TESIS DOCTORAL

Evaluación del uso problemático de fármacos opioides y sus factores de riesgo en pacientes con dolor crónico

Autora: Ainhoa Coloma Carmona

Director: Dr. José Luis Carballo Crespo

Codirector: Dr. Jesús Rodríguez Marín

Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Deporte y Salud

Elche, 2019

De acuerdo con la normativa vigente (Acuerdo de Normativa de Estudios de Doctorado de la Universidad Miguel Hernández de Elche con fecha 29 de mayo de 2018 por la que se regula el Real Decreto 99/2011), esta Tesis Doctoral se presenta por compendio de publicaciones. Los artículos científicos incluidos en el cuerpo de la presente Tesis son los siguientes:

1. Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., & Pérez-Carbonell, A. (2017). Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género. *Revista Clínica Española, 217*(6), 315–319. doi: 10.1016/j.rceng.2017.03.005

2. Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., Pérez-Carbonell, A., & Alonso-Garrido, C. (2018). Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, *68*(6), 199–204. doi: 10.1016/j.erap.2018.10.002

3. Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., & van-der Hofstadt, C. J. (2019). The Adjective Rating Scale for Withdrawal: validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse. *European Journal of Pain*, *23*(2), 307-315. doi: 10.1002/ejp.1305

4. Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., & Pérez-Carbonell, A. (2019). Withdrawal symptoms predict prescription opioid dependence in chronic pain patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *195*, 27–32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013

D. José Luis Carballo Crespo, Profesor Titular del Departamento de Psicología de la Salud de la Universidad Miguel Hernández de Elche, y **D. Jesús Rodríguez Marín,** Catedrático Emérito de la Universidad Miguel Hernández de Elche

CERTIFICAN

Que la presente tesis doctoral, titulada "Evaluación del uso problemático de fármacos opioides y sus factores de riesgo en pacientes con dolor crónico" ha sido realizada, bajo nuestra dirección, por **Dña. Ainhoa Coloma Carmona** y, a nuestro juicio, reúne las condiciones para ser defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Elche, 9 de mayo de 2019

Fdo. Dr. José Luis Carballo Crespo
Director de la Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Jesús Rodríguez Marín
Codirector de la Tesis Doctoral

D. José Pedro Espada Sánchez, Coordinador del Programa de Doctorado en Deporte y Salud

AUTORIZA

El depósito y la defensa ante el tribunal correspondiente de la tesis doctoral "Evaluación del uso problemático de fármacos opioides y sus factores de riesgo en pacientes con dolor crónico" realizada por **Dña. Ainhoa Coloma Carmona,** bajo la dirección del **Dr. José Luis Carballo** y la codirección del **Dr. Jesús Rodríguez Marín**, para optar al grado de Doctor.

Elche, 9 de mayo de 2019

Fdo. Dr. José Pedro Espada Sánchez

Coordinador del Programa de Doctorado en Deporte y Salud

Los diferentes estudios que conforman esta Tesis Doctoral se han realizado en el marco de un proyecto de investigación que fue financiado en la convocatoria de "Ayudas para la realización de trabajos de investigación para la mejora de la atención del paciente crónico complejo y del paciente susceptible de cuidados paliativos (2013)" de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana (ref. PCC-18/13).

A mis padres y a Verdi

Agradecimientos

A mi director de Tesis, el Dr. José Luis Carballo, por darme la oportunidad de trabajar y aprender de él. Gracias por todas las horas que has invertido en enseñarme a ser una buena investigadora. Por responder siempre a mis dudas, con oportunidades y enseñanzas que han hecho de mí una mejor profesional y persona. Y por inculcarme con tu ejemplo que la única forma de progresar es a través del esfuerzo continuo y el trabajo riguroso. Aprender de un gran docente e investigador como tú es un privilegio que estoy muy agradecida de poder tener. Gracias también por todos estos años en los que has gestionado con *infinita* paciencia (y alguna regañina) mis, a veces inoportunas, inquietudes y cabezonerías. Y también por exigirme y cuidarme a partes iguales, esto último muchas más veces de las que probablemente sé. Pese a que el camino no ha sido fácil, siempre has estado ahí. Por todo ello, gracias.

Al Dr. Jesús Rodríguez Marín, codirector de esta Tesis, por todo el apoyo y la confianza que ha depositado en mí. Por las palabras de aliento cuando me desanimaba y por recordarme que conseguir lo que uno quiere, a veces, lleva su tiempo. Gracias también por darme la oportunidad de participar en algunos de tus proyectos, todos ellos tan enriquecedores, y por tu apoyo en el ámbito académico. Tengo mucha suerte de que hayas compartido conmigo tus reflexiones y conocimientos sobre la Psicología, una profesión de la que tanto sabes y a la que tanto has aportado.

A la Dra. Ana Pérez Carbonell, jefa del servicio de Anestesiología y Reanimación del HGUE, porque su inestimable ayuda ha sido fundamental para que este proyecto pudiera iniciarse. Gracias por estar siempre dispuesta a colaborar con nosotros. Por supuesto, no puedo dejar de agradecer a todo el equipo de profesionales que conforma esta Unidad. A los que nos abrieron las puertas hace ya cinco años y a los que nos las han mantenido abiertas (Dr. José Manuel Ramón, Dr. Manuel Gutiérrez, Dr. Carlos Alonso, Dr. Carlos Picó y Dr. José F. Román). Por valorar nuestro trabajo y por ayudarnos a que lo pudiéramos realizar tal y como necesitábamos. Gracias también a Tere y a Mª Carmen, por su paciencia, buen hacer y por haberme ayudado tanto en la recogida de datos. Nos habéis hecho sentir siempre parte de vuestro equipo.

A todas las personas que han colaborado en la UCAB y han ayudado directa e indirectamente a que esta Tesis sea posible. Al Dr. Carlos van-der Hofstadt, por tutorizar mis primeras prácticas en el hospital y hacerme partícipe de la importante labor que realiza junto a otros profesionales en el grupo de Psicología y Dolor de la Sociedad Española de Dolor. A Sara, Ana y Verónica, por ayudar en la recogida de datos. También a Clara, por tu entusiasmo, las ganas de aprender y por tu compromiso con la UCAB. En muy poco tiempo has demostrado tu valía y tu capacidad para ser una excelente investigadora.

Gracias a quienes han compartido conmigo los años de Licenciatura y todo lo que ha venido después. A Roberto, por impulsar y animarme a realizar el cambio que ha hecho posible que hoy esté donde esté. Tenías razón. También a Maca, por acogerme el primer año de universidad y aguantar mis radicales puntos de vista. Gracias por haber seguido de cerca mi evolución en la universidad y por compartir conmigo tu perspectiva de la vida, diferente pero siempre interesante.

También a mis compañeros del programa de doctorado y, en especial a la ya casi doctora María Rivera. Por las comidas eternas en la cafetería compartiendo alegrías, agobios y técnicas para el manejo del estrés. Gracias por tu optimismo y por estar siempre dispuesta a echar una mano a todo aquel que lo necesite.

Gracias a mis amigos, por entender mis ausencias y por ayudarme a desconectar de la Tesis. A Marina, Elisabet, Coral y Bárbara, por tantísimos años de amistad y por estar siempre cerca, aunque la vida nos haya puesto a cada una en una parte del mundo. Gracias por quererme con mis más y mis menos y por haber celebrado conmigo todas y cada una de las cosas que he ido consiguiendo. Os quiero.

A mi familia. A mis hermanos, mis tíos, primos, sobrinos, pero sobre todo a mis padres, por su apoyo incondicional. Gracias papá, por tu generosidad y por ser mi ejemplo de trabajo duro y tenacidad. Gracias mamá, por cuidarme y por haber hecho tanto esfuerzo para que pudiera ser y conseguir todo lo que yo quisiera. Gracias a los dos por apoyarme y entenderme siempre, pese a tantas horas fuera de casa dándole a la tesis y el resto de trabajos “el último empujón”. Estamos aquí, los tres, y eso es por lo que más agradecida me siento. Os quiero.

Por último, quisiera dar las gracias a todos los pacientes que han participado en esta investigación, por compartir pacientemente tanta información conmigo.

Índice de contenidos

Resumen / Abstract	**1**
Estructura de la Tesis	**5**
1. Introducción	**9**
2. Objetivos	**59**
3. Método	**63**
4. Resultados	**73**
5. Discusión	**81**
6. Conclusiones	**91**
7. Referencias	**99**
Índice completo	**143**
Anexo I	**146**
Anexo II	**187**

Resumen

El dolor crónico es un problema de salud que se estima afecta al 20% de la población adulta española. Pese a las reservas sobre su efectividad y seguridad a largo, los fármacos opioides se han convertido en el tratamiento de elección en pacientes con dolor crónico de intensidad media-alta. El crecimiento de su prescripción a nivel mundial ha sido exponencial y, aunque en España no existen datos actualizados, se estima que el empleo de opioides se ha multiplicado por 14 en las últimas dos décadas. El crecimiento del uso de este tipo de fármacos, los cuales poseen un alto poder adictivo, se ha visto asociado a un aumento de las tasas de uso problemático de estos fármacos a nivel mundial. Sin embargo, los datos de prevalencia del uso problemático de analgésicos opioides son escasos y poco concluyentes, debido, en cierta medida, a la heterogeneidad de los criterios y métodos utilizados en los estudios para la evaluación de la misma.

En España, además, este tema sigue siendo un ámbito poco estudiado de la investigación. Hasta el punto de que, a día de hoy, no existen instrumentos específicos para la evaluación del uso problemático de estos fármacos en población española y menos aún en poblaciones específicas, como pacientes con dolor crónico. Esta falta de instrumentos de evaluación también ha derivado en una escasez de estudios que analicen cuáles son los principales factores de riesgo asociados al uso problemático de fármacos opioides. Por último, ante los recientes y controvertidos cambios en los criterios diagnósticos de la nueva edición del DSM-5, faltan estudios que evalúen la idoneidad de la eliminación de criterios como el síndrome de abstinencia, para el diagnóstico del trastorno por consumo de opioides en pacientes que consumen estos fármacos bajo supervisión médica apropiada.

Por todo ello, los objetivos de la presente Tesis Doctoral son los siguientes: (a) analizar la prevalencia de consumo y uso problemático de fármacos opioides, así como la gravedad del mismo, durante el tratamiento del dolor crónico no oncológico en población española usuaria de Unidades de Tratamiento de Dolor; (b) analizar los factores de riesgo psicológicos, médicos y sociales asociados al uso problemático de estos fármacos, en pacientes de dichas Unidades; (c) adaptar, traducir y analizar las propiedades psicométricas de un instrumento para la

evaluación del síndrome de abstinencia durante el tratamiento con opioides a largo plazo, dada la importancia que este tiene en la aparición del uso problemático; y (d) evaluar la utilidad clínica de dicho instrumento para la predicción de la gravedad del trastorno por consumo de opioides (TCO) durante el tratamiento con opioides a largo plazo.

Los resultados de esta Tesis Doctoral señalan que las tasas de prevalencia de TCO en población española con dolor crónico que consume fármacos opioides a largo plazo son elevadas. En cuanto a los factores de riesgo, el uso de una mayor cantidad de medicamentos y de opioides, tener una menor edad y la presencia de mayores niveles de dolor parecen estar relacionados con el desarrollo de un TCO en tratamientos prolongados. Asimismo, los hallazgos señalan al estado de ánimo negativo como el factor de riesgo más importante en el desarrollo de un TCO durante el tratamiento a largo plazo con opioides, motivo por el cual la incorporación de la evaluación y la intervención psicológica durante el tratamiento con opioides es fundamental para la prevención del desarrollo de un TCO.

Por otro lado, aunque el síndrome de abstinencia aparece en la mayoría de pacientes cuando se saltan u olvidan la toma de una dosis del fármaco opioide, la intensidad de estos síntomas es mucho mayor en los pacientes que cumplen criterios de un TCO. De igual forma, los hallazgos de esta Tesis Doctoral cuestionan la idoneidad de la eliminación del criterio de síndrome de abstinencia en la nueva clasificación diagnóstica del TCO en DSM-5, puesto que la escalada en la intensidad del síndrome de abstinencia se ha mostrado como un importante predictor del TCO, incluso cuando el fármaco se consume bajo supervisión médica apropiada.

Finalmente, la versión adaptada al español del ARSW y validada en población con dolor crónico resulta ser un instrumento válido y fiable para la evaluación del síndrome de abstinencia durante el tratamiento con opioides. Además, los resultados señalan que el ARSW puede ser también una herramienta de gran utilidad para la detección de un posible TCO en pacientes bajo tratamiento con opioides a largo plazo, evaluando con la misma precisión tanto a hombres como mujeres.

Abstract

Chronic pain is a significant health problem, with an estimated prevalence of 20% in the Spanish adult population. Despite reservations concerning their long-term safety and efficacy, opioid drugs have become the treatment of choice for patients with chronic pain of medium-high intensity and the number of prescriptions written for opioids has exponentially increased. Although there are no updated data for Spain, it is estimated that the use of opioids has multiplied by 14 in the last two decades. This increase has been also related to an increase in the rates of misuse on these drugs. However, prevalence data on the problematic use of opioid analgesics are scarce and inconclusive, due, to some extent, to the heterogeneity of the criteria and methods used in the studies for its assessment.

Moreover, prescription opioid misuse in chronic pain population remains a little studied area of research in Spain. To date, there are no specific tools for the assessment of opioid misuse in the Spanish population and even less in specific populations, such as chronic pain patients. This lack of assessments instruments has also led to a lack of studies that analyze the main risk factors associated with the misuse of prescription opioids. In addition, the recent changes included in the DSM-5 to the diagnostic criteria for prescription opioid-use disorder (POUD) has been without controversy and there is a lack of studies that assess the suitability of the removal of criteria, such as withdrawal symptoms, for those taking opioids under appropriate medical supervision.

For all these reasons, the goals of this Doctoral Thesis were as follows: (a) to analyze the prevalence of prescription opioids use and misuse, as well as its severity, during the treatment of chronic non-cancer pain in the Spanish population attending a Pain Management Unit; (b) to analyze the psychological, medical and social risk factors associated with a prescription opioid use disorder (POUD); (c) to adapt, translate and analyze the psychometric properties of an instrument for the assessment of withdrawal symptoms during long-term opioid treatment, given the importance that this variable has in the development of POUD; and (d) to assess the ability of this tool to assess severity of POUD during long-term opioid treatment.

The findings of this Doctoral Thesis point to a high prevalence rates of POUD in Spanish population with chronic pain under long-term treatment with these analgesics. Regarding the risk factors, a greater number of medications and opioids consumed, a lower mean age and the presence of higher levels of pain intensity seem to be associated with the development of POUD in long-term treatments. Likewise, the findings point to negative mood as the most important risk factor and reveal the need of including along with the pharmacological treatment, psychological assessment and intervention in order to minimize the risk of developing POUD.

On the other hand, although the withdrawal syndrome appears in most patients when they skip or forget to take a dose of the prescription opioid, the severity of these symptoms is much greater in patients who meet POUD criteria. Likewise, the findings of this Doctoral Thesis question the suitability of the removal of the withdrawal symptoms criterion in the new DSM-5 diagnostic classification of POUD, since the escalation of withdrawal intensity has been shown as an important predictor of POUD, even when the medication is consumed under appropriate medical supervision.

Finally, the Spanish version of the ARSW has also shown to be a valid and reliable instrument for the assessment of the withdrawal symptoms in chronic pain population under opioid treatment. In addition, the results indicate that the ARSW can also be a very useful and clinically feasible tool for identifying POUD in patients under long-term treatment with opioids, achieving the same accuracy level for assessing both men and women.

Estructura de la Tesis

La presente Tesis Doctoral está compuesta por seis secciones cuyo contenido se detalla a continuación:

1. Introducción. En este primer apartado se define la línea de investigación, presentando un resumen detallado de la evidencia teórica y empírica sobre el tema de la Tesis Doctoral. Además de describir la situación actual sobre el tratamiento del dolor crónico no oncológico con fármacos opioides, se analiza en profundidad la principal consecuencia derivada de su uso a largo plazo: el uso problemático de estos fármacos. Asimismo, se presentan datos de la evaluación del uso problemático de fármacos opioides y de sus factores de riesgo en población con dolor crónico, describiendo así la relación existente entre los distintos artículos que constituyen esta Tesis Doctoral. Asimismo, se detallan las limitaciones que presenta la investigación actual sobre el tema, las cuales justifican el desarrollo de esta tesis.

2. Objetivos. En este apartado se presentan tanto el objetivo general como los objetivos específicos que se pretenden alcanzar con el desarrollo de los estudios que conforman esta Tesis Doctoral.

3. Método. Incluye un resumen global de los materiales y métodos empleados para la elaboración de esta tesis.

4. Resultados. Aquí se presenta un resumen global de los resultados de las cuatro publicaciones incluidas en la Tesis Doctoral, cuyas separatas se presentan en el Anexo I.

5. Discusión. En este apartado se incluye un resumen global de la discusión de las cuatro publicaciones que conforman esta tesis.

6. Conclusiones. En este último apartado se sintetizan las principales conclusiones que se extraen de esta Tesis Doctoral, resumiendo su aportación al conocimiento del uso problemático de fármacos opioides en pacientes con dolor crónico. Asimismo, se incluyen diferentes recomendaciones para futuras líneas de investigación.

1

Parte teórica

1 Introducción

1.1. El dolor crónico en la actualidad

1.1.1. Definición del dolor crónico

El dolor es una de las principales causas de búsqueda de atención médica (Tamburin, Paolucci, Smania, & Sandrini, 2017). Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), éste se define como una "experiencia sensorial y emocional desagradable que se relaciona con un daño del tejido real o potencial o se describe en términos de dicho daño" (Merskey et al., 1979, p.217). Cuando el dolor persiste pasado el periodo normal de curación de los tejidos (Bonica, 1953) o aparece de forma recurrente durante un periodo mayor de tres meses (Merskey & Bogduk, 1994) se denomina dolor crónico, siendo el criterio temporal el más utilizado para su definición (Steingrímsdóttir, Landmark, Macfarlane, & Nielsen, 2017).

En Europa, se estima que aproximadamente el 20% de la población adulta padece dolor crónico (Reid et al., 2011), mientras que en España se calcula que alrededor del 17% de los adultos presenta dolor recurrente durante más de tres meses, con una intensidad moderada-grave (Dueñas et al., 2015). Sin embargo, la falta de una categorización sistemática de esta patología ha dificultado el análisis de su incidencia y prevalencia en la población (Steingrímsdóttir et al., 2017).

Si bien se han propuesto modificaciones para incluir en la definición del dolor todos los aspectos que integran su experiencia (Cohen, Quintner, & van Rysewyk, 2018), la IASP afirma que la definición establecida por Merskey et al. (1979) sigue estando vigente y resalta la importancia de mejorar y actualizar las herramientas utilizadas para su evaluación (Treede, 2018). En este sentido, tal y como señalan Nicholas et al. (2019), el diagnóstico clínico del dolor crónico se ha realizado hasta la fecha a través de dos principales sistemas de clasificación diagnóstica: la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM) de la American Psychiatric Association (APA), siendo los criterios de la CIE los mayoritariamente utilizados.

Tanto los criterios de la CIE como del DSM han sido considerados insuficientes a la hora de categorizar sistemáticamente el dolor crónico y de representar todos los mecanismos que influyen en esta patología multidimensional. Por este motivo, y dada la implicación que el uso de estos sistemas tiene tanto en la comprensión como abordaje del dolor crónico, las últimas versiones de la CIE y el DSM han incorporado modificaciones en sus criterios diagnósticos (Nicholas et al., 2019).

Evolución de la clasificación diagnóstica del dolor crónico

Mientras que tradicionalmente los criterios diagnósticos de la CIE han hecho referencia a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el dolor crónico, en el DSM ha prevalecido el diagnóstico a través de la clasificación de síndromes clínicos, donde destacan los síntomas somáticos y cognitivo-afectivos (Fillingim et al., 2014).

La última versión del DSM (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) incluye el dolor crónico dentro de los denominados *trastornos por síntomas somáticos, con predominio de dolor*. Esta nueva categoría diagnóstica sustituye a los antiguos *trastorno por dolor, trastorno por somatización, trastorno somatomorfo indiferenciado* y algunos casos de *hipocondría* incluidos en la antigua versión DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002). Los trastornos somatofomorfos del DSM-IV-TR fueron ampliamente criticados por dos principales motivos: (a) la falta de definición sobre cuándo los factores

psicológicos son de suficiente importancia como para determinar su diagnóstico (Creed & Gureje, 2012; Katz, Rosenbloom, & Fashler, 2015) y (b) por equiparar de formar incorrecta los síntomas físicos sin explicación médica con los síntomas psiquiátricos (Cosci & Fava, 2016; Creed & Gureje, 2012; Stein et al., 2010). Por este motivo, los criterios diagnósticos del DSM-5 (ver Tabla 1) han eliminado el requisito de que los síntomas no estén explicados médicamente y la inclusión del malestar emocional subjetivo como criterio diagnóstico (Katz et al., 2015).

Sin embargo, dado que en la patología de dolor crónico es habitual la aparición de sintomatología emocional negativa (Dueñas, Ojeda, Salazar, Mico, & Failde, 2016; Sheng, Liu, Wang, Cui, & Zhang, 2017), estos cambios pueden favorecer la psiquiatrización y medicalización de reacciones normales en situaciones de dolor persistente (Frances, 2013; Häuser & Wolfe, 2013; Katz et al., 2015). Asimismo, la bajada de los puntos de corte establecidos para el diagnóstico favorece la inflación diagnóstica, detectándose además una tendencia al diagnóstico positivo en mujeres, en comparación con los anteriores criterios del DSM-IV-TR (Voigt et al., 2012). Por todo ello y dada la falta de evidencia científica que respalde la inclusión de determinados cambios, se ha propuesto la utilización del diagnóstico de trastorno adaptativo hasta que se revisen los nuevos criterios propuestos en el DSM-5 (Frances, 2013).

