínez J, Neira F, Ortega J. América contra los opioides. ¿Y nosotros qué? *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:77–8.
55. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. *Eur J Pain.* 2007;11:490–518.
56. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2-guidance. *Pain Physician.* 2012;15 3 Suppl:S67–116.
57. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med.* 1980;30:123.
58. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:623–37.
59. Hyman SE. Addiction: A disease of learning and memory. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1414–22.
60. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science.* 1997;278:52–8.
61. Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, et al. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;27:739–49.
62. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:483–94.
63. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:97–129.
64. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1403–13.
65. Carlezon WA, Thomas M. Biological substrates of reward and aversion: A nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:122–32.
66. Kircher S, Zacny J, Apfelbaum SM, Passik S, Kirsch K, Burbage M, et al. Understanding and treating opioid addiction in a patient with cancer pain. *J Pain.* 12(10):1025–1031.
67. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975–86.
68. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:217–38.
69. Evans CJ, Cahill CM. Neurobiology of opioid dependence in creating addiction vulnerability. *F1000Res.* 2016;19:5, doi: 10.12688/f1000research.8369.1.
70. Valverde O, Maldonado R. Neurobiología de la adicción a opiáceos. *Adicciones.* 2005;17:41–56.
71. Sinha R, Talih M, Malison R, Cooney N, Anderson GM, Kreek MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;170:62–72.
72. Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res.* 2009;1293:61–75.
73. Koob GF, Kreek MJ. Stress dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1149–59.
74. Butelman ER, Yuferov V, Kreek MJ. κ -opioid receptor/dynorphin system: Genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends Neurosci.* 2012;35:587–96.

75. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2002;78: 637–47.
76. McClung CA, Nestler EJ. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat Neurosci.* 2003;6:1208–15.
77. Swarm R, Abernethy AP, Angheluescu DL, Benedetti C, Blinderman CD, Boston B, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:1046–86.
78. Vidal M, Reddy SK. Causes and mechanisms of pain in palliative care patients. En: Bruera E, Higginson I, von Gunter CF, Morita T, editores. *Textbook of palliative medicine.* 2.^a ed. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group; 2015. p. 381–94.
79. Turk DC, Swanson KS, Gatchel RJ. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: A systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain.* 2008;24:497–508.
80. Pergolizzi JV, Gharibo C, Passik SD, Labhsetwar S, Taylor R Jr, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res.* 2012;72:443–51.
81. Rodríguez-Martos A, Navarro R, Vecino C, Pérez R. Validación de los cuestionarios KFA (CBA) y CAGE para diagnóstico del alcoholismo. *Drogalcohol.* 1986;11:132–9.
82. Dev R, Parsons HA, Palla S, Palmer JL, Del Fabbro E, Bruera E. Undocumented alcoholism and its correlation with tobacco and illegal drug use in advanced cancer patients. *Cancer.* 2011;117:4551–6.
83. Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: Criterion validity in a primary care practice. *Wis Med J.* 1995;94:135–40.
84. Dhalla S, Kopec JA. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: A review of reliability and validity studies. *Clin Invest Med.* 2007;30:33–41.
85. Mercadante S, Porzio G, Caruselli A, Aielli F, Adile C, Girelli N, et al. The frequency of alcoholism in patients with advanced cancer admitted to an acute palliative care unit and a home care program. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49:254–7.
86. Martin MJ, Heymann M, Neumann T, Schmidt L, Soost F, Mazurek B, et al. Preoperative evaluation of chronic alcoholics assessed for surgery of the upper digestive tract. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26:836–40.
87. McCabe SE, West BT, Morales M, Cranford JA, Boyd CJ. Does early onset of non-medical use of prescription drugs predict subsequent prescription drug abuse and dependence? Results from a national study. *Addiction.* 2007;102:1920–30.
88. Kwon JH, Hui D, Chisholm G, Bruera E. Predictors of long-term opioid treatment among patients who receive chemoradiation for head and neck cancer. *Oncologist.* 2013;18:768–74.
89. Reddy A, de la Cruz M, Rodríguez EM, Thames J, Wu J, Chisholm G, et al. Patterns of storage, use, and disposal of opioids among cancer patients. *Oncologist.* 2014;19:780–5.
90. Parsons HA, Delgado-Guay MO, El Osta B, Chacko R, Poulter V, Palmer JL, et al. Alcoholism screening in patients with advanced cancer: Impact on symptom burden and opioid use. *J Palliat Med.* 2008;11:964–8.
91. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* 2005;6:432–42.
92. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: A rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2005;6:107–12.
93. De la Cruz M, Reddy A, Balankari V, Epner M, Frisbee-Hume S, Wu J, et al. The impact of an educational program on patient practices for safe use storage, and disposal of opioids at a comprehensive cancer center. *Oncologist.* 2016 Oct 14, pii: Theoncologist.2016-0266.
94. Sehgal N, Manchikanti L, Smith HS. Prescription opioid abuse in chronic pain: A review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician.* 2012;15 3 Suppl:ES67–92.
95. Starrels JL, Becker WC, Alford DP, Kapoor A, Williams AR, Turner BJ. Systematic review: Treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Ann Intern Med.* 2010;152:712–20.
96. Webster LR, Fine PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain.* 2010;11:602–11.
97. Passik SD, Theobald DE. Managing addiction in advanced cancer patients: Why bother? *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:229–34.
98. Passik SD. Issues in long-term opioid therapy: Unmet needs, risks, and solutions. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:593–601.
99. Wu SM, Compton P, Bolus R, Schieffer B, Pham Q, Baria A, et al. The addiction behaviors checklist: Validation of a new clinician-based measure of inappropriate opioid use in chronic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32:342–51.
100. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: Safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e593–9.
101. Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings. *Clin J Pain.* 2002;18 4 Suppl:S28–38.
102. Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain: What are the key messages for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(7–8):469–77.
103. Gourlay DL, Heit HA. Pain and addiction: Managing risk through comprehensive care. *J Addict Dis.* 2008;27:23–30.
104. Koyyalagunta D, Burton A, Toro MP, Driver L, Novy DM. Opioid abuse in cancer pain: Report of two cases and presentation of an algorithm of multidisciplinary care. *Pain Physician.* 2011;14:E361–71.
105. Modesto-Lowe V, Girard K, Chaplin M. Cancer pain in the opioid-addicted patient: Can we treat it right? *J Opioid Manag.* 2012;8:167–75.
106. Delgado-Guay MO, Bruera E. Multidimensional patient assessment. En: Bruera E, Higginson I, von Gunter CF, Morita T, editores. *Textbook of palliative medicine.* 2.^a ed. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group; 2015. p. 323–40.
107. Kirsh KL, Passik SD. Palliative care of the terminally ill drug addict. *Cancer Invest.* 2006;24:425–31.
108. Savage SR, Kirsh KL, Passik SD. Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract.* 2008;4:4–25.
109. Rauenzahn S, Del Fabbro E, Cassel J. A retrospective review of urine drug screen (UDS) findings in an outpatient palliative care clinic (S781). *J Pain Symptom Manage.* 2015;49:449–50.