Tabla 1. Criterios DSM-5 *Trastorno de síntomas somáticos* (APA, 2013)

1. Presencia de síntomas somáticos (uno o más) que producen angustia o problemas en la vida diaria.
2. Preocupación excesiva por la salud que se manifiesta a través de:
   1. Pensamientos excesivos y constantes sobre la gravedad de los síntomas.
   2. Estado persistente de elevada ansiedad acerca de la salud o los síntomas.
   3. Dedicar demasiado tiempo a los síntomas o a la preocupación por la salud.
3. Continuar teniendo estos pensamientos o sentimientos, durante más de 6 meses, aunque estos síntomas puedan variar.

Especificar si: hay predominio de dolor en los síntomas somáticos (antes trastorno doloroso)

Especificar si: los síntomas son intensos y duran más de seis meses (persistente)

Especificar nivel de gravedad:

- *Leve:* cumple solo un síntoma del Criterio B.
- *Moderado:* dos o más síntomas del Criterio B.
- *Grave:* dos o más síntomas del Criterio B, además de múltiples quejas somáticas o presencia de un síntoma somático muy intenso.

En lo que respecta a la clasificación CIE, los códigos diagnósticos de la antigua versión CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 2010) no presentaban una clasificación sistemática de los diferentes tipos de dolor crónico, lo que repercutía en su evaluación, así como el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento (Fillingim et al., 2014; Treede et al., 2015). Además, con un enfoque mayoritariamente biomédico, la CIE-10 excluía de estos criterios diagnósticos los factores psicosociales, centrándose exclusivamente en las causas fisiopatológicas (Gustavsson et al., 2012) y distanciándose del actual modelo biopsicosocial que explica el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico (Gatchel, McGeary, McGeary, & Lippe, 2014).

Ante esta situación, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) estableció un grupo de trabajo con el fin de clarificar y hacer operativo su diagnóstico, permitiendo así favorecer su uso tanto en Atención Primaria como en las Unidades de Tratamiento del Dolor (Treede et al., 2015). El resultado ha sido el desarrollo de un nuevo sistema de clasificación del dolor crónico, el cual es definido como un dolor "persistente o recurrente con una duración mayor de tres meses" y que, a su vez, se divide en siete subgrupos (ver Tabla 2) establecidos según la etiología del dolor, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la localización del mismo (Treede et al., 2015). Además, la propuesta para la nueva clasificación CIE-11 destaca por la diferenciación entre síndromes de *dolor crónico primario*, donde el dolor constituye una enfermedad en sí misma, y síndromes de *dolor crónico secundarios,* donde el dolor es el síntoma de una enfermedad subyacente. Esta distinción persigue, por un lado, mejorar el manejo del dolor crónico, favoreciendo el desarrollo de intervenciones multidisciplinares que se centren en los aspectos psicológicos, sociales y biológicos que contribuyen en la aparición del dolor crónico. Del mismo modo, pretende favorecer la creación de opciones de tratamiento específicas para cada subcategoría, siendo la reducción del malestar emocional y la mejora de la capacidad funcional del paciente los objetivos principales del tratamiento del dolor crónico primario (Treede et al., 2019). Las primeras pruebas de implantación de este nuevo sistema diagnóstico ha contado con una buena aceptación entre los especialistas del dolor, especialmente por la inclusión de las nuevas subcategorías de dolor crónico (Barke et al., 2018).

Tabla 2. Criterios CIE-11 *Dolor crónico* (OMS, 2018)

1. *Dolor crónico primario*: nuevo subgrupo creado para englobar al dolor en una o más regiones del cuerpo que persiste durante más de 3 meses, cuya etiología es desconocida o no puede explicarse a través del resto de subgrupos de dolor crónico (p.ej. dolor crónico generalizado, fibromialgia, dolor de espalda no específico, dolor pélvico). Se caracteriza por estados emocionales negativos y significativa pérdida de la capacidad funcional.

En esta categoría se incluyen ahora cuadros de dolor con etiología desconocida (p.ej. fibromialgia o dolor generalizado) que anteriormente se clasificaban como "no específicos", además de las cefaleas crónicas primarias, el dolor musculoesquelético primario o el síndrome del colon irritable (Treede et al., 2019).

Dolor crónico secundario:

2. *Dolor crónico oncológico:* dolor crónico causado por un cáncer primario o la metástasis (visceral, óseo, neuropático u otros) o que aparece durante o tras los tratamientos para el mismo (quimioterapia, radioterapia, quirúrgicos, etc.) (Bennett et al., 2019).

3. *Dolor crónico posquirúrgico y postraumático:* dolor que aparece tras un procedimiento quirúrgico (p.ej., amputación, intervención sobre la médula espinal, histerectomía,...) o lesión tisular (p.ej. quemaduras, daño en los nervios periféricos o del sistema nervioso central) por accidente o cirugía y que persiste durante un periodo superior a tres meses (Schug et al., 2019)

4. *Dolor crónico neuropático:* dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somato-sensorial, que se caracteriza por un aumento de la sensibilidad a estímulos dolorosos (hiperalgesia) o una respuesta dolorosa a estímulos que normalmente no causan dolor (alodinia) (Scholz et al., 2019)

5. *Dolor crónico secundario orofacial y cefalea crónica:* recoge cefaleas sintomáticas y dolor orofacial, incluyendo las neuralgias craneales. En esta categoría se recogen las cefaleas que aparecen como consecuencia de una enfermedad subyacente o disfunción (Benoliel et al., 2019)

6. *Dolor crónico secundario visceral:* dolor que surge de los órganos internos y que puede estar causado por mecanismos vasculares, inflamación persistente o factores mecánicos (Aziz et al., 2019)

7. *Dolor crónico secundario musculoesquelético:* a diferencia del dolor musculoesquelético primario, se trata de un dolor crónico óseo, articular, muscular o de los tejidos blandos que aparece como consecuencia de un proceso de enfermedad (Perrot et al., 2019).

1.1.2. Tratamiento del dolor crónico: evolución histórica

El infratratamiento del dolor genera gran impacto en la vida de aquellas personas que lo padecen, así como importantes consecuencias económicas y sociales (Breivik, Eisenberg, & O'Brien, 2013; Dueñas et al., 2016; Rose, 2018). Los pacientes con dolor crónico ven afectado su funcionamiento tanto a nivel físico como a nivel social y emocional, motivo por el cual, el tratamiento de esta patología debe realizarse desde un enfoque multidisciplinar (Worley, 2016). Sin embargo, este tratamiento ha evolucionado a lo largo de los últimos años desde un abordaje multidisciplinar hacia un tratamiento esencialmente farmacológico. Tal y como señalan Tompkins, Hobelmann, & Compton (2017) en el análisis histórico que realizan sobre este tema, el tratamiento multidisciplinar del dolor surge en 1950 de la mano de John J. Bonica, padre de la analgesia moderna y creador de la primera Unidad de Tratamiento de Dolor. Esta Unidad, formada por profesionales sanitarios de diferentes especialidades médicas, incorporó años después el uso de técnicas de condicionamiento operante de Fordyce para el manejo del dolor, obteniendo buenos resultados en la mejora del mismo. Sin embargo, pese a la publicación de revisiones sistemáticas que demostraban la eficacia y efectividad del uso de tratamientos multidisciplinares en el manejo del dolor crónico (Kamper et al., 2015; van Erp, Huijnen, Jakobs, Kleijnen, & Smeets, 2019), diferentes medidas regulatorias y económicas han favorecido que el uso de fármacos opioides sea la vía predominante para su tratamiento, en detrimento del manejo multidisciplinar del dolor (Bernard, Chelminski, Ives, & Ranapurwala, 2018; Fashler et al., 2016; Penney, Ritenbaugh, DeBar, Elder, & Deyo, 2017; Tompkins et al., 2017).

Los analgésicos opioides son un grupo de medicamentos utilizados para el alivio del dolor intenso que no responde a otros fármacos analgésicos. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para fijarse a los receptores opioides, reduciendo así las señales de dolor que llegan al cerebro. Además de su poder analgésico, estos medicamentos son conocidos por su potencial adictivo (NIDA, 2018). Aunque la morfina, alcaloide natural del opio, es el fármaco opioide por excelencia, durante los últimos años han surgido nuevas variedades de analgésicos opioides. De forma general, estos pueden dividirse en fuertes (p.ej. morfina, fentanilo u oxicodona) o débiles (p.ej. codeína o tramadol), según su

potencia analgésica. Además, en función de la rapidez del inicio de la analgesia pueden clasificarse en opioides de liberación inmediata, rápida y prolongada (Guardia Serecigni et al., 2017).

En el tratamiento de dolores agudos graves, así como en los cuidados paliativos (p.ej. dolor relacionado con cáncer), la administración de estos fármacos ha mostrado su efectividad analgésica, siendo en ocasiones la única vía de alivio satisfactorio del dolor (IASP, 2018). Sin embargo, la evidencia de su efectividad en su consumo a largo plazo (más de 90 días) sigue siendo incierta. Aquellos países que han experimentado un importante aumento de las prescripciones de estos fármacos para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, también han observado un aumento de las consecuencias negativas asociadas a su uso continuado como por, ejemplo, el incremento en las muertes por sobredosis o la tasa de uso problemático de estos fármacos (Busse et al., 2018; Chou et al., 2015).

Por todo ello, tanto las guías nacionales como internacionales de práctica clínica sobre el manejo del dolor crónico recomiendan el uso de tratamientos no farmacológicos como la intervención psicológica y las terapias físicas (p.ej. rehabilitación o estimulación nerviosa transcutánea), junto con el uso de terapias farmacológicas no opioides (p.ej. antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivos o antidepresivos) como primera línea de tratamiento del dolor crónico no oncológico (Busse et al., 2017; Dowell, Haegerich, & Chou, 2016; Guardia Serecigni et al., 2017; Häuser et al., 2015; Manchikanti et al., 2017; Moisset et al., 2016). Además, la IASP advierte de que el uso de terapias opioides debe limitarse a aquellos pacientes en los que se anticipe que los beneficios tanto a nivel funcional como de alivio del dolor superen a los riesgos derivados del uso de este tipo de tratamiento y recomienda, en el caso de que se decida el inicio de la terapia opioide, su combinación con fármacos no opioides y tratamientos no farmacológicos como la intervención psicológica (IASP, 2018).

Pese a estas recomendaciones, en España los fármacos opioides representan ya aproximadamente el 35% de la medicación prescrita para el tratamiento del dolor crónico (Langley, Ruiz-Iban, Molina, De Andres, & Castellón, 2011), convirtiéndose en el tratamiento de elección en pacientes que refieren dolor con una intensidad moderada-alta (Liebschutz, Beers, & Lange, 2014).

Estas discrepancias entre la evidencia científica y la práctica clínica también se ven reflejadas en el hecho de que solo el 29% de las Unidades de Tratamiento del Dolor españolas cuenten con la figura del psicólogo y que, en aquellas que son consideradas multidisciplinares, solo la mitad de ellas incorporan al psicólogo en su plantilla (Castel et al., 2017). Situación especialmente llamativa si se tiene en cuenta la ya mencionada evolución de las clasificaciones diagnósticas hacia un modelo biopsicosocial de la comprensión del dolor crónico y que, desde los inicios de la analgesia moderna, los aspectos psicológicos han sido valorados por su importancia tanto en la percepción del dolor como en la respuesta al tratamiento del mismo (Edwards, Dworkin, Sullivan, Turk, & Wasan, 2016; Grosen et al., 2017; Jensen, Ehde, & Day, 2016; Jensen & Turk, 2014; Pergolizzi et al., 2013; Ramond-Roquin et al., 2015).

1.2. La terapia opioide en el tratamiento del dolor crónico no oncológico

1.2.1. Epidemiología del uso de fármacos opioides

El uso de fármacos opioides para el tratamiento del dolor crónico ha aumentado a nivel mundial (Cooper et al., 2017; Fischer, Jones, & Rehm, 2014a; Gomes, Mamdani, Dhalla, Paterson, & Juurlink, 2011; Helmerhorst, Teunis, Janssen, & Ring, 2017; Ivanova et al., 2013; Kaye et al., 2017; Simó Miñana, 2012).

Estados Unidos, junto a Canadá, destaca como uno de los países que ha experimentado un mayor aumento del consumo de estos medicamentos (Helmerhorst et al., 2017; Schuchat, Houry, & Guy, 2017; Vasilev, Milcheva, & Vassileva, 2016). Si en 1990 la dosis equivalente en miligramos de morfina oral media en Estados Unidos era de 70 mg per cápita, en el año 2014 había alcanzado los 701 mg per cápita. A su vez, en Canadá la dosis media per cápita se incrementó desde los 50 mg hasta los 967 durante este mismo periodo (Helmerhorst et al., 2017). El incremento es tal que se calcula que, en comparación con otros sistemas de salud, los sanitarios estadounidenses prescriben 50 veces más opioides que el resto del mundo (Theisen, Jacobs, Macleod, & Davies, 2018). Asimismo, se estima que el 20% de los pacientes con dolor crónico no oncológico recibe la prescripción de uno de estos fármacos (Dowell et al., 2016), de los cuales el 79% los utilizan por un periodo superior a tres meses (Mojtabai, 2018).

Sin embargo, el aumento del consumo de analgésicos opioides no es exclusivo de los países estadounidenses, pues este fenómeno también se ha observado en todos los países de Europa (Bosetti et al., 2019; Lapeyre-Mestre et al., 2014). Aunque el uso de opioides es significativante inferior a Estados Unidos y Canadá

(Helmerhorst et al., 2017), las prescripciones de estos fármacos han aumentado rápidamente en la mayoría de países europeos y, en especial, en los países de Europa del Norte y Occidental (Bosetti et al., 2019; van Amsterdam & van den Brink, 2015). De todos ellos, Alemania y Reino Unido son los que mayor incremento han experimentado (Schubert, Ihle, & Sabatowski, 2013; Vasilev et al., 2016), donde se estima que casi el 80% de las prescripciones de estos fármacos están destinadas al tratamiento del dolor crónico no oncológico (Schubert et al., 2013). Asimismo, se ha observado en Francia, Países Bajos y España un repunte similar, destacando el uso de opioides de liberación prolongada frente a los fármacos de liberación inmediata comúnmente utilizados en Estados Unidos (Schubert et al., 2013) y el uso de fármacos cuyo principio activo son el fentanilo o el tramadol (Bosetti et al., 2019; Hastie, Gilson, Maurer, & Cleary, 2014; Helmerhorst et al., 2017).

En lo relativo a España, la prescripción de opioides se ha multiplicado por 14 a lo largo de los últimos 20 años (Mesas et al., 2011; Simó Miñana, 2012), siendo el único país del sur de Europa cuyos niveles de consumo se equiparan al de los países del norte y occidente (Bosetti et al., 2019). A partir de los años 90, la comercialización de nuevos fármacos opioides, como el tramadol y los parches de fentanilo, y la aparición de nuevas vías de administración de estos fármacos fomentó la popularización del uso de estos fármacos en este país (Bosetti et al., 2019; García del Pozo, Carvajal, Viloria, Velasco, & García del Pozo, 2008). En esta popularización también tuvo un importante papel la publicación en 1995 de una orden ministerial que favorecía la prescripción de determinados principios activos que hasta la fecha eran catalogados como estupefacientes, así como el impulso de diferentes estrategias relacionadas con los cuidados paliativos (García del Pozo et al., 2008).

Esta tendencia creciente de consumo se convirtió en exponencial a partir del año 2000, incrementándose las dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes en un 115% entre los años 2004 y 2016 (Bosetti et al., 2019). Desde el año 2008, continúan apareciendo nuevas formulaciones y presentaciones de estos fármacos, siendo el fentanilo el que mayor ampliación realiza de sus presentaciones y formas farmacéuticas.

De todos los principios activos, destaca el uso del tramadol (62,21%) y, en concreto, su uso combinado con paracetamol que aumenta casi en un 200% entre los años 2008 a 2015 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017). Además, al igual que sucede en el resto de países europeos (Hastie et al., 2014), el consumo de fentanilo en España es elevado, representando el 17,51% del consumo (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017).

Factores asociados al aumento del uso de fármacos opioides

Pese a que el incremento de la prescripción de fármacos opioides se ha producido a nivel mundial, este crecimiento no se ha producido en igual medida en todos los países. Los países desarrollados presentan una mayor tasa de consumo y de consecuencias negativas derivadas del uso de analgésicos opioides, frente a los países en vías de desarrollo donde todavía existe una falta de disponibilidad de estos fármacos que, en ocasiones, deriva en un infratratamiento del dolor (Brady, McCauley, & Back, 2015; Cheatle, 2015; Dowell et al., 2016; Edlund et al., 2014; Shei et al., 2015; Von Korff, 2013). Ante este escenario, son muchas las investigaciones que han analizado cuáles son los aspectos que han contribuido en esta situación (Beauchamp, Winstanley, Ryan, & Lyons, 2014; Coffin & Banta-Green, 2014; Kirschner, Ginsburg, Sulmasy, & Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians, 2014; Sinnenberg et al., 2017; van Amsterdam & van den Brink, 2015).

Tal y como señalan Fischer, Keates, Bühringer, Reimer, & Rehm (2014) los principales factores que han mediado en el incremento del uso de opioides son (a) las medidas regulatorias sobre la prescripción de dichos fármacos, (b) los sistemas de dispensación de medicamentos utilizados, (c) la disponibilidad de diferentes opioides de prescripción y otros psicofármacos alternativos, (d) las campañas publicitarias de la industria farmacéutica y (e) la cultura tanto médico-profesional como de los pacientes que favorece las actitudes positivas hacia el uso de estos fármacos.

La falta de estudios experimentales y longitudinales que evalúen las consecuencias de su uso a largo plazo y la publicación de diferentes investigaciones (incluidas revisiones de la Cochrane) que infraestimaban el riesgo

de adicción, han favorecido la creencia de que los riesgos asociados al uso de estos fármacos son mínimos y, por tanto, una actitud más permisiva para su prescripción para el tratamiento del dolor (Beauchamp et al., 2014; Lintzeris, 2013; McAuliffe, 2013). Del mismo modo, el uso de opioides también se ha visto impulsado por la utilización de los principios de la escala analgésica del dolor de la OMS (1986) en el manejo del dolor crónico (Ballantyne, 2017). Esta escala, inicialmente desarrollada para el manejo del dolor agudo y oncológico, aboga por el tratamiento progresivo del dolor que se iniciaría con fármacos no opioides y progresaría desde los opioides débiles hasta los fuertes, en función de la intensidad del dolor referida por el paciente (OMS, 1986). Sin embargo, su uso en el dolor crónico ha sido cuestionado dadas las diferencias que este tipo dolor tienen con respecto al dolor agudo u oncológico y por la importancia que los aspectos psicosociales tienen en su aparición y evolución (Ballantyne, 2017; Ballantyne, Kalso, & Stannard, 2016; Cuomo, Bimonte, Forte, Botti, & Cascella, 2019), motivo por el cual la respuesta al tratamiento no siempre está ligada a la dosis de opioide prescrita (Chen et al., 2013).

En relación con esto, en ocasiones, la limitada formación médica en el tratamiento del dolor ha propiciado una baja adhesión a las guías de uso de fármacos opioides, además de repercutir en la identificación de las consecuencias negativas asociadas a su prescripción continuada (Beauchamp et al., 2014; Chouinard, Prasad, & Brown, 2018; Khidir & Weiner, 2016; Manjiani, Paul, Kunnumpurath, Kaye, & Vadivelu, 2014; Ratycz, Papadimos, & Vanderbilt, 2018). Esta situación ha sido especialmente aprovechada por la industria farmacéutica que ha fijado el objetivo de sus campañas de marketing en los especialistas con capacidad de prescribir estos fármacos y, particularmente, en aquellos con menos tiempo en consulta para la evaluación y seguimiento de los pacientes con dolor crónico como son los médicos de Atención Primaria (Severino et al., 2018; Van Zee, 2009).

En este sentido, mucha de la formación sobre manejo de dolor crónico ha estado patrocinada por empresas farmacéuticas que han exagerado los beneficios potenciales de estos fármacos y animado a ignorar síntomas de una posible dependencia del fármaco, catalogándolos como respuestas normales al tratamiento (Deborah Dowell, Kunins, & Farley, 2013; Helmerhorst et al., 2017).

Además, la farmaindustria ha puesto especial interés en la financiación de aquellas sociedades científicas encargadas de elaborar las guías de práctica clínica, así como el impulso de la inclusión del dolor como el "quinto signo vital" (Bernard et al., 2018; Schatman & Darnall, 2013). Una situación que ha sido más ampliamente criticada por los medios de comunicación que por el entorno académico (Reid, 2018).

La campaña del "Dolor como el quinto signo vital" inicialmente defendía el control del dolor (junto a la presión arterial, el pulso, la respiración y la temperatura) con la intención de concienciar a los profesionales en la importancia de su manejo y evaluación. Sin embargo, favoreció a largo plazo un cambio en la filosofía del uso de opioides (Helmerhorst et al., 2017; Tompkins et al., 2017). Iniciada por la American Pain Society, fue incluida como parte de las medidas regulatorias de la Joint Commission, la organización más prestigiosa de acreditación sanitaria en términos de seguridad y calidad en la atención al paciente. La incorporación de las prescripciones de opioides como indicador de la calidad de manejo del dolor y las experiencias de los pacientes como índices de calidad en la atención hospitalaria también han ayudado a su uso más generalizado y liberal (Adams, Bledsoe, & Armstrong, 2016; Carrico et al., 2018; Fenton, Jerant, Bertakis, & Franks, 2012; Scalpel, 2016; Zgierska, Miller, & Rabago, 2012).

A su vez, el imperante modelo biomédico tanto en la comprensión como tratamiento del dolor crónico (National Academies of Sciences et al., 2017), así como las actitudes positivas de los pacientes hacia el uso de estos fármacos (Adams et al., 2016; de Sola, Salazar, Dueñas, & Failde, 2018; Sites et al., 2018; Vargas-Schaffer & Cogan, 2018), han fomentado el uso de los opioides para el rápido control del dolor, descartando otras alternativas de tratamiento tanto farmacológicas como no farmacológicas (Penney et al., 2017; Tompkins et al., 2017). Por último, las propias características de los sistemas sanitarios y las leyes que lo regulan son cruciales en el incremento del uso de estos fármacos (Kotecha & Sites, 2013). Prueba de ello es que la existencia de leyes reguladoras más restrictivas o el uso de sistemas electrónicos de receta que permiten evitar las prescripciones dobles han contribuido a frenar el crecimiento (Dowell, Zhang, Noonan, & Hockenberry, 2016; Guy et al., 2017; Guy, Zhang, Schieber, Young, &

Dowell, 2019) y a que éste sea mucho menor en Europa en comparación con países como Estados Unidos o Canadá (Helmerhorst et al., 2017; van Amsterdam & van den Brink, 2015).

1.2.2. Riesgos del uso continuado de fármacos opioides

El incremento en la utilización de opioides, cuya prescripción a largo plazo es muy habitual (Guy et al., 2017), se ha visto asociado a numerosas consecuencias negativas (Atluri, Sudarshan, & Manchikanti, 2014; Chou et al., 2015; Manchikanti, Kaye, & Kaye, 2016; Manchikanti et al., 2017). Por este motivo, durante los últimos años ha aumentado la preocupación y el análisis sobre los riesgos y la efectividad de su utilización en el manejo del dolor crónico (Chaparro et al., 2014; Chou et al., 2015; Cooper et al., 2017; Penney et al., 2017; Von Korff, Kolodny, Deyo, & Chou, 2011).

Aunque inicialmente existía la creencia de que el potencial adictivo de estos fármacos era muy bajo, desde el año 2000 el incremento en las tasas de uso problemático de analgésicos opioides y las muertes asociadas al mismo destacan como la consecuencia más importante del crecimiento de su uso (Chou et al., 2015; Khan & Imani, 2017; Manchikanti et al., 2017). El uso continuado de fármacos opioides, especialmente cuando se administran a altas dosis (más de 90 mg de dosis equivalente de morfina diarios), se ha asociado a mayores tasas de comorbilidad psicopatológica y trastornos por consumo de sustancias (Ballantyne, 2017; Grattan, Sullivan, Saunders, Campbell, & Von Korff, 2012; Scherrer et al., 2014; Semenkovich et al., 2014; Smith et al., 2015; Sullivan, 2018). A su vez, el incremento de las prescripciones se ha relacionado con un mayor uso de opioides por parte de mujeres embarazadas, derivando en importantes consecuencias para el feto como la aparición de defectos congénitos, el aborto o la presencia de síndrome de abstinencia neonatal (Bateman et al., 2014; Desai, Hernandez-Diaz, Bateman, & Huybrechts, 2014; Stover & Davis, 2015).

Por otro lado, también se ha observado una relación directa entre el uso a largo plazo de opioides y el riesgo de caídas y fracturas en población adulta mayor, así como mayores tasas de problemas cardiovasculares, inmunológicos y trastornos del sistema endocrino, como los problemas de fertilidad y disfunción sexual (Ballantyne, 2017; Chou et al., 2015; Els et al., 2017).

En cuanto a los efectos secundarios de estos fármacos, los más frecuentes son el estreñimiento, las náuseas, la somnolencia y la depresión respiratoria. Estos efectos secundarios se incrementan conforme lo hace la dosis del opioide (Dunn et al., 2010; Gomes et al., 2013; Kim, Kim, Yee, Song, & Gwak, 2018; Pasricha et al., 2018) y en combinación con otros fármacos como las benzodiacepinas, cuya prescripción concomitante está contraindicada ya que incrementan la probabilidad de sucesos adversos como la sobredosis (Gressler, Martin, Hudson, & Painter, 2018; Hirschtritt, Delucchi, & Olfson, 2017; Ladapo et al., 2018).

En relación a esto último, en países como Estados Unidos, se calcula que las muertes por sobredosis de fármacos opioides se incrementaron en un 88% entre los años 2013 y 2016, representando el 51% del total de las muertes por sobredosis en este país (Hedegaard, Warner, & Miniño, 2017; Seth, Scholl, Rudd, & Bacon, 2018). Tal es el alcance de esta situación, que Estados Unidos ha declarado el abuso de opioides una epidemia cuyo coste económico supera ya los 78 billones de dólares (Florence, Zhou, Luo, & Xu, 2016).

Estas consecuencias también se han observado en otros países, especialmente los desarrollados donde existe un mayor acceso a los mismos, siendo además uno de los medicamentos que más se utilizan de forma inadecuada en Europa (Casati, Sedefov, & Pfeiffer-Gerschel, 2012; Novak et al., 2016). Países como Alemania o Reino Unido han experimentado un importante crecimiento del número de personas que solicitan tratamiento por uso de opioides de prescripción, lo que corrobora la rapidez con la que puede escalar la gravedad de los problemas relacionados con el uso inadecuado de estos fármacos y los consiguientes costes sociales y sanitarios (Shei et al., 2015).

Aunque en menor cantidad, algunos estudios han analizado los costes indirectos derivados del uso problemático de opioides donde destacan la pérdida de productividad, el absentismo laboral y una menor probabilidad de retomar la actividad laboral (Ballantyne, 2017; Florence et al., 2016; Inocencio, Carroll, Read, & Holdford, 2013; Johnston et al., 2016). Asimismo, el uso continuado de estos fármacos, se ha visto asociado a mayores tasas de caídas y fracturas en población adulta mayor, así como accidentes de tráfico (Chou et al., 2015; Dunn et al., 2010; Gomes et al., 2013).

1.3. Uso problemático de fármacos opioides en pacientes con dolor crónico

Tal y como se ha señalado, el uso de fármacos opioides ha aumentado exponencialmente y, con ello, las consecuencias negativas derivadas de su consumo a largo plazo. De todas ellas, el uso problemático de fármacos opioides destaca como uno de los principales problemas asociados a su uso continuado. Sin embargo, los datos de prevalencia de los trastornos por consumo de opioides (en adelante, TCO) son poco concluyentes y escasos. Esto es debido, en gran parte, a la disparidad de criterios utilizados para su definición, que han afectado de forma directa a los resultados de las investigaciones sobre dicho fenómeno. Tal es así que, en el análisis de diferentes revisiones sistemáticas realizado por Voon et al. (2017), se observó una elevada variabilidad en los datos de prevalencia obtenidos, con tasas que variaban entre menos de un 1% hasta casi el 81% en función de la definición utilizada.

Al igual que sucede en el diagnóstico del dolor crónico, la clasificación de los trastornos por consumo de sustancias se ha realizado principalmente utilizando los criterios diagnósticos de la *Clasificación Internacional de Enfermedades (*CIE*)* de OMS y el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*DSM*)* de la APA. Sin embargo, en numerosas ocasiones los términos de abuso, dependencia o uso inadecuado se han utilizado indistintamente para hacer referencia al uso problemático de fármacos opioides, tanto a nivel de investigación como en la práctica clínica (Chou et al., 2015; Cochran et al., 2015; Minozzi, Amato, & Davoli, 2013; Smith et al., 2013; Voon et al., 2017; Vowles et al., 2015).

Esta situación se ha visto favorecida por las limitaciones que presentan estos sistemas de clasificación diagnóstica para su aplicación en poblaciones específicas como los pacientes con dolor crónico que reciben tratamiento con fármacos opioides (Ballantyne & Stannard, 2013; Højsted, Nielsen, Guldstrand, Frich, & Sjøgren, 2010; Smith et al., 2013).También por la divulgación de estudios que establecen que la aparición de síntomas que han sido históricamente utilizados como criterios diagnósticos de la dependencia, no son indicativos de la presencia de un trastorno adictivo en consumidores de estos fármacos.

Estos estudios concluyen que el desarrollo de tolerancia (necesidad de consumir el fármaco en cantidades mayores para conseguir el mismo efecto) o el síndrome de abstinencia (sintomatología física y psíquica negativa que aparece cuando se interrumpe o disminuye el uso del fármaco) son el resultado de neuroadaptaciones normales derivadas de la exposición crónica al opioide (Boscarino, Hoffman, & Han, 2015; Degenhardt et al., 2015; Hasin et al., 2013; O'Brien, 2011; Volkow & McLellan, 2016). Pese que la consideración de la dependencia como un efecto adverso asociado al tratamiento médico (*pseudoadicción*) ha sido cuestionada (Ballantyne, Sullivan, & Kolodny, 2012; Greene & Chambers, 2015), también ha sido impulsada por algunas Sociedades de Dolor (Dowell et al., 2013). Esta situación ha repercutido directamente en la evaluación del uso problemático de opioides y, por ende, en la publicación de tasas de prevalencia más reducidas (Ballantyne & Stannard, 2013; Beauchamp et al., 2014; Passik, Kirsh, & Webster, 2011).

1.3.1. Análisis de la heterogeneidad de los criterios diagnósticos

La falta de homogeneización en los criterios diagnósticos no solo aparece en la definición conceptual del uso problemático sino también en la operativización del mismo, siendo estos los principales métodos utilizados para su evaluación (Carballo et al., 2016; Cochran et al., 2015): (a) los sistemas diagnósticos CIE y DSM, (b) el historial clínico de prescripciones médicas, (c) el historial farmacéutico y de especialistas visitados y (d) la información toxicológica obtenida mediante análisis de orina.

Dada las repercusiones negativas que esta falta de consenso tiene para el diagnóstico y tratamiento del uso problemático de opioides (Ballantyne & Stannard, 2013), son varias las iniciativas que se han puesto en marcha con la intención de mejorar el diagnóstico del uso problemático de opioides. Un ejemplo de ello es la revisión llevada a cabo por el grupo de trabajo ACTTION de Smith et al. (2013), donde se realiza un análisis de los elementos comunes en las definiciones utilizadas en los diferentes estudios sobre uso inadecuado, abuso y eventos relacionados (MARE, por las siglas en ingles de Misuse, Abuse and Related Events), con la finalidad de estandarizar dicha terminología.

No obstante, tal y como ocurriera en el dolor crónico, la modificación de los criterios para el diagnóstico del TCO en los sistemas de clasificación CIE y DSM es, sin duda, la iniciativa más destacada a la hora intentar mejorar el diagnóstico y evaluación del uso problemático de opioides en pacientes con dolor.

Evolución de la clasificación diagnóstica del trastorno por consumo de opioides

Como ocurría en la clasificación diagnóstica del dolor crónico, el modelo médico impera, en las antiguas versiones DSM-IV-TR y CIE-10, a la hora de establecer los criterios diagnósticos de los trastornos relacionados con sustancias (Nelson, 1987; Secades-Villa & Fernández-Hermida, 2001). Aunque este escenario no ha variado mucho, los cambios introducidos han ampliado las diferencias existentes entre ambos sistemas que, hasta la fecha, compartían importantes similitudes en los criterios para el diagnóstico de la dependencia de una sustancia.

En la última versión del DSM-5 (APA, 2013), los síntomas de abuso y dependencia que en el DSM-IV-TR comprendían dos categorías diagnósticas diferentes han sido combinados en un único trastorno por consumo de opioides, abandonando así el término *dependencia de sustancias* utilizado en las anteriores versiones del DSM (Ballantyne & Stannard, 2013; Degenhardt et al., 2015). La gravedad del mismo se establece en leve (2 a 3 síntomas), moderada (cuatro a cinco síntomas) y grave (seis o más síntomas), en función del número de criterios diagnósticos cumplidos. De los antiguos criterios del DSM-IV-TR, se ha excluido el criterio de problemas legales, el cual ha sido sustituido por la

aparición de *craving* (o deseo intenso de consumir). Sin embargo, el cambio más importante es sin duda la eliminación de los criterios de tolerancia y síndrome de abstinencia para el diagnóstico del TCO en pacientes que estén consumiendo estos fármacos bajo supervisión médica apropiada (Tabla 3).

La realización de estos cambios ha sido justificada por diferentes autores que defienden que estos síntomas son neuroadaptaciones propias del uso continuado de opioides y, por tanto, que su inclusión como criterios podría propiciar el diagnóstico inadecuado de un trastorno adictivo en estos pacientes (Hasin et al., 2013; Smith et al., 2013; Volkow & McLellan, 2016). Sin embargo, al mismo tiempo, estos criterios sí se tienen en consideración para el diagnóstico del TCO, cuando el paciente no se adhiere a la pauta médica.

Estas modificaciones han sido definidas por algunos autores como de poca ayuda e insuficientes (Ballantyne & Stannard, 2013) y han sido cuestionadas por la falta de evidencia que justifique la eliminación de estos criterios (Greene & Chambers, 2015). Asimismo, los cambios introducidos han generado un importante debate sobre su tendencia hacia el controvertido concepto de la conducta adictiva como una enfermedad cerebral y biológica (Becoña, 2016; Hall, Carter, & Forlini, 2015; Hammer et al., 2013; Robinson & Adinoff, 2016; Volkow & McLellan, 2016).

Por otra parte, para la última versión CIE-11 (OMS, 2018) se han incorporado una serie de cambios, entre los que destacan, por ejemplo, el aumento de la especificación de los patrones de uso problemático de sustancias, distinguiendo entre episódicos, continuados y recurrentes. También destaca la inclusión de una nueva categoría que recoge episodios únicos de uso perjudicial de una sustancia y la inclusión de la categoría de uso problemático, como una nueva categoría diferente al trastorno por consumo de sustancias. Asimismo, otro de los cambios importantes es la simplificación del diagnóstico de la dependencia de sustancias (Degenhardt et al., 2015; Poznyak, Reed, & Medina-Mora, 2018; Reed et al., 2019).

En relación a este último cambio, la propuesta del CIE-11 establece una reducción de los criterios diagnósticos de seis a tres, siendo necesario el cumplimiento de dos de ellos para el diagnóstico de dependencia. Los tres criterios incluidos son (a) la presencia de síndrome de abstinencia y/o tolerancia,

combinados en un único criterio, (b) la falta de control de uso del fármaco, donde se incluiría también el deseo intenso de consumo y (c) el mantenimiento del consumo pese a las consecuencias negativas, así como el abandono de actividades alternativas debido a su uso, que también se unificarían en un único criterio (Tabla 4). La no eliminación de los marcadores fisiológicos de la dependencia es una de las principales diferencias que la CIE-11 tiene con respecto al DSM-5 en el enfoque del diagnóstico de la dependencia de analgésicos opioides, si bien la presencia de tolerancia y/o síndrome de abstinencia no son suficientes por sí mismas para el diagnóstico (Saunders, 2017). Además, el diagnóstico de dependencia puede realizarse teniendo en cuenta un período de 12 meses si el uso es episódico o durante el período de un mes si el uso del fármaco es a diario o casi a diario (Degenhardt et al., 2015).

Los cambios introducidos en esta nueva versión de la CIE han sido señalados por algunos autores como los más prometedores a la hora de detectar un trastorno adictivo en pacientes con dolor crónico, manteniéndose mucho más cerca del concepto de adicción que el nuevo trastorno por consumo de opioides propuesto en el DSM-5 (Campbell et al., 2016; Degenhardt et al., 2015).

Tabla 3. Modificaciones de los criterios diagnósticos del DSM para el *trastorno por consumo de opioides (TCO)*	
DSM-IV-TR (APA, 2002)	**DSM-5 (APA, 2013)**
Abuso de opioides (1 o más criterios)	**TCO (2 o más criterios)**
Consumo recurrente en situaciones peligrosas	Se mantiene
Consumo continuado a pesar de los problemas sociales e interpersonales	Se mantiene
Incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa debido al consumo recurrente	Se mantiene
~~Problemas legales debido al uso del fármaco~~	*Se elimina*
Dependencia de opioides (3 o más criterios)	
Consumo frecuente en cantidades superiores o durante más tiempo del inicialmente pretendido	Se mantiene
Dificultad para abandonar o controlar el consumo	Se mantiene
Dedicar mucho tiempo a obtener, consumir y recuperarse de los efectos del fármaco	Se mantiene
Abandono o reducción importante de actividades sociales, profesionales o de ocio	Se mantiene
Mantenimiento del consumo pese a las consecuencias físicas y/o psicológicas	Se mantiene
~~Tolerancia~~	*Se elimina**
~~Síndrome de abstinencia~~	*Se elimina**
	Nuevo criterio: Craving

**Se elimina si el fármaco se consume bajo supervisión médica apropiada*

Tabla 4. Modificaciones de los criterios diagnósticos del CIE para la *dependencia de opioides*	
CIE-10 (OMS, 2010)	**CIE-11 (OMS, 2018)**
Dependencia de opioides (3 o más criterios)	**Dependencia de opioides (2 o más criterios)**
Dificultad para controlar el consumo	Combinados en un único criterio
Deseo intenso de consumo (*craving*)	
Abandonar actividades placenteras alternativas por dedicar mucho tiempo a consumir y recuperarse de los efectos del fármaco	Combinados en un único criterio
Mantenimiento del consumo pese a las consecuencias perjudiciales	
Tolerancia	Combinados en un único criterio
Síndrome de abstinencia	

1.3.2. Tasas de uso problemático según el criterio utilizado

En el análisis de revisiones sistemáticas realizada por Voon et al. (2017) se pone de manifiesto como la utilización de unos u otros criterios ha generado importantes diferencias en los resultados sobre la prevalencia de uso problemático en población con dolor crónico. Asimismo, la recogida de muestra en diferentes contextos (Unidades de Tratamiento de Dolor, Atención Primaria, Urgencias, Unidades de Conductas Adictivas, etc.) junto con los cambios producidos en los sistemas de clasificación diagnóstica han favorecido la disparidad en los datos obtenidos hasta la fecha.

Siguiendo la línea propuesta por Vowles et al. (2015), las diferentes definiciones y criterios de uso problemático de opioides podrían agruparse en tres grandes categorías: (a) uso inadecuado, (b) abuso y (c) adicción de fármacos opioides. El uso inadecuado englobaría todas aquellas conductas relacionadas con el uso fuera de prescripción de los fármacos opioides, pero que no alcanzan el grado de diagnóstico de abuso o dependencia. El abuso, a su vez, comprende el uso de estos fármacos con intenciones no médicas, como puede ser la búsqueda de sensación de euforia o estado alterado de la conciencia. Y, por último, la adicción recogería el uso continuado del fármaco pese a la presencia de un daño potencial o ya existente, la falta de control sobre su uso o la aparición del *craving* (Vowles et al., 2015).

Tasas de uso inadecuado de los fármacos opioides

El uso fuera de prescripción de opioides es sin duda el tipo de uso problemático que mayor disparidad de métodos de evaluación presenta. Mayoritariamente se evalúa a través de la historia clínica, el historial farmacoterapéutico y las pruebas de orina. Sin embargo, el juicio clínico y el número de reclamaciones a aseguradoras también son incluidas como criterios de evaluación del uso inadecuado de fármacos opioides (Chou et al., 2015; Vowles et al., 2015).

Algunos de los estudios publicados durante los últimos años, cuya muestra incluye exclusivamente pacientes con dolor crónico no oncológico de Unidades de Tratamiento de Dolor, revelan tasas de uso inadecuado de opioides que oscilan entre el 7% y el 54% (Butler, Budman, Fanciullo, & Jamison, 2010; Feingold, Brill,

Goor-Aryeh, Delayahu, & Lev-Ran, 2018; Hah, Sturgeon, Zocca, Sharifzadeh, & Mackey, 2017; Jamison, Butler, Budman, Edwards, & Wasan, 2010; Matteliano & Chang, 2015; Naliboff et al., 2011; Wasan et al., 2009). Del mismo modo, Vowles et al. (2015) estimaron que la tasa media de los diferentes estudios sobre el tema se sitúa entre el 21-29%.

Tasas de abuso de fármacos opioides

En lo referente a las tasas de abuso, son prácticamente inexistentes los estudios publicados en población usuaria de Unidades de Tratamiento de Dolor que utilicen los criterios del DSM para el diagnóstico del abuso de opioides. La mayoría de los estudios publicados utiliza indistintamente la terminología de abuso y uso inadecuado o, cuando aportan datos sobre abuso, lo hacen mezclando en dichas tasas el diagnóstico de dependencia.

Los pocos estudios publicados están realizados, mayoritariamente, con muestra recogida en Atención Primaria, y en ellos las tasas de abuso de opioides, atendiendo a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, se sitúan entre el 0,6% y el 8%, (Banta-Green, Merrill, Doyle, Boudreau, & Calsyn, 2009; Fleming, Balousek, Klessig, Mundt, & Brown, 2007).

Tasas de dependencia de fármacos opioides

Las tasas de dependencia son sin duda las más controvertidas y en las que mayor disparidad de resultados hay. Por un lado, la incorporación de los nuevos criterios diagnósticos del DSM-5 ha generado una falta de datos actualizados sobre la prevalencia del trastorno por consumo de opioides (Chou et al., 2015). Además, las diferencias entre los criterios diagnósticos CIE y DSM también han favorecido la aparición de tasas de prevalencia variables (Minozzi et al., 2013). En relación a esto, algunos estudios en los que se ha comparado el grado de acuerdo entre las antiguas y nuevas versiones de la CIE y el DSM, señalan que la última versión CIE-11 presenta mayor grado de acuerdo con el diagnóstico de la CIE-10 y el DSM-IV-TR que la nueva versión DSM-5 (Campbell et al., 2016; Degenhardt et al., 2015).

Por último, en la variabilidad de los datos de prevalencia también ha influido la controvertida diferenciación entre el trastorno por consumo de opioides y la

dependencia, la cual es considerada como un fenómeno iatrogénico y no necesariamente indicativo de la presencia de un trastorno adictivo (Beauchamp et al., 2014; Passik et al., 2011). Prueba de ello es que, en la propia revisión de Voon et al. (2017) se indican de forma separada las tasas del trastorno por consumo de opioides y las tasas de dependencia.

Con todo ello, los estudios más recientes que utilizan los nuevos criterios del DSM-5 en diferentes muestras de consumidores de fármacos opioides, también obtienen un amplio rango de tasas de prevalencia. En este sentido, las tasas de TCO a lo largo de los diferentes estudios varían desde el 1% hasta el 41% (Boscarino et al., 2015; Degenhardt et al., 2015; John et al., 2019; Kerridge et al., 2015; Peer et al., 2013; Von Korff et al., 2017), una disparidad que también se observaba en las investigaciones realizadas con los anteriores criterios del DSM-IV-TR (Voon et al., 2017). Además, la incorporación de estos nuevos criterios ha elevado ligeramente dichas tasas, ya que algunos pacientes que anteriormente no cumplían criterios del DSM-IV-TR o sólo cumplían criterios de abuso, ahora son diagnosticados con un TCO leve o moderado (Boscarino et al., 2015; Campbell et al., 2016; Peer et al., 2013; Severino et al., 2018). Por este motivo y dadas las implicaciones que estos datos pueden tener para el desarrollo de tratamientos y estrategias de prevención, son muchos los autores que insisten en que se continúe estudiando cómo afecta a las tasas de prevalencia obtenidas, los cambios realizados en los sistemas diagnósticos (Chou et al., 2015; Degenhardt et al., 2015; Voon et al., 2017).

1.4. Factores de riesgo para el uso problemático de fármacos opioides

1.4.1. Teorías explicativas del uso problemático de fármacos opioides

El uso problemático desde la perspectiva biológica

Son muchos los autores que han explicado el desarrollo de un trastorno adictivo durante el tratamiento con fármacos opioides como resultado de la acción farmacológica de estos medicamentos. Desde esta perspectiva, el riesgo de desarrollar un uso problemático del opioide se debe esencialmente a las características del fármaco y no al paciente que lo consume (Dowell et al., 2013).

La capacidad de estos analgésicos para unirse a receptores opioides, como los receptores μ, explica por qué producen, además de un efecto analgésico, una sensación de euforia tras su ingesta. Los receptores μ se concentran ampliamente en las zonas del cerebro que regulan la percepción del dolor, pero también en los centros de recompensa (área tegmental ventral y núcleo accumbens) y los encargados de regular las respuestas emocionales (amígdala) (Volkow & McLellan, 2016). Estos efectos gratificantes pueden aumentar la probabilidad de realizar un uso problemático del opioide y se incrementan cuando la vía de administración favorece que el fármaco alcance con mayor rapidez el cerebro, motivo por el cual se recomienda la administración oral de estos analgésicos frente al resto de formulaciones disponibles (Ballantyne & Stannard, 2013; Butler, Black, Cassidy, Dailey, & Budman, 2011; Cassidy, Oyedele, Mickle, Guenther, & Budman, 2017; Green et al., 2017; Volkow & McLellan, 2016).

Del mismo modo, diferentes autores sugieren que las similitudes neuropsicológicas entre las conductas adictivas y el dolor crónico favorecerían el

desarrollo de la adicción a opioides (Elman & Borsook, 2016; Garland, 2014; Ghitza, 2016). Estas investigaciones defienden que tanto el uso continuado de opioides como los períodos prolongados de dolor generan cambios en los sistemas neurales, provocando, por ejemplo, déficits en el control de impulsos, una respuesta disminuida a reforzadores naturales o una sensibilización al incentivo (Higgins, Martin, Baker, Vasterling, & Risbrough, 2018; Massaly, Morón, & Al-Hasani, 2016). Estas neuroadaptaciones se manifestarían, además, a través del incremento de los niveles de catastrofización del dolor, los episodios de dolor inducidos por estrés, así como los estados emocionales negativos y el empeoramiento del dolor (hiperalgesia inducida por opioides), que a su vez incrementarían la vulnerabilidad hacia el uso problemático de estos fármacos (Elman & Borsook, 2016; Garland, 2014; Ghitza, 2016).

Sin embargo, pese a que desde esta perspectiva la aparición de fenómenos como la tolerancia o los síntomas de abstinencia son considerados adaptaciones neurofisiológicas normales, derivadas del uso crónico de opioides (Boscarino et al., 2015; Hasin et al., 2013; Volkow & McLellan, 2016), el uso problemático de estos fármacos no debería limitarse a la mera explicación biológica o neuroadaptativa (Ballantyne & Stannard, 2013). En este sentido, diferentes autores señalan cómo la aparición de estos fenómenos también se ven mediados por diferentes aspectos psicosociales, como el estado de ánimo, el apoyo social o la capacidad funcional (Dunn, Finan, Tompkins, Fingerhood, & Strain, 2015; Martel et al., 2016; Tsui et al., 2016; Wachholtz, Foster, & Cheatle, 2015).

El uso problemático desde la perspectiva biopsicosocial

En línea con lo anterior, a pesar de que los cambios en los criterios diagnósticos del DSM-5 destacan por la conceptualización biologicista de la adicción, la recomendación del NIDA (2018) para el tratamiento de la adicción a fármacos opioides es la del uso de tratamientos conductuales (como el control de contingencias y la terapia cognitivo-conductual) y medicamentos (como la buprenorfina o la naltrexona). En sus recomendaciones, propias del abordaje de la conducta adictiva desde un modelo biopsicosocial, el NIDA resalta la importancia de la intervención psicológica en la modificación de hábitos y cogniciones desadaptativas, la detección de situaciones de riesgo, así como el

entrenamiento en habilidades de afrontamiento para la prevención de recaídas (NIDA, 2018).

Estas recomendaciones apoyan las conclusiones de diferentes investigaciones que han demostrado, en el ámbito clínico, como el grado de analgesia producido por el fármaco o el desarrollo de tolerancia o síntomas de abstinencia también se ven mediados por aspectos psicosociales. En esta línea se ha observado, por ejemplo, que la aparición de *craving* no se ve explicada exclusivamente por la experimentación de niveles elevados de dolor (Martel et al., 2016). En esta asociación, otros autores, señalan a la depresión como una variable de confusión que atenúa la relación entre el dolor crónico y el *craving* de opioides (Tsui et al., 2016).

Asimismo, las expectativas sobre la intensidad de los síntomas de abstinencia se han mostrado como el predictor más importante a la hora de experimentar el síndrome de abstinencia durante la reducción gradual del consumo de fármacos opioides, por delante de variables como el uso habitual del fármaco, la vía de administración utilizada o la presencia de dolor (Dunn, Finan, Tompkins, Fingerhood, & Strain, 2015). Estas expectativas también influyen en la percepción del dolor, donde el denominado *efecto nocebo* (relacionado con las expectativas de que el dolor continúe o se intensifique) y el *efecto placebo* (relacionado con las expectativas de alivio del dolor) modulan el efecto analgésico del opioide administrado (Darnall & Colloca, 2018). En relación a esto, diferentes estudios señalan que tanto las experiencias previas positivas como recibir información o instrucciones y observar el efecto del tratamiento en otros incrementan las expectativas positivas sobre el fármaco (Klinger, Stuhlreyer, Schwartz, Schmitz, & Colloca, 2018), pudiendo llegar a experimentarse un efecto analgésico similar con la presencia de estímulos neutrales (p.ej. sabor de la pastilla) si estos se administran de forma repetida junto al tratamiento farmacológico activo (Colloca, Enck, & DeGrazia, 2016).

Estos resultados ponen de manifiesto las limitaciones del abordaje de la conducta adictiva desde un enfoque exclusivamente biomédico. Más aún si se tiene en cuenta la gran cantidad de estudios publicados que señalan a las variables psicosociales como las que mayor poder predictivo tienen sobre el uso problemático de fármacos opioides (Voon et al., 2017).

Desde la perspectiva biopsicosocial de Pomerleau y Pomerleau (1987), el uso problemático de opioides puede entenderse como un patrón de conducta desadaptativo en el que el contexto (p.ej. disponibilidad de la sustancia, el ambiente familiar o la normalización del consumo), las consecuencias (efectos reforzadores positivos y negativos de la conducta) y la vulnerabilidad (p.ej. factores genéticos, historia de aprendizaje e influencias culturales) favorecen el desarrollo y mantenimiento de la adicción (Secades-Villa, García-Fernández, Fernández-Hermida, & Carballo, 2007). De ahí que la ingesta continuada de estos fármacos fortalezca el aprendizaje condicionado de la asociación entre el consumo del opioide y los efectos analgésicos y euforizantes percibidos en situaciones donde el paciente experimenta dolor (Ballantyne & Stannard, 2013; Guardia Serecigni, 2018; Volkow & McLellan, 2016). Este condicionamiento puede derivar en la aparición de *craving* en situaciones detonantes, como puede ser la simple presencia de dolor moderado o ante estados emocionales negativos asociados al dolor, favoreciendo el uso problemático de estos fármacos (Evans & Cahill, 2016).

Las contingencias asociadas a la conducta de consumo de estos fármacos y a los efectos negativos que se experimentan cuando cesa su uso son, al igual que en otras sustancias, fundamentales en la explicación de la conducta de uso problemático (Secades-Villa et al., 2007). La ingesta compulsiva de fármacos opioides puede explicarse por la suma de los efectos reforzadores positivos y negativos que tienen estos fármacos. Por un lado, en esta conducta mediarían los refuerzos positivos tales como los efectos fisiológicos (p.ej., euforia, relajación, mejora de los problemas de sueño) y psicosociales (p.ej., mejora del estado de ánimo o de las relaciones sociales) derivados de su uso a corto plazo. A su vez, los refuerzos negativos (p.ej., la eliminación de los síntomas de abstinencia o disminución del dolor exacerbado) favorecerían el mantenimiento de la conducta (Cicero & Ellis, 2017; Garland, Froeliger, Zeidan, Partin, & Howard, 2013; Navratilova & Porreca, 2014). La intensidad de estos refuerzos negativos es cada vez mayor conforme el uso problemático del opioide se cronifica, lo que contribuye a su vez al mantenimiento de la conducta adictiva (Guardia Serecigni, 2018).

Además, las limitadas alternativas terapéuticas disponibles para el manejo del dolor crónico (Darnall, 2014; Garland, 2014), así como la preferencia del paciente por el alivio inmediato del dolor (Tompkins et al., 2016) son otros aspectos que se han visto relacionados con el incremento de la probabilidad de realizar un uso problemático del fármaco opioide.

El análisis de cómo esta falta de reforzadores alternativos y la preferencia por un reforzador inmediato puede influir en el uso problemático de opioides forma parte del denominado modelo de Economía Conductual (Worley, Shoptaw, Bickel, & Ling, 2015), el cual ha sido ampliamente utilizado para explicar los procesos que median la decisión de consumir una sustancia psicoactiva. Desde el modelo de Economía Conductual se defiende que la búsqueda y uso de opioides (en este modelo, *demanda*) puede reducirse a través de la manipulación de dos variables concretas. Por un lado, mediante la introducción de alternativas atractivas al uso del fármaco para aumentar lo que en este modelo se denomina el *coste de oportunidad* (reforzadores alternativos perdidos por consumir la sustancia). Y, por otro lado, al incrementar el *precio*, es decir, las consecuencias negativas y el número de recursos que es necesario utilizar para su consumo (*precio*) (Secades-Villa et al., 2007).

Siguiendo este modelo, la probabilidad de realizar un uso problemático del fármaco opioide podría disminuir mediante la concesión de determinados privilegios (p.ej. recibir vales o descuentos canjeables por actividades de ocio o privilegios clínicos) a aquellos pacientes que, en cada seguimiento médico, demuestren el cumplimiento de la pauta prescrita (p.ej. a través de pruebas de orina). Asimismo, la incorporación de intervención psicológica dentro del tratamiento farmacológico, permitiría dotar al paciente de estrategias de control activo del dolor y del malestar emocional, para mejorar su funcionamiento psicosocial y, por ende, incrementar el número de reforzadores alternativos al uso del fármaco (p.ej. un mayor tiempo ocio o la reincorporación a la vida laboral). La asistencia a las sesiones también podría reforzarse mediante la entrega de privilegios, pudiendo establecerse de igual forma consecuencias negativas tanto para la no asistencia a las mismas como para el uso del fármaco fuera de prescripción (p.ej. pérdida de los puntos necesarios para recibir el vale canjeable).

Estos principios conforman la base de las intervenciones basadas en el Manejo de Contingencias, las cuales, a través de la manipulación de los reforzadores de la conducta de consumo, han demostrado ser efectivas en la reducción del uso problemático de opioides (Carroll & Weiss, 2017; Dowell et al., 2016; Dugosh et al., 2016; Sullivan et al., 2019).

Esta perspectiva biopsicosocial del uso problemático de opioides se ve también respaldada por los diferentes estudios que han evaluado los factores que incrementan la probabilidad de que esto suceda durante el tratamiento con fármacos opioides a largo plazo, que serán descritos a continuación.

1.4.2. Factores de riesgo del uso problemático de fármacos opioides

Los factores que determinan el paso del simple uso de opioides de prescripción a la adicción han sido ampliamente estudiados en los últimos años. Dadas las elevadas consecuencias negativas derivadas de los trastornos por consumo de opioides, el análisis de cuáles son los determinantes médicos, psicológicos y sociales que incrementan la probabilidad de realizar un uso inadecuado de los mismos se convierte en un ámbito de investigación muy importante.

El conocimiento de estas variables es de vital importancia en el campo del tratamiento del dolor con fármacos opioides. Por un lado, porque permitiría identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides de prescripción antes de iniciar el tratamiento. Por otro lado, porque conocer cuáles son los factores de riesgo más relevantes su desarrollo facilitaría el establecimiento de las estrategias necesarias para su prevención una vez se inicia el tratamiento (Carballo et al., 2016; Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016). Por todo ello, son muchos los estudios que han analizado los factores de riesgo en el desarrollo del uso problemático de estos analgésicos. Sin embargo, pese a la multitud de estudios publicados hasta la fecha, todavía no hay un consenso sobre cuáles son los más importantes (Cragg et al., 2017), una situación en la que también ha influido la ya comentada disparidad de criterios utilizados para la evaluación del uso problemático de estos fármacos.

Factores sociodemográficos

La evaluación de factores sociodemográficos es de gran importancia no solo por la relación directa que variables como el género o la edad pueden tener en las conductas adictivas, sino también por su estrecha relación con otros factores de riesgo en el uso problemático de los fármacos opioides, como por ejemplo la comorbilidad psiquiátrica, el consumo de otras sustancias o el funcionamiento psicosocial (McHugh, Votaw, Sugarman, & Greenfield, 2018).

Sin embargo, los hallazgos sobre la influencia de las variables sociodemográficas en el uso problemático de opioides son heterogéneos (Voon et al., 2017). Algunos estudios señalan una mayor prevalencia de uso problemático de opioides en mujeres casadas, mujeres dependientes y en personas con edades avanzadas (Campbell et al., 2010a; Cochran et al., 2014). Por el contrario, otros estudios indican que este riesgo es mayor a edades más jóvenes (Boscarino et al., 2015; Han, Kass, Wilsey, & Li, 2013; Just, Mücke, & Bleckwenn, 2016; Webster, 2017), en solteros o divorciados (Hah et al., 2017) o en el género masculino (Cochran et al., 2014; Edlund et al., 2010; Han, Kass, Wilsey, & Li, 2013; Liebschutz et al., 2010). Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias de género en el desarrollo de la adicción a fármacos opioides (Back, Payne, Simpson, & Brady, 2010; Jamison et al., 2010; McHugh et al., 2013).

Pese a los resultados dispares obtenidos en el análisis de la relación directa entre las variables sociodemográficas y el uso problemático de opioides, sí que se han observado claras diferencias de género en la presencia de varios factores de riesgo. Por ejemplo, se ha observado que las mujeres presentan una mayor incidencia e intensidad percibida del dolor, un menor efecto analgésico con el tratamiento y una mayor presencia de psicopatología (Back et al., 2010; Brady et al., 2015; Campbell et al., 2010; Mendrek, Marchand, & Gaumond, 2014; Mogil & Bailey, 2010), todos ellos importantes factores de riesgo en el desarrollo de un uso problemático de opioides. El género femenino presenta también una mayor probabilidad de recibir la prescripción de fármacos opioides (Jamison et al., 2010; Serdarevic, Striley, & Cottler, 2017) y una mayor disfunción física y social (Manubay et al., 2015; Wu, Woody, Yang, & Blazer, 2010).

Por otro lado, los hombres parecen presentar un mayor consumo de otras sustancias como el alcohol, tabaco o el cannabis (Back, Lawson, Singleton, &

Brady, 2011; Choo, Douriez, & Green, 2014; Jamison et al., 2010; Manubay et al., 2015; Serdarevic et al., 2017), cuyo uso concomitante durante el tratamiento con opioides es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de un uso problemático de estos analgésicos (Hah et al., 2017; John et al., 2019; Webster, 2017).

Por último, en cuanto a la influencia de la edad en otros factores de riesgo, se ha observado una menor percepción del riesgo del uso de estos fármacos en población mayor de 65 años (de Sola et al., 2018) y, a su vez, el inicio a edades más jóvenes del consumo de otras sustancias también se ha observado como un predictor de la dependencia de analgésicos opioides (Cochran et al., 2014).

Factores médicos

La presencia de mayores problemas de salud como las infecciones o las dificultades metabólicas también son factores de riesgo para el uso problemático de los fármacos opioides, siendo mayor el uso de los servicios médicos, incluyendo los de salud mental, en aquellos que lo realizan (Boscarino et al., 2015; Cochran et al., 2014; Reinhart et al., 2018).

De igual modo, las indicaciones terapéuticas dentro del tratamiento con opioides también son variables predictoras del uso problemático. Un mayor número de días de prescripción junto con una mayor dosis diaria han sido señaladas como variables predictoras del trastorno por consumo de opioides y como factores de riesgo en la cronificación del dolor (Campbell et al., 2015; Dowell et al., 2013; Edlund, Martin, Fan, Devries, et al., 2010; Just et al., 2016; Rivat & Ballantyne, 2016). Además, tanto el uso continuado como la prescripción de dosis elevadas de opioides están relacionadas con una reducción de la capacidad analgésica de estos fármacos y con el desarrollo de una mayor sensibilidad hacia el dolor (Ballantyne, 2017; Chang & Compton, 2013; Jamison, Link, & Marceau, 2009; Morasco et al., 2017; Sullivan, Von Korff, Banta-Green, Merrill, & Saunders, 2010; Tompkins & Campbell, 2011), variables que a su vez son indicativas de una posible presencia de tolerancia al fármaco, una de las principales señales del desarrollo de dependencia.

Por otro lado, el consumo de otros psicofármacos, como las benzodiacepinas y los ISRS, en combinación con fármacos opioides parece estar relacionado con

el uso inadecuado de estos analgésicos, así como con mayores problemas de dolor y un mayor consumo de los mismos, tanto en cantidad como en tiempo (Boscarino et al., 2010; Chou et al., 2015; Cochran et al., 2014; Edlund, Martin, Fan, Devries, et al., 2010). En este sentido, como se ha mencionado anteriormente, las guías internacionales de práctica clínica desaconsejan el uso de benzodiacepinas en combinación con los fármacos opioides ya que incrementan la probabilidad de presentar efectos adversos y, debido a su poder sedante, la morbimortalidad asociada al uso del fármaco (Dasgupta et al., 2016; Dowell et al., 2016; Park, Saitz, Ganoczy, Ilgen, & Bohnert, 2015).

Factores psicológicos

Los antecedentes tanto personales y/o familiares y el abuso actual de sustancias como el alcohol, el tabaco o la marihuana han sido identificados como el mejor predictor del uso problemático de opioides de prescripción y con su utilización en mayores dosis (Boscarino et al., 2010; Edlund, Martin, Fan, Braden, et al., 2010; Hah et al., 2017; Matteliano, St. Marie, & Oliver, 2014; Sehgal, Manchikanti, & Smith, 2012; Skala et al., 2013; Webster, 2017). Por este motivo, tanto el consumo previo de otras sustancias (incluso si se realiza a edades tempranas) como durante el tratamiento debe ser evaluado y controlado para prevenir el desarrollo de un trastorno por consumo de opioides (Fiellin, Tetrault, Becker, Fiellin, & Desai, 2013; Rajabi, Dehghani, Shojaei, Farjam, & Motevalian, 2019; Young-Wolff, Klebaner, Weisner, von Korff, & Campbell, 2017; Zale et al., 2015).

Por otro lado, aunque la sintomatología ansioso-depresiva es común en pacientes con dolor crónico (Pergolizzi et al., 2013), la historia previa o actual de depresión y la presencia de otros trastornos psicológicos y/o psiquiátricos destacan como importantes factores de riesgo en el uso inadecuado de opioides (Boscarino et al., 2010; Chou et al., 2009; Cochran et al., 2014; Martel, Dolman, Edwards, Jamison, & Wasan, 2014; Matteliano et al., 2014; Sehgal et al., 2012; Skala et al., 2013; Sullivan et al., 2010).

Los síntomas depresivos se han visto asociados a mayores tasas de uso inadecuado de opioides, incluso en pacientes sin historia previa de abuso de sustancias (Grattan et al., 2012). En relación a esto, diversos autores han indicado

que, en los pacientes con depresión, el efecto sedante del fármaco podría utilizarse no solo para el alivio del dolor, sino también como automedicación para la reducción de la sintomatología depresiva, la cual comparte tanto mecanismos biológicos como factores de riesgo con el dolor crónico (Garland et al., 2013; Grattan et al., 2012; Sheng et al., 2017; Sullivan, 2018).

Del mismo modo, se ha observado que la exposición continuada a estos analgésicos, aumenta la probabilidad de desarrollo de depresión, en pacientes con y sin historial reciente de este trastorno (Scherrer et al., 2016, 2014). Esta probabilidad es aún mayor en personas con una baja autoeficacia en el manejo del dolor o que han iniciado el consumo de estos fármacos a edades más jóvenes (Smith et al., 2015). Esta relación también se ha observado de manera inversa, ya que los pacientes con sintomatología depresiva y otros trastornos del ánimo tienen una probabilidad hasta tres veces mayor de recibir tratamiento con fármacos opioides más fuertes, durante más tiempo y con una mayor dosis diaria prescrita (Braden et al., 2009; Halbert, Davis, & Wee, 2016; Just et al., 2016; Sullivan, 2016). En este sentido, aunque se ha observado que el propio consumo del fármaco está relacionado con un mayor riesgo de realizar un uso problemático del mismo, esta relación parece estar parcialmente mediada por la presencia de trastornos ansioso-depresivos (Edlund, Sullivan, Steffick, Harris, & Wells, 2007).

Por último, diferentes autores señalan que la comorbilidad psicopatológica también parece afectar a los niveles de dolor que el paciente experimenta. La relación entre ambas variables es bidireccional ya que, por un lado, la presencia de dolor dificulta el tratamiento de la depresión y esta, a su vez, incrementa los niveles de dolor aumentando la probabilidad de recibir la prescripción de opioides (Mailis-Gagnon et al., 2011; Rayner et al., 2016; Sullivan, 2018). Estos niveles de intensidad e interferencia percibida del dolor elevados se han visto, también, relacionados con el uso problemático de fármacos opioides (Boscarino et al., 2010; Hartwell, Pfeifer, McCauley, Moran-Santa Maria, & Back, 2014; Jamison et al., 2009; Liebschutz et al., 2010; Sullivan et al., 2010).

En relación a esto, tal y como se ha señalado anteriormente, diferentes autores señalan que la exposición prolongada al dolor puede generar cambios fisiológicos que incrementan la probabilidad de realizar un uso problemático del fármaco (Higgins et al., 2018; Massaly et al., 2016). Además, estos mayores niveles de

intensidad del dolor también están relacionados con el desarrollo de hiperalgesia que, aunque es considerada una neuroadaptación habitual durante la exposición continuada al fármaco opioide, también se ha visto relacionada con un mayor riesgo de realizar un uso problemático del mismo (Ballantyne, 2017; Feingold, Goor-Aryeh, Bril, Delayahu, & Lev-Ran, 2017; Morasco et al., 2017; Wachholtz et al., 2015). Asimismo, el empeoramiento del dolor también puede producirse como consecuencia de la aparición del síndrome de abstinencia cuando se interrumpe el consumo del fármaco, lo que puede incrementar el uso del mismo para evitar esta sintomatología (Tompkins et al., 2016; Wassum, Greenfield, Linker, Maidment, & Ostlund, 2016; Weiss et al., 2014).

1.5. Instrumentos de evaluación del uso problemático de fármacos opioides

1.5.1. La evaluación psicológica del uso problemático de fármacos opioides

El desarrollo de estrategias de control del uso problemático de fármacos opioides se ha convertido en uno de los objetivos prioritarios de todas aquellas áreas implicadas en el tratamiento del dolor crónico. Debido al potencial adictivo de estos fármacos, así como por las posibles consecuencias negativas derivadas de su uso incorrecto, la creación de guías de práctica clínica, así como de recomendaciones de prácticas seguras de prescripción es fundamental. En este sentido, las instituciones más relevantes en el campo de las adicciones y el dolor señalan que la realización de una evaluación global y multidimensional del paciente que va a recibir la prescripción de fármacos opioides, es una de las principales medidas para minimizar riesgos y garantizar el uso seguro de estos analgésicos (Dowell et al., 2016; Guardia Serecigni et al., 2017; O'Brien et al., 2017; Smith et al., 2017).

Con la realización de esta evaluación multidimensional se persigue garantizar durante todo el proceso terapéutico la seguridad del paciente y la efectividad del tratamiento. Para ello, instituciones como la *American Pain Society* (APS), la *American Academy of Pain Medicine* (AAPM), el *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) y el *National Institute of Mental Health* (NIMH) (Chou et al., 2015) y, a nivel nacional, guías como la Guía de consenso para El buen uso de analgésico opioides (Guardia Serecigni et al., 2017) recomiendan que dentro de esta evaluación se incorporen todas aquellas variables relacionadas con un mayor riesgo de uso inadecuado de fármacos opioides.

Asimismo, se insta a la utilización de instrumentos que hayan sido desarrollado y validados para la evaluación de este riesgo en poblaciones específicas como son los pacientes con dolor crónico. Con su utilización dentro del sistema sanitario (por ejemplo, en las Unidades de Tratamiento de Dolor), se consigue no solo la identificación de casos de abuso sino también la mejora de la planificación de las intervenciones farmacológicas y el desarrollo de estrategias para la prevención del desarrollo de adicción dentro del tratamiento con fármacos opioides (Chang & Compton, 2013).

Por este motivo, son muchos los autores que se han centrado en la creación de diferentes herramientas de evaluación válidas y fiables para el seguimiento de variables tanto médicas como psicológicas, durante el tratamiento con fármacos opioides. Algunos ejemplos de estas herramientas son, por ejemplo, las bases de datos informatizadas donde se permite el registro de la historia de uso y prescripciones de fármacos opioides por los clínicos (Brady et al., 2015; Morgan, Weaver, Sayeed, & Orr, 2013), así como múltiples instrumentos de evaluación psicológica que permiten detectar y medir el riesgo de desarrollo de un trastorno por consumo de opioides de prescripción (Lawrence, Mogford, & Colvin, 2017).

Tal y como señalan Carballo et al. (2016), la importancia de la evaluación es tal que no debería limitarse al inicio del tratamiento, sino que tendría que realizarse de forma periódica y exhaustiva mientras el paciente se encuentre bajo tratamiento con analgésicos opioides. La evaluación inicial tendría como objetivo prioritario delimitar la situación actual del paciente y las posibles alternativas de tratamiento, en caso de que el riesgo de realizar un uso problemático del fármaco supere los posibles beneficios de su prescripción. Del mismo modo, la evaluación de control tendría como objetivo principal la supervisión periódica de la efectividad del tratamiento opioide y del uso del fármaco por parte del paciente. En este sentido, la utilización de instrumentos de evaluación psicológica durante el seguimiento del tratamiento presenta múltiples beneficios y objetivos, entre los que destacan los siguientes (Carballo et al., 2016):

a) Poder identificar pacientes que hayan desarrollado un trastorno por consumo de opioides.

b) Poder analizar cuáles son los factores de riesgo médicos, psicológicos y sociales que incrementan la probabilidad de realizar un uso inadecuado de los opioides.
c) Poder escoger entre las diferentes opciones terapéuticas en función del nivel de riesgo de desarrollar adicción que el paciente presente.
d) Si se decide la prescripción de analgésicos opioides, poder planificar la estructura del tratamiento (fármaco, dosis y vía de administración, y posible uso de coadyuvantes) y consensuar los objetivos del mismo con el paciente, en función del nivel de riesgo de abuso.
e) Poder crear estrategias e intervenciones que se apliquen junto con el tratamiento con fármacos opioides con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar adicción.
f) En el caso de que se detecte un trastorno por consumo de opioides, iniciar un tratamiento específico para la deshabituación de fármacos opioides.

Evaluación de inicio

Antes del inicio del tratamiento con opioides es importante delimitar las características del paciente y de su patología, a través de la exploración física, para poder orientar la selección del tratamiento adecuado (Thorson et al., 2014). Además, es importante la evaluación de factores psicosociales que puedan estar incrementando tanto los niveles de dolor como el riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides, en el caso de que se contemple la prescripción de un fármaco de este tipo. Para ello se recomienda especialmente la valoración de las siguientes variables (Carballo et al., 2016):

Características sociodemográficas

Aunque la evaluación y seguimiento del riesgo de abuso debe hacerse con independencia del género, variables sociodemográficas como el sexo, la edad o la situación laboral deben ser evaluados por sus ya mencionadas características como factores de riesgo y/o protección. Estas variables pueden recogerse tanto en entrevista clínica, como a través de la historia clínica que además puede ser utilizada para detectar problemas previos o actuales de salud que puedan ser relevantes dentro del tratamiento con fármacos opioides (Carballo et al., 2016).

Estado de salud general

Para la valoración del estado de salud general, junto la revisión de la historia clínica del paciente, pueden administrarse cuestionarios como el *Cuestionario de Salud SF-36* (Alonso, Prieto, & Antó, 1995) o el *Cuestionario de Salud General* (Lobo, Pérez-Echeverría, & Artal, 1986), los cuales han sido desarrollados para la medición de diferentes dimensiones del estado de salud como la función física, social, la salud mental, el dolor o la percepción de salud en general. Con estos cuestionarios también se puede valorar la presencia de sintomatología ansioso-depresiva, además de trastornos del sueño como el insomnio.

Consumo de sustancias psicoactivas

Como se ha mencionado anteriormente, la evaluación del consumo de sustancias psicoactivas es fundamental tanto al inicio como durante el tratamiento, dado que los antecedentes de abuso de sustancias tanto personal como familiar son considerados uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de un trastorno por consumo de opioides.

Para ello pueden utilizarse instrumentos de screening como el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT; Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente, & Grant, 1993), en su versión española (Rubio, Bermejo, Caballero, & Santo-Domingo, 1998) para la detección de trastornos debidos al consumo de alcohol o el *Drug Abuse Screening Test* (DAST-10; Bohn, Babor, & Kranzler, 1991), que también cuenta con versión validada al español (Pérez, García, de Vicente, Oliveras, & Lahoz, 2010) para detectar el abuso de drogas ilegales. También puede utilizarse el *Screening Instrument for Substance Abuse Potential* (SISAP; Coambs, Jarry, Santhiapillai, Abrahamsohn, & Atance, 1996), otro instrumento que permite de forma breve y rápida evaluar el riesgo potencial de abuso de fármacos opioides, a través de la evaluación de la historia previa de abuso de alcohol y otras drogas. Junto a ellos pueden utilizarse también pruebas bioquímicas como test de orina junto a informes de colaterales (familiares o allegados al paciente) que puedan complementar la información recogida en los autoinformes (Carballo et al., 2016).

Por último, si se detecta un posible abuso de sustancias, es recomendable también la realización de una valoración más exhaustiva con el uso de entrevistas

como el *Adicction Severity Index version 6.0* (ASI-6; Bobes García et al., 2007) que permite valorar la gravedad del uso de sustancias, así como de otras áreas vitales de paciente (estado de salud, problemas laborales y/o legales, estado psicopatológico, y relaciones familiares y sociales).

Valoración del dolor y del impacto en las áreas vitales

A la hora de decidir el tratamiento adecuado para el paciente, la valoración de la historia y características del dolor junto con los factores que puedan incrementarlo es indispensable (Dowell et al., 2016). Para esta valoración puede utilizarse junto con el examen físico y otras técnicas diagnósticas, autoinformes que permitan determinar el grado de dolor subjetivo experimentado por el paciente, así como el impacto que este tiene en su actividad diaria.

Uno de los instrumentos más ampliamente utilizados es el *Brief Pain Inventory* (Cleeland & Ryan, 1994) o *Cuestionario Breve de Dolor*, en su versión española (Badia et al., 2003), que evalúa tanto la intensidad del dolor máxima, mínima, media y actual, como el impacto del dolor en diferentes actividades diarias. Junto a este cuestionario, el uso de Escalas Visuales Analógicas resulta de gran utilidad para valorar la intensidad del dolor, pudiéndose utilizar a lo largo de todo el tratamiento con el fin de evaluar la efectividad del mismo.

Asimismo, dado que la calidad de sueño es una de las áreas en las que el dolor crónico más interfiere (Jank, Gallee, Boeckle, Fiegl, & Pieh, 2017; Keilani, Crevenna, & Dorner, 2018) y que los problemas de sueño pueden incrementar el riesgo de efectos adversos durante el uso a largo plazo de opioides, la evaluación del sueño y el control periódico de la medicación consumida para su tratamiento es de gran importancia (Cheatle, Comer, Wunsch, Skoufalos, & Reddy, 2014; Cheatle & Webster, 2015).

Para ello puede hacerse uso de medidas como el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI; Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989), el cual cuenta con versión validada al español (Royuela & Macías Fernández, 1997) o el *Insomnia Severity Index* (ISI, Bastien, Vallières, & Morin, 2001), también en su versión española (Fernandez-Mendoza et al., 2012). Ambas medidas han sido ampliamente utilizadas para la evaluación de problemas de sueño, la satisfacción subjetiva con el mismo y el impacto que éste tiene en la calidad de vida.

Evaluación estado psicológico

Dado que el historial psicopatológico previo y actual es otro de los principales factores de riesgo tanto en el incremento de los niveles de dolor como en el desarrollo de un trastorno por consumo de fármacos opioides, su evaluación antes del inicio del tratamiento con fármacos opioides es imprescindible (Chou et al., 2015).

Para esta evaluación pueden utilizarse instrumentos ampliamente utilizados como el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; Zigmond & Snaith, 1983), el cual cuenta con versión española (Quintana et al., 2003) y consta de dos sub-escalas para valorar sintomatología ansiosa y depresiva. También pueden utilizarse instrumentos más extensos como el *Inventario de Síntomas Revisado (Symptom Checklist-90-R,* SCL-90-R) de Derogatis (1975) que evalúa sintomatología y malestar psicológico o el *Inventario Clínico Multiaxial de Millon III* (MCMI-III; Millon & Davis, 1997) con el que se pueden evaluar patrones de personalidad y síndromes clínicos que permiten establecer un perfil psicopatológico detallado del paciente. Ambos instrumentos también han sido adaptados y validados para su uso en población española.

Evaluación general del riesgo de abuso

Por último, también es importante el uso de instrumentos que han sido desarrollados de forma específica para la valoración del riesgo de abuso de opioides durante el tratamiento. En estos instrumentos se evalúan varias de las dimensiones que se consideran como los principales factores de riesgo en el desarrollo de un trastorno por consumo de fármacos opioides.

Un ejemplo de estos instrumentos es el conocido *Opioid Risk Tool* (ORT; Webster & Webster, 2005), cuya versión revisada ha sido publicada recientemente (Cheatle, Compton, Dhingra, Wasser, & O'Brien, 2019), así como el *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised* (SOAPP-R; Butler, Fernandez, Benoit, Budman, & Jamison, 2008), un autoinforme desarrollado específicamente para predecir el abuso de psicofármacos en pacientes con dolor. En el caso del ORT revisado (Cheatle et al., 2019), este instrumento divide el riesgo en bajo y alto tras la valoración de las siguientes dimensiones: historia familiar y personal de abuso de sustancias, edad y

presencia de trastornos psicológicos. En cuanto al SOAPP-R (Butler et al., 2008), las dimensiones evaluadas son la historia de consumo de alcohol u otras sustancias, el estado psicológico y el estrés; siendo una mayor puntuación indicativo de un mayor riesgo de abuso de fármacos opioides.

Evaluación de control

Una vez se inicia el tratamiento con analgésicos opioides, se recomienda que la primera evaluación de control se realice antes de las cuatro semanas. Esta valoración de los riesgos y beneficios del tratamiento debe realizarse de forma periódica, siendo recomendable su aplicación cada 3 meses o, incluso, de forma más frecuente (Dowell et al., 2016). En estas evaluaciones se recomienda especialmente el control de las siguientes variables (Carballo et al., 2016):

Evaluación del uso del fármaco opioide

El consumo en dosis mayores de las prescritas o los intentos por reducir la dosis son indicativos de un posible uso problemático del fármaco por lo que, durante el tratamiento, es muy importante evaluar cómo el paciente está utilizando el fármaco y si se adhiere a la pauta prescrita por el especialista.

Los autorregistros, marcadores bioquímicos o las entrevistas a colaterales son una herramienta válida y fiable para la evaluación del correcto uso del fármaco opioide (Carballo et al., 2016). En el caso de los autorregistros, estos pueden ser de gran utilidad tanto para la medición del uso del fármaco (dosis y frecuencia de uso o la vía de administración) como para el seguimiento del nivel de dolor diario. Una revisión periódica de estos autorregistros en consulta junto con el uso de marcadores bioquímicos como las muestras de orina pueden servir de apoyo en el juicio clínico para el ajuste del tratamiento y el análisis de su efectividad (Lawrence et al., 2017). Además, permite detectar posibles detonantes de un mayor consumo del fármaco, algo que resulta de gran utilidad para detectar aquellas situaciones de riesgo donde el paciente presenta menos estrategias de afrontamiento para el manejo del dolor.

La información que se extrae de esas pruebas puede además ser contrastada con la evaluación de personas que convivan con el paciente, que pueden dar más información sobre su capacidad funcional y sobre conductas indicativas de un uso

inadecuado del fármaco. Del mismo modo, la revisión de la historia clínica es imprescindible para detectar si el paciente ha acudido a los servicios de urgencias o a otros especialistas en búsqueda de más medicación y para verificar cualquier posible interacción con otros fármacos que el paciente esté consumiendo y evitar una sobreprescripción de opioides que aumente el riesgo de abuso de estos analgésicos. El uso de los registros clínicos ha demostrado ser también útil en la detección del uso inadecuado de estos fármacos (Campbell et al., 2018).

Evaluación de la respuesta al tratamiento con opioides

El *Pain Assessment and Documentation Tool* (PADT, Passik et al., 2004) o el *Pain Medication Questionnaire* (PMQ, Adams et al., 2004) son algunas de las herramientas que pueden utilizarse con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento, así como la presencia de efectos adversos o uso inapropiado del fármaco opioide.

En el cuestionario PADT (Passik et al., 2004) además de valorar el efecto analgésico del fármaco, analiza la capacidad funcional del paciente, los efectos adversos del tratamiento y la posible presencia de conductas indicativas de abuso, como recetas extraviadas o excesiva sedación. Del mismo modo, el PMQ (Adams et al., 2004) ha sido desarrollado para evaluar el uso problemático de analgésicos opioides en población con dolor crónico, centrándose para ello en la capacidad funcional del paciente y el patrón de uso del fármaco. Estos instrumentos todavía no cuentan con una versión adaptada al español.

Asimismo, durante todo el tratamiento sigue siendo fundamental evaluar tanto la intensidad como la interferencia subjetiva del dolor en la actividad diaria del paciente con las herramientas anteriormente mencionadas.

Evaluación del trastorno por consumo de fármacos opioides

Junto a todas las estrategias de evaluación anteriormente descritas deben incorporarse, además de checklists que recogen los criterios de TCO del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), el uso de autoinformes específicos para la evaluación del uso problemático de opioides (Smith et al., 2017).

Además de los anteriormente descritos (PADT y PMQ), los instrumentos que se utilizan con mayor frecuencia para la identificación del uso problemático de fármacos opioides durante el tratamiento del dolor crónico son los siguientes: el

Current Opioid Misuse Measure (COMM; Butler et al., 2007), el *Prescription Drug Abuse Questionnaire* (PDUQ; Compton, Darakjian, & Miotto, 1998), el *Prescription Opioid Misuse Index* (POMI; Knisely, Wunsch, Cropsey, & Campbell, 2008) y el *Prescribed Opioid Difficulties Scale* (PODS, Banta-Green et al., 2010).

El COMM (Butler et al., 2007) está diseñado para uso exclusivo por parte del clínico. Compuesto por 17 ítems de respuesta tipo Likert y creado específicamente para población con dolor crónico, mide el uso problemático del fármaco a lo largo de los últimos 30 días. Por un lado, mide signos o síntomas de intoxicación. También evalúa el incumplimiento de las prescripciones médicas y uso de los servicios de urgencias, problemas emocionales o psiquiátricos, evidencia de una respuesta pobre a la medicación y el uso problemático del fármaco opioide. Por último, también evalúa conductas problemáticas de uso de medicamentos.

Por su parte, el POMI (Knisely et al., 2008) es una entrevista clínica compuesta formada por 6 ítems de respuesta binaria (sí/no) donde se evalúa la pauta de uso del fármaco (dosis, frecuencia de consumo), la necesidad de acortar el tiempo entre tomas, o la sensación de euforia y/o placer después de la toma. Asimismo, se recoge la visita a servicios de urgencia y la toma de la medicación por problemas diferentes al dolor crónico.

En cuanto al PDUQ (Compton et al., 1998) inicialmente fue desarrollado para su administración en formato entrevista, creándose una versión posterior para ser utilizado como autoinforme por parte del paciente (PDUQ-p; Compton, Wu, Schieffer, Pham, & Naliboff, 2008). En este cuestionario se recogen 5 dimensiones relacionadas con el uso problemático del analgésico opioide: características del dolor crónico, patrón de uso del opioide, factores sociales y familiares, historia personal y familiar de abuso o dependencia de sustancias e historial psicopatológico.

Por último, el PODS (Banta-Green et al., 2010) aunque no se creó con la finalidad principal de identificar pacientes problemáticos, presenta dos subescalas donde se recogen los problemas y preocupaciones de los pacientes atribuidos al uso de fármacos opioides, los cuales pueden ser tenidos en cuenta para conocer la situación actual del paciente con respecto al uso del fármaco.

Evaluación de variables relacionadas con el TCO

Finalmente, la evaluación del *craving* y de la presencia de síntomas de abstinencia también es de gran importancia, dado que la aparición de estos fenómenos durante el tratamiento se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar un TCO (Martel, Dolman, et al., 2014; Martel et al., 2016; Wassum et al., 2016; Weiss et al., 2014).

Para ello puede hacerse uso de medidas como la escala de Craving de Weiss para la identificación de *craving* de fármacos opioides o la *Adjective Rating Scale for Withdrawal* (ARSW; Amass, Kamien, & Mikulich, 2000), para la evaluación del síndrome de abstinencia durante el tratamiento con estos analgésicos.

La escala de Craving de Weiss (Weiss, Griffin, & Hufford, 1995) está formada por 5 ítems en los que evalúa la presencia de craving del fármaco, mediante una escala visual analógica de 0 a 10 puntos. En estos ítems se evalúa: (a) la intensidad actual del craving, (b) la intensidad del mismo durante las 24 horas previas, (c) la frecuencia con la que se experimenta y (d) la intensidad y (e) probabilidad de aparición del craving ante estímulos relacionados con el uso del fármaco.

Por su parte, el ARSW está formado por 16 ítems con escalas de respuesta tipo Likert que evalúan síntomas de abstinencia de opioides (p.ej. calambres musculares, náuseas, irritabilidad, etc.). La intensidad de cada síntoma se evalúa en una escala de 0 (nada) al 9 (grave), utilizándose la puntuación total del instrumento para valorar la gravedad del síndrome de abstinencia.

1.6. Limitaciones de los estudios previos

A lo largo de la presente introducción general se ha descrito la relación entre los distintos artículos que conforman esta Tesis Doctoral, así como las necesidades existentes en el campo de la investigación del uso problemático de fármacos opioides. Pese a que la evaluación basada en la evidencia es la piedra angular tanto del tratamiento óptimo del dolor crónico como de la prevención del uso inadecuado de estos analgésicos (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016; Guardia Serecigni et al., 2017), las limitaciones en esta línea de investigación son numerosas. De entre todas ellas, destacan cuatro principales limitaciones que justifican los objetivos sobre los que se desarrolla la presente Tesis Doctoral y las cuales se detallan, en mayor profundidad, a continuación.

1.6.1. Falta de datos actualizados

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la disparidad de criterios utilizados para la evaluación del uso problemático de opioides ha derivado en una falta de datos de prevalencia actualizados. Además, pocos de los estudios publicados se centran en la evaluación específica de población usuaria de Unidades de Tratamiento de Dolor, una limitación que es aún mayor en España donde éste es un campo de investigación poco estudiado.

Por otro lado, la modificación en los criterios diagnósticos del TCO en la nueva edición del DSM-5, también ha repercutido en la falta de datos actualizados con los que se pueda determinar la repercusión que estos cambios tienen tanto a nivel clínico como epidemiológico (Chou et al., 2015; Degenhardt et al., 2015). La eliminación de los criterios de tolerancia y síndrome de abstinencia, la inclusión del nuevo criterio de *craving* y la bajada del punto de corte para el diagnóstico del trastorno adictivo, puede repercutir directamente sobre la epidemiologia del

uso problemático de opioides incrementando la disparidad en las tasas de prevalencia de los trastornos adictivos (Campbell et al., 2016; Chou et al., 2015; Degenhardt et al., 2015; Frances & Nardo, 2013). Por este motivo, también son necesarios nuevos estudios que solventen la falta de datos de prevalencia utilizando los nuevos criterios diagnósticos del DSM-5.

1.6.2. Falta de análisis de los factores de riesgo del uso problemático de opioides en población española

Del mismo modo y en consonancia con la anterior limitación, en España, existen importantes lagunas de conocimiento en lo que respecta al análisis de los factores médicos y psicológicos asociados al uso problemático de opioides en pacientes con dolor crónico. Hasta la fecha, no se han desarrollado estudios cuya línea de investigación se centre en evaluar si los principales factores de riesgo hallados en investigaciones con muestras de otros países, son también los que incrementan en población española la probabilidad de desarrollar un TCO cuando se consumen los fármacos opioides a largo plazo.

En esta limitación ha influido particularmente la falta de instrumentos traducidos, adaptados y validados en población española. Un aspecto que ha dificultado la evaluación de las variables relacionadas con el uso problemático de opioides en poblaciones específicas como las personas aquejadas de dolor crónico (Carballo et al., 2016).

1.6.3. Falta de instrumentos adaptados y validados para su uso en población con dolor crónico

Aunque la falta de instrumentos adaptados y validados es especialmente acusada en España, esta situación no es solo característica de este país. En las últimas décadas se han desarrollado un importante número de instrumentos estandarizados para identificar el uso problemático de fármacos opioides en pacientes con dolor crónico (Smith et al., 2017). Sin embargo, algunos de los estudios que hay publicados al respecto tienen importantes limitaciones metodológicas, destacando entre ellas la falta de consenso a la hora de definir el uso problemático de los fármacos opioides y la falta de validaciones que utilicen

un instrumento estándar de referencia para establecer la validez diagnóstica de los instrumentos creados (Smith et al., 2013, 2017).

Asimismo, con los recientes cambios incluidos en el DSM-5, se torna necesaria la ampliación de estos estudios de validación, para poder analizar la fiabilidad y validez de los instrumentos, atendiendo a la nueva definición del trastorno por consumo de opioides propuesta en la nueva edición del DSM (Chou et al., 2015; Voon et al., 2017). Nuevamente, estas limitaciones son aún mayores en España donde la evaluación del uso problemático de opioides sigue siendo un ámbito poco estudiado de la investigación.

1.6.4. Falta de evaluación de la utilidad clínica de los instrumentos para la predicción del TCO

Por último, también existen carencias en la evidencia existente sobre la precisión y eficacia del uso de los instrumentos de evaluación para la reducción y minimización del riesgo del uso problemático de opioides (Chou et al., 2015; Voon et al., 2017). Una limitación importante si se tiene en cuenta que los profesionales sanitarios necesitan herramientas válidas y fiables que se ajusten a la realidad de la práctica clínica donde, entre otras características, se necesita que estos procedimientos sean costo-efectivos y de rápida y fácil aplicación (Lawrence et al., 2017; Sehgal et al., 2012).

Además, el abandono de las clasificaciones diagnósticas de abuso y dependencia para el establecimiento de un único trastorno por consumo de opioides, así como la eliminación de los marcadores fisiológicos de la dependencia cuando el medicamento se consume bajo supervisión médica adecuada, han sido especialmente controvertidos y han generado nuevas preguntas de investigación (Becoña, 2016; Bhad, Lal, & Balhara, 2015; Caetano, 2011; Frances & Raven, 2013; Hall et al., 2015; Hammer et al., 2013). Dentro de estas preguntas de investigación destaca la necesidad de analizar la idoneidad de los cambios incorporados (p.ej. la eliminación del síndrome de abstinencia como criterio diagnóstico) a la hora de evaluar en el ámbito clínico un posible trastorno por consumo de opioides (Degenhardt et al., 2015; Frances & Nardo, 2013; Frances & Raven, 2013; Passik et al., 2011).

2 Objetivos

Dadas las limitaciones sobre las investigaciones publicadas sobre el tema y la falta de estudios realizados en población española, el **objetivo general** de la presente Tesis Doctoral es analizar la prevalencia de uso problemático de fármacos opioides en población con dolor crónico y sus factores asociados, así como proponer herramientas para su evaluación y predicción.

Los **objetivos específicos** son los siguientes:

1) Analizar la prevalencia de consumo y uso problemático de fármacos opioides, así como la gravedad del mismo, durante el tratamiento del dolor crónico no oncológico en población española usuaria de Unidades de Tratamiento de Dolor.
2) Analizar los factores de riesgo psicológicos (p.ej., ansiedad, dolor percibido), médicos (p.ej., número de fármacos consumidos para otras enfermedades) y sociales (p.ej., interferencia del dolor en la actividad laboral) asociados al uso problemático de estos fármacos, en pacientes de dichas Unidades.
3) Adaptar, traducir y analizar las propiedades psicométricas de un instrumento para la evaluación del síndrome de abstinencia durante el tratamiento con opioides a largo plazo, en población española con dolor crónico no oncológico, dada la importancia que este tiene en la aparición del uso problemático.
4) Evaluar la utilidad clínica de dicho instrumento para la predicción de la gravedad del trastorno por consumo de opioides durante el tratamiento con opioides a largo plazo.

II

Parte empírica

3 Método

La presente Tesis Doctoral se encuentra enmarcada dentro de un proyecto de investigación, titulado “Evaluación del abuso de fármacos opioides en pacientes crónicos”. Éste fue realizado desde la Unidad de Conductas Adictivas e Intervención Breve (UCAB) del Centro de Psicología Aplicada de la Universidad Miguel Hernández de Elche, en colaboración con el Hospital General Universitario de Elche (HGUE). Dicho proyecto de investigación fue financiado en la convocatoria de “Ayudas para la realización de trabajos de investigación para la mejora de la atención del paciente crónico complejo y del paciente susceptible de cuidados paliativos (2013)” de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana (ref. PCC-18/13).

3.1. Participantes

Para la elaboración de los estudios de la presente Tesis Doctoral, se seleccionaron a hombres y mujeres de la Unidad de Dolor del HGUE, en tratamiento con fármacos opioides para la patología de dolor crónico. Se establecieron como criterios de inclusión (a) ser mayor de 18 años y (b) consumir el fármaco opioide a largo plazo, el cual está establecido como un periodo mayor de 90 días (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016). Por otro lado, se estableció como criterios de exclusión (a) no poder ser evaluados adecuadamente (por estar bajo los efectos de alguna de las sustancias o por problemas neurológicos) y (b) no aceptar realizar la evaluación completa.

La muestra total incluida en la presente Tesis Doctoral alcanzó los 254 pacientes, cuya edad media fue de 54±14 años (rango 25-94 años), siendo el 69% de la muestra mujeres y el 31% hombres. En lo referente al estado civil, la mayoría de los evaluados estaban casados (67%, *n*=153) y jubilados (46%, *n*=104) o en situación de desempleo (26%, *n*=58) o baja laboral (14%, *n*=32). En cuanto al nivel educativo, el 24% (*n*=55) no tenía estudios, el 31% (*n*=71) había cursado estudios primarios, el 38% (*n*=86) estudios medios y el 7% (*n*=16) estudios superiores.

Los principales trastornos por los que los participantes recibieron la prescripción de un fármaco opioide fueron el dolor de espalda (56%, *n*=128), piernas (15%, *n*=34) y cuello u hombros (12%, *n*=28). Asimismo, sobre el tratamiento con opioides, los principios activos más utilizados fueron el tramadol/paracetamol (22%, *n*=51), el hidrocloruro de oxicodona/naloxona (18%, *n*=42), el tapentadol (18%, *n*=42) y el fentanilo (8%, *n*=18), siendo la vía oral (60%, *n*=137) la mayoritariamente utilizada para la administración de estos fármacos.

3.2. Variables e instrumentos

A lo largo de los cuatro estudios que conforman la Tesis Doctoral se evaluaron las siguientes variables con los instrumentos descritos a continuación. Para aquellos instrumentos de los que no se disponía de una versión en español, se realizó la traducción del instrumento y se comprobaron las propiedades psicométricas del mismo en la muestra del estudio.

Variables sociodemográficas

Se evaluó mediante ítems creados ad-hoc las siguientes características sociodemográficas del paciente: edad, sexo, estado civil, situación laboral y nivel educativo.

Variables médicas

Asistencia médica recibida: fue evaluada a través de 2 ítems elaborados ad hoc, en los que se recoge: 1) el número total de fármacos consumidos habitualmente por el paciente para diferentes problemas médicos, incluyendo el

uso de psicofármacos (p.ej. ansiolíticos y antidepresivos) y 2) el número de médicos especialistas a los que acude el paciente de manera habitual.

Características del tratamiento farmacológico: fueron medidas mediante un cuestionario, creado ad hoc, donde se recogió tanto el diagnóstico por el que el paciente acude a la Unidad del Dolor como las características del tratamiento farmacológico prescrito para dicha patología. Sobre las características del tratamiento se evaluaron las siguientes variables: tiempo en tratamiento con opioides de prescripción, principio activo del fármaco opioide y dosis en miligramos consumida diariamente, así como, el uso de medicación adyuvante para el tratamiento del dolor. Dado que el potencial analgésico de cada fármaco opioide puede variar y para poder realizar comparaciones entre diferentes tipos de opioides, la dosis diaria prescrita de cada fármaco se estandarizó mediante su conversión a dosis de morfina equivalente (ver ejemplo en Tabla 5), usando para ello las guías de la American Pain Society (2016). En el caso de que el paciente consumiera más de un opioide, la dosis total de morfina equivalente se calculó mediante la suma de las dosis equivalentes de morfina de cada uno de los fármacos prescritos.

Tabla 5. Ejemplo de cálculo de dosis equivalente de morfina

Principio activo	Dosis diaria en mg*	Ratio (opioide a morfina)	Dosis de morfina equivalente diaria
Tramadol	50 mg	1:0,1	**5 mg/día**
Fentanilo transdérmico	50 µg/hora *(0,05 mg/hora)*	1:2,4†	**120 mg/día**
Oxicodona/naloxona	50 mg	1:1,5	**75 mg/día**

*Dosis diaria en mg= nº de tomas*dosis en mg de cada toma

†El ratio de fentanilo-morfina se establece teniendo en cuenta que 0.1 mg (100 µg) de fentanilo parenteral equivalen a 10 mg de morfina oral y que el parche libera la dosis de microgramos de fentanilo por hora, durante un periodo de 24 horas

Variables psicológicas

Dependencia de fármacos opioides: fue evaluada mediante un checklist formado por 7 ítems de respuesta dicotómica (sí/no) que recoge los criterios de dependencia por uso de sustancias psicoactivas del DSM-IV-TR (APA, 2002), siendo una puntuación igual o mayor de 3 indicativa de la presencia de dependencia.

Trastorno por consumo de opioides: para el diagnóstico de los nuevos criterios del DSM-5 (APA, 2013) se utilizaron los criterios de abuso del DSM-IV-TR (excepto problemas legales) y todos los criterios de dependencia del DSM-IV-TR, excepto tolerancia y síndrome de abstinencia. Finalmente, para la evaluación del criterio de *craving* se utilizó la escala de Craving de Weiss compuesta por 5 ítems de escala Likert (Weiss, Griffin, & Hufford, 1995), la cual ha sido utilizada en estudios previos para la evaluación del *craving* de fármacos opioides (Martel et al., 2016; Wasan et al., 2012). Una puntuación mayor o igual a 2 es indicativa de la presencia de un trastorno por consumo de opioides y, en función del número de criterios cumplidos, la gravedad del mismo se clasificó en leve (2-3 síntomas), moderada (4-5 síntomas) y grave (6 o más síntomas). Al no disponer de una versión validada al español, se realizó una adaptación y traducción del instrumento siguiendo las directrices recomendadas por la International Test Commission para la traducción y adaptación de instrumentos (Muñiz, Elosua, & Hambleton, 2013).

Síndrome de abstinencia: se utilizó el Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; Amass, Kamien, & Mikulich, 2000), un cuestionario de 16 ítems con escalas de respuesta tipo Likert que evalúan síntomas de abstinencia de opioides (p.ej. calambres musculares, náuseas, irritabilidad, etc.). Cada síntoma se puntúa del 0 (nada) al 9 (grave), siendo la puntuación máxima de 144. En la única validación realizada del instrumento este mostró una estructura unidimensional y buenas propiedades psicométricas en el análisis de invarianza en función del género y grupos de tratamiento (reducción de la dosis utilizada), así como una fiabilidad alta con alfas superiores a 0,9 en los grupos evaluados (Barbosa-Leiker, McPherson, Mamey, Burns, & Roll, 2014). Este instrumento no dispone de una versión validada al español, por lo que se realizó una adaptación y traducción del instrumento siguiendo las directrices recomendadas de la International Test

Commission (Muñiz et al., 2013). En primer lugar, se solicitó permiso a los autores del instrumento. Posteriormente se realizaron dos traducciones independientes (del inglés al español) sin hallarse diferencias significativas entre ellas y se realizó una retrotraducción del español al inglés, sin encontrarse tampoco diferencias entre la traducción y la versión original del instrumento.

Dolor percibido: se evaluó mediante el Brief Pain Inventory (BPI, Cleeland & Ryan, 1994), validado en población española bajo el nombre de Cuestionario Breve de Dolor (CBD, Badia et al., 2003). Este cuestionario auto-administrado consta de 9 ítems con escalas de respuesta tipo Likert y respuestas dicotómicas (sí/no), que recoge dos dimensiones: intensidad del dolor y el impacto de éste en las actividades diarias del paciente. La percepción subjetiva de la intensidad del dolor se evalúa en diferentes momentos (máxima, mínima, media y actual), en una escala de 0 (ningún dolor) a 10 (el peor dolor imaginable). Por otro lado, la valoración del impacto del dolor se valora a través de 7 subapartados cuyas puntuaciones también van de 0 (no interfiere nada) a 10 (interfiere por completo). Los análisis de fiabilidad de este instrumento muestran un coeficiente alfa de Cronbach para cada una de las dimensiones superior a 0,70 (Badia et al., 2003).

Presencia y gravedad de sintomatología ansioso-depresiva: se utilizó la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS; Zigmond & Snaith, 1983) en su versión validada al español (Quintana et al., 2003). Este instrumento está formado por dos sub-escalas que evalúan tanto ansiedad como depresión. Cada sub-escala consta de 7 ítems que se valoran del 0 al 3. La presencia de sintomatología ansiosa y depresiva fue considerada a partir de una puntuación mayor de 7 y 8, respectivamente. Mientras que la gravedad de la misma se evaluó en una escala del 0 al 21. El instrumento tiene una consistencia interna alta, con un alfa de Cronbach de 0,86 y 0,86, para la escala de ansiedad y depresión respectivamente; y una fiabilidad test-retest elevada, con un coeficiente de correlación superior a 0,85 (Quintana et al., 2003).

Consumo de sustancias psicoactivas: fue evaluado mediante la utilización de un instrumento basado en encuesta del Plan Nacional Sobre Drogas, EDADES (PNSD, 2015) con el que se recogió información sobre el consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales a lo largo de último mes.

3.3. Procedimiento

El reclutamiento y evaluación de los participantes se realizó en las propias dependencias de la Unidad del Dolor del HGUE, en el horario de consulta habitual. Del listado de pacientes que acudían para ser atendidos en la Unidad, y con la colaboración de los facultativos especialistas, se seleccionaron a aquellos que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. Tras aceptar participar en el estudio y firmar un consentimiento informado, los instrumentos fueron aplicados, por psicólogos entrenados para tal fin, a los participantes en formato de entrevista, en sesiones individuales de unos 30 minutos de duración. Los participantes no recibieron ningún tipo de compensación por su participación en el estudio. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche y del HGUE.

3.4. Análisis de los datos

A lo largo de los distintos estudios los datos obtenidos fueron analizados y codificados mediante los siguientes programas estadísticos: SPSS 23.0 para Windows y AMOS 21. Se trabajó con un nivel de confianza del 95%, utilizando la corrección de Bonferroni en los análisis en los que se llevaron a cabo comparaciones múltiples.

Se llevaron a cabo análisis descriptivos y se realizaron análisis comparativos utilizando chi-cuadrado para las variables no continuas, t de Student para muestras independientes en las variables continuas con dos grupos y ANOVA para las variables continuas con más de dos grupos, utilizándose las alternativas no paramétricas de estas pruebas (p.ej. U de Mann-Whitney) en el caso de las variables no cumpliesen el supuesto de normalidad. Además, para las comparaciones entre grupos se calculó el tamaño del efecto *delta* de Cohen para las variables continuas con distribución normal, considerando un valor de 0,20 como tamaño del efecto pequeño, de 0,50 medio y 0,80 grande (Cohen, 1988).

También se calculó r de Rosenthal para las variables continuas que no seguían una distribución normal, siendo un valor de 0,10 un tamaño del efecto pequeño, 0,30 medio y 0,50 grande (Rosenthal, 1991); y *phi* de Cramer paras las variables

no continuas, tomando como tamaño del efecto pequeño un valor de 0,10, 0,30 mediano y 0,50 grande (Cohen, 1988).

Para la elaboración de los modelos predictivos del TCO, según los criterios del DSM-IV-TR y del DSM-5, se realizó un análisis Regresión Logística Binaria, incluyendo en dichos modelos aquellas variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Para el control de las variables de confusión se realizaron análisis de regresión multinivel, en el que también se evaluaron posibles efectos de interacción entre las predictoras.

Por último, para la validación del ARSW se evaluó la consistencia interna del instrumento mediante el coeficiente alfa de Cronbach, considerándose como aceptable un valor de alfa superior a 0,70 (Nunnally & Bernstein, 1994). La validez predictiva del instrumento se evaluó mediante análisis de regresión lineal simple, usando la suma de los criterios del DSM-IV-TR para la dependencia de opioides y del DSM-5 para el trastorno por consumo de opioides como las variables criterio. Atendiendo a los criterios de Cohen (1988), se estableció como un poder predictivo grande valores de r^2 igual o superiores a 0,25. Finalmente, para el análisis de invarianza se realizó un Análisis Factorial Confirmatorio Multigrupo siguiendo las recomendaciones de Brown (2006). Dado que cada uno de los ítems del ARSW fue considerado como una variable continua, el método de estimación utilizado fue el de máxima verosimilitud. Para la valoración de la bondad de ajuste de los modelos se utilizaron los siguientes índices chi-cuadrado (χ^2) y chi-cuadrado dividido por los grados de libertad (χ^2/df) (Wheaton, Muthén, Alwin, & Summers, 1977), RMSEA (Browne & Cudeck, 1993) y CFI (Bentler, 1990). Para la comparación de los modelos anidados se utilizó además de los índices de bondad de ajuste, el test de diferencia de chi-cuadrado ($\Delta\chi^2/\Delta df$) de (Satorra & Bentler, 2001).

4 Resultados

La presente Tesis Doctoral se presenta en formato de compendio de publicaciones. En ella se han incluido cuatro publicaciones, una de ellas publicada en revista nacional y tres de ellas en revistas internacionales, todas ellas con factor de impacto en el *Journal Citation Report (JCR)*. A continuación, se presenta un resumen de los principales hallazgos de cada uno de los estudios, cuyas separatas se incluyen en el Anexo I de esta Tesis Doctoral.

4.1. Resumen de resultados del *Artículo 1*

4.1.1. Indicaciones de la prescripción de fármacos opioides y características del tratamiento

En los pacientes evaluados, la prescripción de fármacos opioides se realizó mayoritariamente para trastornos relacionados con el dolor de espalda (56%), piernas (15%) y cuello u hombros (12%). Los principales fármacos utilizados fueron tramadol/paracetamol (22%), hidrocloruro de oxicodona/naloxona (18%), tapentadol (18%) y fentanilo (8%). Además, el 24% de los pacientes consumía 2 o más fármacos opioides. Por otro lado, en cuanto al uso de psicofármacos como coadyuvantes, un 46% recibía ansiolíticos, un 18% antidepresivos, un 14% antiepilépticos y un 7% hipnóticos. Por último, en lo que respecta a las vías de administración, la más utilizada fue la oral (cápsulas, 77%), seguida de la transdérmica (parches, 13%). No se hallaron diferencias de género ni en la enfermedad subyacente ni en las variables asociadas al tratamiento con opioide ($p>0,05$).

4.1.2. Prevalencia de la dependencia de fármacos opioides

Los resultados obtenidos indican que, de los 229 usuarios de fármacos opioides evaluados, el 46% (n=105) de los pacientes cumplía criterios de dependencia de fármacos opioides (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* [DSM-IV-TR]). Asimismo, las tasas de dependencia en el uso de fármacos opioides fueron significativamente superiores en los pacientes bajo tratamientos prolongados con fármacos opioides ($p<0,05$), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en las tasas de dependencia entre hombres y mujeres ($p>0,05$). No obstante, sí se observó una edad media significativamente menor en los pacientes que cumplían criterios de dependencia ($p<0,01$).

4.1.3. Uso concomitante de otras sustancias durante el tratamiento

Del total de la muestra, el 41% y el 28% habían consumido alcohol y tabaco respectivamente, en el último mes, y el 3% cannabis. El consumo de alcohol y cannabis fue significativamente mayor en los hombres ($p<0,05$), aunque las diferencias solo fueron significativas para el consumo de alcohol tras aplicar el ajuste de Bonferroni ($\alpha= 0,05/3 = 0,017$).

4.2. Resumen de resultados del *Artículo 2*

Al no hallarse diferencias de género en los resultados del estudio anterior, se analizaron otras variables sociales, médicas y psicológicas que pudieran ser factores de riesgo para el uso problemático de fármacos opioides. Asimismo, dada la necesidad de crear evaluaciones que detecten, antes de iniciar el tratamiento, a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar dependencia de fármacos opioides se elaboró un modelo matemático para la predicción de la dependencia de fármacos opioides a partir de estas variables.

4.2.1. Perfil sociodemográfico del paciente dependiente de fármacos opioides

De los 210 consumidores de opioides de prescripción que fueron evaluados, el 47,1% (n=99) cumplía tres o más criterios del trastorno por dependencia de sustancias psicoactivas del DSM-IV-TR. La media de edad fue significativamente más baja ($p<0,05$) en los pacientes que cumplían estos criterios, frente a los que no. Asimismo, el porcentaje de pacientes con estudios medios o superiores fue significativamente mayor en los dependientes ($p<0,05$). El tamaño del efecto de ambas variables fue medio.

4.2.2. Diferencias entre pacientes con y sin dependencia de fármacos opioides en variables médicas

En relación a las variables médicas, el número total de años en tratamiento, de fármacos prescritos y de especialistas visitados habitualmente fue significativamente mayor en los pacientes dependientes ($p<0,01$). El tamaño del efecto de estas tres variables fue pequeño. Además, el uso de medicaciones para el dolor fue significativamente mayor en los pacientes que cumplían criterios de dependencia, los cuáles también consumían un mayor número de fármacos opioides ($p<0,01$). El tamaño del efecto de estas variables fue mediano y pequeño, respectivamente. Por último, el porcentaje de consumidores de ansiolíticos también fue significativamente mayor en estos pacientes ($p<0,01$), siendo el tamaño del efecto pequeño.

4.2.3. Diferencias entre pacientes con y sin dependencia de fármacos opioides en variables psicológicas

En relación a las variables psicológicas, los hallazgos de este estudio indican que los pacientes dependientes refieren una mayor intensidad e interferencia percibida del dolor ($p<0,01$), siendo el tamaño del efecto pequeño y mediano respectivamente. A su vez, estos pacientes presentan niveles más elevados de craving y una mayor intensidad del síndrome de abstinencia al cesar el consumo del fármaco ($p<0,01$). La magnitud de las diferencias en la variable craving fue mediana, mientras que para el síndrome de abstinencia fue grande. Por último, los resultados señalan que el porcentaje de pacientes con ansiedad y depresión es significativamente más alto en los pacientes dependientes ($p<0,05$), con un tamaño del efecto pequeño en ambas variables. Además, la intensidad de esta sintomatología también fue mayor en este grupo ($p<0,01$), con un tamaño del efecto mediano en ambas variables.

4.2.4. Modelo predictivo de la dependencia de fármacos opioides

Con las variables en las que se hallaron diferencias estadísticamente significativas se procedió a la creación de un modelo predictivo de la dependencia. El modelo creado con las variables número de fármacos y de opioides consumidos, presencia de depresión, uso de ansiolíticos e intensidad del dolor clasificó correctamente al 71,5% de los pacientes dependientes. La sensibilidad y especificidad del modelo fue del 74,3% y el 68,4%, respectivamente.

4.3. Resumen de resultados del *Artículo 3*

Dado que la variable síndrome de abstinencia fue la predictora de la dependencia con mayor tamaño del efecto y ante la escasez de instrumentos para su evaluación en pacientes con dolor crónico, se procedió en este tercer estudio a la traducción, adaptación y validación de uno de los instrumentos más utilizados para la evaluación del síndrome de abstinencia de opioides: el Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW). Para ello se aplicó el cuestionario a una muestra de 208 pacientes consumidores a largo plazo de fármacos opioides y se analizaron las propiedades psicométricas, así como la invarianza de género del instrumento.

4.3.1. Estadísticos descriptivos y de fiabilidad y análisis factorial confirmatorio

Los resultados obtenidos indican que la versión española del ARSW (ver Anexo II) presenta una estructura unifactorial y una elevada consistencia interna (alfa de Cronbach=0.85) tanto en hombres como en mujeres.

Los ítems del ARSW mostraron índices de discriminación adecuados, obteniendo el 81% de los ítems valores superiores a 0,40. Los ítems *bostezar frecuentemente, moqueo, falta de apetito, estornudos frecuentes* y *calambres abdominales* fueron los que presentaron un menor índice de discriminación, aunque todos ellos con valores superiores a 0,30. Además, la eliminación de estos ítems no mejoraba la consistencia interna de la escala. Asimismo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre hombres (54,08±29,93) y mujeres (52,99±29,85) en la puntuación total de la escala, siendo el tamaño del efecto pequeño

4.3.2. Análisis de invarianza de género

Para el análisis de la invarianza de género, se estableció un modelo base (configural) al que se le incorporaron progresivamente restricciones a través de diferentes modelos anidados. Los modelos fueron comparados entre sí para determinar si el ajuste óptimo de la estructura se mantenía en todos ellos, pese a las restricciones incorporadas (ver Tabla 3 del Artículo 3, en Anexo I).

Inicialmente, al aplicar restricciones a los coeficientes de regresión (invarianza métrica) los resultados obtenidos señalan un buen ajuste del modelo, mostrando que las unidades de medida eran idénticas en ambos grupos. Estos resultados indican que tanto hombres como mujeres responden de igual forma a los ítems de la escala. Por otro lado, con la finalidad de evaluar si las medias latentes pueden ser comparables entre ambos géneros se realizó un análisis de invarianza escalar, obteniéndose nuevamente un buen ajuste del modelo con las restricciones incorporadas. Estos resultados muestran que las puntuaciones de hombres y mujeres tienen, además, el mismo origen en la escala. Por último, en el análisis de la invarianza residual los resultados mostraron que, de igual forma, la escala mide el síndrome de abstinencia con la misma precisión, independientemente del género del paciente evaluado.

4.3.3. Validez predictiva del ARSW

El análisis de validez predictiva indicó que el ARSW tiene una buena capacidad para identificar el TCO, usando los criterios del DSM-IV-TR y del DSM-5. En lo que respecta a los criterios de dependencia del DSM-IV-TR, la proporción de varianza explicada por el ARSW fue del 26%, mientras que para los criterios del trastorno por consumo de opioides del DSM-5, el porcentaje de varianza explicada fue del 22%.

4.4. Resumen de resultados del *Artículo 4*

Por último, debido a la controvertida eliminación del síndrome de abstinencia como criterio diagnóstico del TCO en consumidores de fármacos opioides bajo supervisión médica adecuada, este último estudio se centró en el análisis de la prevalencia del síndrome de abstinencia en pacientes con dolor crónico bajo tratamiento a largo plazo con fármacos opioides y de su asociación con la nueva clasificación diagnóstica propuesta en el DSM-5. Para ello, se utilizó el instrumento validado en el anterior estudio.

4.4.1. Prevalencia de TCO y distribución de los síntomas de abstinencia por percentiles

Del total de 207 pacientes evaluados el 26,6% (n=55) presentaban un TCO moderado (9,7%, n=20) o grave (16,9%, n=35). Por el contrario, la mayoría de los pacientes no presentaban síntomas de TCO (43%, n=89) o la gravedad de los mismos era leve (30,4%, n=63).

Para los análisis comparativos, la puntuación en los síntomas de TCO se dicotomizó en síntomas moderados/graves y síntomas no moderados/graves, al igual que en investigaciones previas (Boscarino et al., 2015). Asimismo, las puntuaciones de la intensidad del síndrome de abstinencia (evaluada con el ARSW) se estratificaron en tres niveles de gravedad: 0-36 (intensidad leve: percentil 33), 37-68 (intensidad moderada, percentil 33 a 66) y 69-144 (intensidad grave: percentil ≥66).

Aunque los síntomas de abstinencia aparecían en la mayoría de pacientes, se observó un mayor porcentaje de pacientes con síndrome de abstinencia de intensidad moderada o grave en aquellos que cumplían criterios de TCO moderado/grave.

4.4.2. Diferencias en las características de los pacientes según la intensidad del síndrome de abstinencia

La intensidad del síndrome de abstinencia fue significativamente mayor en aquellos pacientes con una menor edad y también en los que

referían una mayor intensidad del dolor (p<0,01). También el uso de antidepresivos, ansiolíticos y el porcentaje de fumadores fue significativamente mayor en los pacientes con síndrome de abstinencia grave (p<0,05).

4.4.3. Asociación entre el síndrome de abstinencia y el TCO

El análisis de regresión logística indica que, de todas las variables evaluadas, el mejor predictor del TCO es el síndrome de abstinencia de intensidad moderada (OR=3,25) y grave (OR=10,52). El uso de antidepresivos, el consumo de tabaco o la intensidad del dolor no resultaron estadísticamente significativas dentro del modelo, lo que sugiere que añadirlas como variables control no mejoraba la capacidad de éste para predecir el TCO. Sin embargo, sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre el TCO y la edad, el uso de ansiolíticos y el consumo de tabaco, aunque ninguna de estas variables moderó la relación entre el síndrome de abstinencia y el TCO.

5 Discusión

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral era analizar las variables relacionadas con el uso problemático de opioides en población española con dolor crónico. Dada la importancia del análisis y evaluación de esta problemática y las limitaciones existentes en los estudios previos, se plantearon cuatro objetivos específicos, a partir de los cuales se desarrollaron los diferentes artículos que conforman esta Tesis Doctoral. La discusión y análisis detallado de los hallazgos obtenidos se presenta a continuación.

5.1. Artículo 1

Ante la falta de estudios en población española con datos actualizados sobre este tema, el primer objetivo de la Tesis fue analizar la prevalencia de consumo y uso problemático de fármacos opioides durante el tratamiento del dolor crónico no oncológico en usuarios de una Unidad de Tratamiento de Dolor española. Para ello se realizó un primero estudio descriptivo bajo el título *Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género*.

Los resultados del estudio señalaban que el 46% de los pacientes en tratamiento a largo plazo con fármacos opioides, cumplía criterios de dependencia del DSM-IV-TR, unas tasas de dependencia similares a las publicadas en estudios previos (Back et al., 2010; Boscarino et al., 2011; Højsted & Sjøgren, 2007). Dada la relación que variables como el género pueden tener en

el desarrollo de un trastorno adictivo (McHugh et al., 2018), se evaluaron posibles diferencias en las características del tratamiento con opioides y en el uso inadecuado de los mismos en función del género. Las características del tratamiento prescrito para el dolor crónico fueron similares a las señaladas en estudios previos, destacando el tramadol como el principio activo con mayor tasa de prescripción (Bosetti et al., 2019; Hastie et al., 2014; Helmerhorst et al., 2017), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en las tasas de dependencia ni en las características del tratamiento opioide recibido.

Sin embargo, sí se encontraron diferencias de género en el uso concomitante de otras sustancias durante el tratamiento, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de dependencia (Back et al., 2010; Fiellin et al., 2013; Rajabi et al., 2019; Young-Wolff et al., 2017; Zale et al., 2015). Estos resultados fueron congruentes tanto con los publicados en las estadísticas sobre consumo de alcohol y drogas en población general española (EDADES; PNSD, 2017), como con los que figuran en estudios anteriores, donde se indica que el consumo de alcohol y otras drogas durante el tratamiento con opioides es significativamente mayor en hombres (Back, Lawson, et al., 2011; Choo et al., 2014; Jamison et al., 2010; Manubay et al., 2015; Serdarevic et al., 2017).

Del mismo modo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre una menor edad y mayores tasas de dependencia (Boscarino et al., 2015; Han et al., 2013; Just et al., 2016; Papaleontiou et al., 2010; Webster, 2017). A su vez, los resultados obtenidos señalaron que la combinación de múltiples fármacos opioides, así como el uso de los mismos durante un periodo mayor de tiempo incrementaba significativamente las tasas de dependencia. Estos hallazgos también concuerdan con la evidencia previa, en la que se destaca que el uso continuado de los mismos está relacionado con un mayor uso problemático de estos analgésicos (Campbell et al., 2015; Dowell et al., 2013; Edlund, Martin, Fan, Devries, et al., 2010; Just et al., 2016; Rivat & Ballantyne, 2016)

Los resultados de este estudio, además de ser un paso inicial en el conocimiento de la prevalencia de la dependencia de fármacos opioides, aportan información que puede ser de utilidad para su aplicación en la práctica clínica. Por un lado, alertan de la importancia de controlar, antes y durante el

tratamiento, el uso de sustancias psicoactivas, pues las tasas de consumo son elevadas a pesar de las consecuencias negativas derivadas de su combinación con fármacos opioides (Back et al., 2010; Hah et al., 2017; John et al., 2019; Webster, 2017). Mientras que, por otro lado, dado que las tasas de dependencia también aumentan conforme lo hace la duración del tratamiento, estos hallazgos reabren el debate sobre la seguridad del uso de estos fármacos a largo plazo, también en población española aquejada de dolor crónico (Azevedo, Costa-Pereira, Mendonça, Dias, & Castro-Lopes, 2013; Chou et al., 2015). Sin embargo, dado que no se hallaron diferencias de género, los resultados de este estudio se ampliaron para poder evaluar qué otros factores incrementan el riesgo de un uso problemático del opioide y, de esta forma, dar respuesta al segundo objetivo de la Tesis Doctoral: analizar los factores de riesgo psicológicos, médicos y sociales asociados a dicho fenómeno. Para ello se realizó el segundo estudio publicado bajo el título *Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment*.

5.2. Artículo 2

El objetivo de este estudio fue el análisis de los factores asociados a la dependencia de analgésicos opioides en pacientes con dolor crónico y la creación de un modelo matemático para su predicción a través de variables médicas y psicológicas. Dado que hasta la fecha no hay consenso sobre cuáles son las variables más importantes a la hora de predecir la dependencia (Cragg et al., 2017) y con la intención de que los resultados obtenidos puedan ser de aplicación en el ámbito asistencial, se seleccionaron aquellos factores que son señalados frecuentemente como predictores de la dependencia en estudios previos y que pueden ser evaluados con mayor facilidad en el contexto clínico.

En los resultados de este estudio, nuevamente tener una menor edad y un mayor nivel educativo se asoció significativamente con mayores tasas de dependencia (Boscarino et al., 2015; Cochran et al., 2014; Han et al., 2013; Just et al., 2016; Papaleontiou et al., 2010; Webster, 2017). A su vez, los pacientes que cumplían criterios de dependencia consumían más fármacos de manera habitual y realizaban un mayor uso de los servicios sanitarios, como así señalaron otros autores (Boscarino et al., 2015; Cochran et al., 2014; Reinhart et al., 2018). Por

otro parte, al igual que en estudios previos, el número de opioides y de ansiolíticos consumidos fue significativamente mayor en el grupo de dependientes, los cuáles además presentaban mayor presencia y gravedad de la sintomatología ansioso-depresiva (Cochran et al., 2014; Skala et al., 2013).

El uso de más medicación opioide parece ser habitual en pacientes con esta sintomatología (Braden et al., 2009; Grattan et al., 2012), incrementándose la intensidad de dichos síntomas conforme lo hace la duración del tratamiento opioide (Scherrer et al., 2016, 2014). Este fenómeno explicaría, a su vez, por qué en este estudio los pacientes que cumplen criterios de dependencia llevan más años en tratamiento con estos analgésicos, lo cual es también un importante factor de riesgo para el desarrollo de dependencia (Campbell et al., 2015; Dowell et al., 2013; Edlund, Martin, Fan, Devries, et al., 2010; Edlund et al., 2014; Just et al., 2016; Rivat & Ballantyne, 2016).

Por otro lado, estos pacientes presentan también una mayor intensidad e interferencia percibida del dolor, lo que podría relacionarse con el ya mencionado desarrollo de hiperalgesia durante la exposición continuada a estos fármacos (Ballantyne, 2017; Chang & Compton, 2013; Jamison et al., 2009; Morasco et al., 2017; Sullivan et al., 2010; Tompkins & Campbell, 2011). Estos mayores niveles de dolor también podrían ser indicativo de presencia de tolerancia, uno de los principales criterios para el diagnóstico de la dependencia en el DSM-IV-TR.

Por último, aunque tanto en pacientes que cumplían criterios de dependencia como los que no se observó la presencia de síntomas de abstinencia y *craving* (Benyamin et al., 2008; Wasan et al., 2009), la intensidad de los mismos fue significativamente más alta en los pacientes dependientes. Estos hallazgos también coinciden con los de estudios previos donde la presencia de esta sintomatología incrementa el riesgo de realizar un uso problemático de fármacos opioides (Martel et al., 2016; Tsui et al., 2016; Wasan et al., 2009).

En este sentido, el uso del fármaco como principal estrategia para el manejo del dolor se ha visto asociado a la prescripción de dosis mayores de opioides (Morasco et al., 2017) y ha sido señalado como un factor que puede incrementar los niveles de *craving* (Martel, Dolman, et al., 2014). Este aspecto también puede verse reflejado en este estudio donde los pacientes con dependencia consumen

un mayor número de opioides y acostumbran a consumir más fármacos de manera habitual para sus diferentes problemas de salud.

El modelo predictivo desarrollado con las variables en las que se hallaron diferencias estadísticamente significativas refleja que las predictoras más importantes de la dependencia son la depresión y el consumo de ansiolíticos. Del mismo modo, la cantidad de fármacos opioides y el número de medicamentos consumidos de forma habitual formaron, junto con la intensidad percibida del dolor, el resto de variables estadísticamente significativas dentro del modelo.

Los hallazgos de este estudio son de especial relevancia para la práctica clínica, donde el uso de algoritmos predictivos puede ser una herramienta de gran utilidad tanto en la toma de decisiones durante el tratamiento como para la estratificación del riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides en los pacientes (Lee, Sharma, Kantorovich, & Brenton, 2018). Además, respaldan la necesidad de tratar el dolor crónico desde un enfoque multidisciplinar, donde se ponga especial atención a los aspectos psicosociales relacionados con el dolor crónico y el uso de fármacos opioides (Edwards et al., 2016; Grosen et al., 2017; Jensen et al., 2016; Jensen & Turk, 2014; Pergolizzi et al., 2013; Ramond-Roquin et al., 2015). En relación a esto, tal y como recomiendan las guías clínicas (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016; Guardia Serecigni et al., 2017), el tratamiento farmacológico podría beneficiarse de su combinación con intervención psicológica, dado que el estado de ánimo se mostró como el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la dependencia.

A la vista de los resultados obtenidos, estas intervenciones psicológicas deberían centrarse en dotar al paciente de herramientas para el manejo del dolor y la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva, con el fin último de prevenir el desarrollo de un trastorno adictivo durante el tratamiento. En este sentido, incorporar la intervención psicológica durante el tratamiento con opioides estaría en consonancia con las nuevas corrientes de tratamiento del dolor crónico, más centradas en incrementar la capacidad funcional de los pacientes que en la propia reducción del dolor (Ballantyne & Sullivan, 2015; Penney et al., 2017). Un referente en este enfoque de abordaje de las enfermedades crónicas es el Chronic Care Model (Wagner, Austin, & Von Korff, 1996). Este modelo de atención al paciente crónico enfatiza en la importancia de

implementar estrategias de evaluación del riesgo, de intervención y de seguimiento continuado del paciente que favorezcan que éste se implique y participe activamente en la gestión de su patología (Cheatle & Barker, 2014; Mira Solves, 2014). Su utilización en el dolor crónico ha sido identificada por diferentes autores como un modelo de intervención y estrategias para el manejo de dolor que puede disminuir el riesgo de realizar un uso problemático de fármacos opioides (Cheatle & Barker, 2014; Lasser et al., 2016).

5.3. Artículo 3

Dado que la presencia de síntomas de abstinencia fue la variable que mayor tamaño del efecto presentó en este estudio, se decidió analizar en mayor profundidad dicha variable. A pesar de que el síndrome de abstinencia es considerado un indicador útil de la gravedad de la dependencia de opioides (Tompkins et al., 2009; Vernon et al., 2016) y de que herramientas como el *Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW)* han sido ampliamente utilizadas para su evaluación (Amass et al., 2000; Back, Payne, et al., 2011; Brown et al., 2010; Ling et al., 2005; Nielsen, Hillhouse, Thomas, Hasson, & Ling, 2013; Potter et al., 2010), no existían adaptaciones ni validaciones para su uso en pacientes con dolor crónico bajo tratamiento con fármacos opioides (Chou et al., 2015). Del mismo modo, tampoco existían traducciones y adaptaciones para su uso en población española, donde la falta de instrumentos validados para la evaluación del uso problemático de opioides es muy acusada. Por ese motivo, el objetivo del tercer estudio publicado con el título *The Adjective Rating Scale for Withdrawal: validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse*, fue analizar las propiedades psicométricas del instrumento para su uso en pacientes con dolor crónico, así como examinar la invarianza de su estructura factorial en función del género.

Los resultados obtenidos reflejaron que la escala presentaba una elevada consistencia interna tanto en hombres (alfa de Cronbach de 0.86) como mujeres (alfa de Cronbach de 0.85) y confirmaron la estructura unifactorial propuesta en la única validación existente del instrumento (Barbosa-Leiker et al., 2014), apoyando el uso de una puntuación global de la escala en la evaluación del síndrome de abstinencia. Asimismo, y dado que algunos autores habían indicado

posibles diferencias entre hombres y mujeres en el uso problemático de opioides (Campbell et al., 2010; Cochran et al., 2014), se analizó si la estructura unidimensional de la escala era sensible a las características del género en este tipo de población clínica.

La aplicación de las diferentes restricciones, en el Análisis Factorial Confirmatorio Multigrupo, no derivó en un detrimento del ajuste del modelo, pudiendo alcanzar la escala el máximo nivel de invarianza exigido. Además, en el análisis de la validez predictiva, el ARSW demostró que podría ser utilizado como una herramienta que permite predecir de forma válida el uso problemático de opioides, atendiendo tanto a los criterios de dependencia del DSM-IV-TR (APA, 2002), como a los nuevos criterios del TCO de la nueva versión del DSM-5 (APA, 2013).

Pese a que este estudio es la primera adaptación al español de un instrumento para la evaluación del síndrome de abstinencia en pacientes con dolor crónico, la importancia de los resultados obtenidos radica en su utilidad para el tratamiento del dolor crónico, tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico. En el campo de la investigación, los resultados sugieren que el ARSW podría utilizarse para mejorar la evaluación de los factores asociados con el desarrollo de un proceso adictivo durante el tratamiento con opioides, permitiendo así la creación de estrategias preventivas para reducir el riesgo de que esto ocurra. A su vez, esta escala podría utilizarse como herramienta de seguimiento del paciente, tanto si es hombre como mujer, permitiendo a los profesionales sanitarios establecer y adaptar la planificación del tratamiento en función de los efectos que este tiene sobre el paciente, disminuyendo así el riesgo de desarrollar adicción (Carballo et al., 2016).

Con todo ello, y dado que se observó un importante poder explicativo del ARSW sobre la nueva clasificación diagnóstica del DSM-5, los resultados de este estudio sentaron las bases que conformarían el cuarto y último objetivo de esta Tesis Doctoral: evaluar la utilidad clínica del ARSW para la predicción del trastorno por consumo de opioides del DSM-5, donde el síndrome de abstinencia ha sido eliminado como criterio diagnóstico cuando el consumo del fármaco se realiza bajo supervisión médica apropiada (APA, 2013; Hasin et al., 2013).

5.4. Artículo 4

Para dar respuesta a este último objetivo se desarrolló el artículo titulado *Withdrawal symptoms predict prescription opioid dependence in chronic pain patients*. En este estudio se evaluó en pacientes con dolor crónico la presencia e intensidad de los 16 síntomas de abstinencia que conforman la escala ARSW al olvidar tomar o tratar de reducir la dosis del fármaco opioide.

Como ya indicaron estudios previos, aunque la presencia del síndrome de abstinencia se produjo tanto en pacientes que cumplían criterios de trastorno por consumo de opioides moderado-grave como los que no, la intensidad de los síntomas fue significativamente mayor en este primer grupo (Fields, 2011; Ling, Mooney, & Hillhouse, 2011; Shurman, Koob, & Gutstein, 2010). En relación a las tasas de prevalencia del trastorno, se observó un mayor porcentaje de pacientes que cumplían criterios para su diagnóstico (57%), en comparación con los datos obtenidos al utilizar los antiguos criterios DSM-IV-TR en el resto de estudios que conforman esta Tesis Doctoral. Este incremento en las tasas de prevalencia concuerda con los resultados de estudios previos (Boscarino et al., 2015; Campbell et al., 2016; Degenhardt et al., 2015; John et al., 2019; Kerridge et al., 2015; Von Korff et al., 2017), en los que se plantea una posible tendencia al sobrediagnóstico en este nuevo sistema de clasificación (Campbell et al., 2016; Chou et al., 2015; Degenhardt et al., 2015; Frances & Nardo, 2013).

En relación a los factores que pueden incrementar la intensidad de los síntomas de abstinencia, se observó una mayor gravedad de los mismos en pacientes con una menor edad, con una mayor intensidad del dolor y en aquellos que consumían ansiolíticos y/o antidepresivos. Asimismo, el porcentaje de fumadores fue significativamente más alto en los pacientes con síntomas de abstinencia graves.

Estos resultados también coinciden con los de la literatura previa donde, por ejemplo, se ha observado que la prescripción de opioides en combinación con otros fármacos, además de ser habitual en el tratamiento del dolor crónico (Barry, Sofuoglu, Kerns, Wiechers, & Rosenheck, 2015; Chaparro, Wiffen, Moore, & Gilron, 2012; Holbech et al., 2017; Mao, Gold, & Backonja, 2011; Zin & Ismail, 2017), incrementa el riesgo de sufrir efectos adversos como la sobredosis o el uso

problemático del fármaco (Dunn, Barrett, Fingerhood, & Bigelow, 2017; Giummarra, Gibson, Allen, Pichler, & Arnold, 2015; Quinn et al., 2017; Schatman & Ziegler, 2017; Turner & Liang, 2015; Webster, 2017). Además, estudios previos también hallaron que el consumo de tabaco incrementaba la probabilidad de desarrollar un trastorno por consumo de opioides (Jamison, Serraillier, & Michna, 2011; Webster, 2017; Young-Wolff et al., 2017; Zale et al., 2015).

De todas estas variables, el análisis de regresión logística indicó que la presencia de síntomas de abstinencia moderados y graves eran las predictoras más importantes del trastorno por consumo de opioides moderado-grave. La asociación de los síntomas de abstinencia graves con el trastorno por consumo de opioides se mantuvo como estadísticamente significativa, incluso tras controlar la influencia del resto de variables relacionadas con el síndrome de abstinencia como posibles variables de confusión. En este sentido, incorporar en el modelo el consumo de antidepresivos y tabaco, así como la intensidad del dolor no mejoró la habilidad del mismo para predecir el trastorno por consumo de opioides.

En relación a esta última variable, dado que los síntomas de abstinencia de mayor gravedad parecen estar relacionados con una mayor intensidad del dolor, podría pensarse que los pacientes confunden la sintomatología propia del dolor crónico con la presencia de síntomas de abstinencia. Sin embargo, en el modelo predictivo la falta de asociación entre la intensidad del dolor y el trastorno por consumo de opioides sugiere que los dos son experimentados como dos fenómenos diferentes. Además, en el análisis de regresión multinivel ninguno de los términos de interacción entre la intensidad del síndrome de abstinencia y las covariables fue estadísticamente significativo.

Los hallazgos de este último estudio podrían tener importantes implicaciones en el ámbito del tratamiento del dolor crónico, dada la carencia de estudios que analicen la idoneidad de los cambios incluidos en el DSM-5 y de su repercusión en el diagnóstico del trastorno por consumo de opioides en pacientes con dolor crónico (Ballantyne & Stannard, 2013; Degenhardt et al., 2015; Frances & Nardo, 2013; Frances & Raven, 2013; Passik et al., 2011). Además, estos resultados ponen en duda la decisión de eliminar el criterio de síndrome de abstinencia cuando el tratamiento opioide se toma bajo supervisión médica apropiada, puesto que los niveles elevados de síntomas de abstinencia parecen ser un indicador útil para

identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides. En este sentido, dado que los pacientes en ocasiones no reconocen o identifican que estén realizando un uso problemático del fármaco, las características del ARSW (autoinforme de rápida aplicación y no invasivo) lo convierten en una herramienta de screening de gran utilidad clínica para la detección del TCO sin preguntar de forma directa la existencia de un trastorno adictivo. Una escalada en la intensidad de los síntomas podría servir, previo a la realización de una evaluación más completa, como indicativo de la necesidad de realizar alguna modificación en el tratamiento opioide con la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar un TCO (Carballo et al., 2016; Chang & Compton, 2013; Morgan et al., 2013).

6 Conclusiones

Para finalizar se presentan, a continuación, las principales conclusiones de los estudios que conforman esta Tesis Doctoral:

1. Las tasas de prevalencia de TCO en población española con dolor crónico que consume fármacos opioides a largo plazo son elevadas y similares a las de estudios realizados con muestras de otros países.
2. El incremento en las tasas de prevalencia al utilizar los criterios del DSM-5 frente a los criterios del DSM-IV-TR plantean la posible tendencia al sobrediagnóstico de este nuevo sistema de clasificación, pudiendo clasificar con un TCO a pacientes que antes no cumplían criterios de dependencia.
3. Los tratamientos y las estrategias de prevención de desarrollo de TCO durante el tratamiento con fármacos opioides deberían realizarse con independencia del género.
4. El estado de ánimo negativo es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de un TCO durante el tratamiento a largo plazo con opioides.
5. La presencia de sintomatología depresiva y el uso de ansiolíticos se perfilan como las predictoras más relevantes del TCO, por lo que la inclusión de intervención psicológica en el tratamiento farmacológico podría minimizar el riesgo de su aparición.
6. El uso de una mayor cantidad de medicamentos y de opioides, tener una menor edad y la presencia de mayores niveles de dolor también están relacionados significativamente con el TCO en tratamientos prolongados.
7. Aunque el síndrome de abstinencia aparece en la mayoría de pacientes cuando se saltan u olvidan la toma de una dosis del fármaco opioide, las

diferencias en la magnitud de su intensidad son muy grandes al comparar entre pacientes que cumplen criterios de TCO y los que no.

8. La eliminación del criterio de síndrome de abstinencia en la nueva clasificación diagnóstica del TCO en DSM-5 podría ser cuestionada, puesto que niveles elevados de síntomas de abstinencia durante el tratamiento con fármacos opioides son un importante predictor de la aparición de un TCO, incluso cuando el fármaco se consume bajo supervisión médica apropiada.
9. El uso de ansiolíticos y antidepresivos, una mayor intensidad del dolor, una menor edad y el consumo de tabaco incrementan la intensidad del síndrome de abstinencia en pacientes consumidores de fármacos opioides. Estas variables no parecen moderar la asociación entre el síndrome de abstinencia y el TCO.
10. La escalada en la intensidad de los síntomas de abstinencia durante el tratamiento con opioides puede ser de utilidad, previo a una evaluación más completa, podría ser útil como indicador de la necesidad de modificar el tratamiento opioide para reducir el riesgo de que el paciente desarrolle un TCO. Para detectar esta escalada puede utilizarse el instrumento Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW).
11. La versión española del ARSW es un instrumento válido y cuyas puntuaciones son fiables para la evaluación del síndrome de abstinencia en pacientes en tratamiento con fármacos opioides, con independencia del género.
12. Los análisis de validez predictiva del ARSW señalan también su buena capacidad para predecir el uso problemático de opioides, usando tanto los criterios del DSM-IV-TR como los nuevos criterios del DSM-5.
13. Las características del ARSW (breve y de fácil aplicación) lo convierten en una herramienta de gran utilidad para evaluar un posible desarrollo de TCO en pacientes bajo tratamiento con opioides a largo plazo.

6.1. Limitaciones y líneas futuras de investigación

Los estudios que conforman la presente Tesis Doctoral contribuyen a ampliar y resolver algunas de las limitaciones que presentaba la evaluación y análisis del uso problemático de opioides en el marco del tratamiento del dolor crónico. Entre las diferentes fortalezas de los mismos destaca la utilidad de los hallazgos obtenidos no solo en términos de investigación sino de aplicabilidad real en el ámbito clínico. El uso de herramientas de evaluación apropiadas es fundamental para la realización de diagnósticos correctos y el desarrollo de intervenciones eficaces (Muñiz & Fonseca-Pedrero, 2017). En este sentido, los resultados de los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral permiten dotar a los profesionales de nuevas herramientas para mejorar sus evaluaciones y, en consecuencia, mejorar la planificación del tratamiento con opioides y la identificación de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un uso problemático del fármaco.

No obstante, estos estudios presentan también algunas limitaciones para las que se presentan futuras líneas de investigación con las que poder solventarlas. En primer lugar, conviene destacar las limitaciones inherentes al uso de autoinformes en la evaluación de conductas adictivas (p.ej. sesgo de deseabilidad social, dificultad para la comprensión de las preguntas o la imprecisión a la hora de recuperar la información evaluada). Aun así, su uso se ha mostrado como válido y fiable para la evaluación de problemas adictivos (Secades-Villa & Fernández-Hermida, 2003) y la aparición de estos sesgos se minimizó con la participación voluntaria de los pacientes en el estudio y con la realización de entrevistas cara a cara por psicólogos especializados. La administración cara a cara de instrumentos de evaluación ha sido señalada como una buena estrategia para detectar una posible infraestimación o sobreestimación de los datos aportados (Edwards, 2010), además de mostrar un buen grado de acuerdo con el historial farmacéutico en el uso continuado de medicamentos (Moraes, Mengue, & Pizzol, 2017). Asimismo, se hizo uso de instrumentos ampliamente utilizados en el ámbito de las drogodependencias y de la evaluación del uso inadecuado de fármacos opioides (Carballo et al., 2016).

No obstante, en futuros estudios, la información obtenida de los pacientes podría contrastarse con pruebas bioquímicas como test de orina junto e informes de familiares o allegados al paciente, de manera que estos complementen la información recogida en los autoinformes (Carballo et al., 2016). Asimismo, en aquellos cuestionarios autoaplicados, podría ser de utilidad la incorporación de Escalas Oviedo de Infrecuencia de Respuesta para detectar a aquellos pacientes que responden de forma aleatoria o deshonesta (Fonseca-Pedrero, Paino, Lemos-Giráldez, & Muñiz, 2008; Fonseca-Pedrero, Paíno-Piñeiro, Lemos-Giráldez, Villazón-García, & Muñiz, 2009).

Por último y dado que el consumo de fármacos opioides se realiza en la mayoría de pacientes a diario y en varios momentos del día, podría ser de gran interés incorporar de forma complementaria a los instrumentos clásicos, la evaluación ecológica momentánea. Este procedimiento permite recoger información de variables psicológicas en el entorno natural del evaluado y durante un determinado periodo temporal, lo que permite que esta evaluación sea más personalizada y contextual (Muñiz & Fonseca-Pedrero, 2019). En este sentido, la evaluación diaria del paciente a través de dispositivos electrónicos portátiles ya ha sido utilizada en algunos estudios para el análisis de cómo el estado de ánimo o el estrés modera la relación entre el craving y el uso ilícito de fármacos opioides (Kowalczyk et al., 2018; Preston et al., 2018).

En segundo lugar, el diseño de los estudios incluidos en la presente Tesis Doctoral es descriptivo y de corte transversal, lo que no permite realizar inferencias de relaciones causales y limita la posibilidad de confirmar la asociación de los factores evaluados con el desarrollo de un uso problemático de los opioides. En este sentido, además de la realización de estudios longitudinales para evaluar la validez predictiva de los modelos, sería de especial interés la realización de estudios experimentales que permitan la comparación entre pacientes en tratamiento a largo plazo con opioides frente a pacientes que no los consumen a largo plazo o que reciben otros tipos de tratamientos farmacológicos para el dolor (Chou et al., 2015).

Por otro lado, aunque el tamaño muestral alcanzado fue el mínimo necesario para la realización de los diferentes estudios, sería necesario incrementar el tamaño muestral de cara a permitir una mayor generalización de los datos

obtenidos. En este sentido, la representatividad de la muestra podría mejorarse mediante la realización de estudios multicéntricos a nivel nacional y mediante el uso de métodos de selección aleatorizados entre las diferentes Unidades de Tratamiento de Dolor españolas.

En relación a los análisis estadísticos, sería interesante que, mediante análisis factorial confirmatorio se explorase el modelo unidimensional del trastorno por consumo de opioides propuesto en la nueva clasificación diagnóstica del DSM-5, en población con dolor crónico. También, dado que solo hay un estudio al respecto y no está realizado en este tipo de población (Castaldelli-Maia et al., 2016), la inclusión de análisis de clases latentes permitiría explorar la estructura latente del trastorno por consumo de opioides, así como la adecuación de los cambios incorporados en su diagnóstico. Del mismo modo, sería conveniente continuar con la validación de instrumentos de medida que permitan solventar las limitaciones encontradas en el estudio de validación donde, ante la falta de otras herramientas validadas, no fue posible completar el análisis de la validez predictiva del ARSW.

Asimismo, dado que desde esta Tesis Doctoral se pone de manifiesto la importancia de incorporar tanto la evaluación como la intervención psicológica en el tratamiento del dolor crónico con fármacos opioides, sería de gran interés desarrollar futuros estudios que se centren en evaluar los beneficios de la incorporación de estas medidas en el ámbito clínico. Para ello y, en línea con otras investigaciones en las que se analizan los costes de la sobreutilización innecesaria de tratamientos médicos (Mira et al., 2019), podría examinarse cómo la implementación de algoritmos de tratamiento y de programas de intervención psicológica para la reducción del riesgo de uso problemático pueden mejorar la calidad asistencial de estos pacientes y disminuir los riesgos y costes asociados al uso a largo plazo de estos fármacos.

En línea con esto, también sería interesante ampliar en futuros estudios la evaluación de los diferentes factores asociados al uso problemático de opioides. Por ejemplo, podría profundizarse en la relación que el estado de ánimo negativo tiene con el uso problemático de opioides, ya que en otros estudios se ha observado que dicha asociación no es exclusivamente directa, repercutiendo también sobre la percepción que el paciente tiene sobre el control del dolor

(Lawrence, Hoeft, Sheau, & Mackey, 2011). En este sentido, una menor autoeficacia percibida sobre el manejo del mismo se ha visto asociada a la prescripción de dosis mayores de opioides (Morasco et al., 2017), así como al uso de estos fármacos como única estrategia de manejo del mismo. Cuando esto ocurre, los niveles de *craving* del fármaco para aumentar y, por consiguiente, el riesgo de abusar de ellos (Martel, Dolman, et al., 2014; Martel et al., 2016).

De igual forma podrían analizarse otros factores de riesgo como la catastrofización del dolor. Esta variable parece actuar como variable mediadora entre otros factores de riesgo y el uso problemático del dolor, relacionándose con un mayor uso de fármacos opioides y un mayor *craving* de consumo (Martel, Jamison, Wasan, & Edwards, 2014). Además, se ha observado que personas con índices mayores de catastrofización presentan mayores niveles de dolor y un peor estado de ánimo (Edwards et al., 2011; Martel, Jamison, Wasan, & Edwards, 2014). A su vez, el miedo al dolor también está asociado con una hipervigilancia y una mayor atención sostenida sobre los estímulos relacionados con el mismo y, cuando esto ocurre, se incrementa la respuesta aversiva al dolor y la peor valoración del mismo (Garland et al., 2013; Haggman, Sharpe, Nicholas, & Refshauge, 2010).

Por otro lado, la catastrofización del dolor también puede verse incrementada por elevados niveles de impulsividad y búsqueda de sensaciones (Martel, Jamison, et al., 2014; Martel, Wasan, Jamison, & Edwards, 2013; Muris et al., 2007), por lo que también sería de gran utilidad el análisis de estas variables y su relación con el uso problemático de fármacos opioides. Si bien se trata de una línea de investigación que en el ámbito del dolor crónico se encuentra en estadios iniciales, la evaluación de la impulsividad y su relación con las conductas adictivas ha sido ampliamente estudiada en otras sustancias psicoactivas (García-Rodríguez, Secades-Villa, Weidberg, & Yoon, 2013; Martinez-Loredo, Fernandez-Hermida, De La Torre-Luque, & Fernandez-Artamendi, 2018; Martínez-Loredo, Fernández-Hermida, La Torre-Luque, & Fernández-Artamendi, 2018; Moreno-Ramos, Fernández-Serrano, Pérez-García, & Verdejo-García, 2016; Verdejo-García, Alcázar-Córcoles, & Albein-Urios, 2018).

En relación a esto, podría ser interesante continuar la línea de los recientes estudios que señalan mayores niveles de urgencia y búsqueda de sensaciones en

los pacientes con uso problemático de estos analgésicos (Karakula et al., 2016; Passik & Lowery, 2011; Strickland, Lile, & Stoops, 2019; Tompkins et al., 2016; Vest, Reynolds, & Tragesser, 2016). Para ello, una línea de investigación que podría tener especial interés es la evaluación de la preferencia por reforzadores inmediatos frente a otros reforzadores demorados en pacientes con dolor crónico. En este sentido, evaluar la rapidez con la que estos pacientes tienden a devaluar un reforzador a medida que se incrementa el tiempo necesario para obtenerlo, a través del denominado descuento por demora (*delay-discounting*), podría ser de gran utilidad para estudiar su relación con el uso problemático del fármaco. Para ello, podría utilizarse instrumentos de medida adaptados para este tipo de población, donde para la evaluación del *delay-discounting*, además de incluir el habitual reforzador económico se incluya también como reforzador el alivio del dolor (Tompkins et al., 2016).

Por último y a modo de conclusión, es importante incidir en la limitada información existente sobre las prácticas de tratamiento con opioides en Europa. Ante esta situación han surgido proyectos como CODEMISUSED (Codeine Use, Misuse and Dependence), donde la intervención breve se incluye como parte de las estrategias para evaluar y reducir el alcance del uso problemático de opioides. Pese a ello, otros proyectos europeos como ATOME (Access To Opioid Medication) ponen de manifiesto que en algunos países europeos los pacientes con dolor crónico en tratamiento con fármacos opioides no reciben ningún tipo de asistencia psicológica (Radbruch, Jünger, Payne, & Scholten, 2014). Una situación que justifica la importancia de que las líneas futuras de investigación se centren en el desarrollo de estrategias para aumentar la adhesión de los profesionales sanitarios a las recomendaciones incluidas en las guías de tratamiento. Unas guías en las que el uso de herramientas psicológicas se recomienda tanto para el manejo del dolor como para la prevención del uso problemático de estos fármacos (Busse et al., 2017; Dowell et al., 2016; Guardia Serecigni et al., 2017; Häuser et al., 2015; Manchikanti et al., 2017; Moisset et al., 2016), dada la importancia que las variables psicológicas tienen para detectar este tipo de uso problemático, tal y como se ha reflejado a lo largo de esta Tesis Doctoral.

7
Referencias

Adams, J., Bledsoe, G. H., & Armstrong, J. H. (2016). Are pain management questions in patient satisfaction surveys driving the opioid epidemic? *American Journal of Public Health*, *106*(6), 985–986. doi: 10.2105/AJPH.2016.303228

Adams, L. L., Gatchel, R. J., Robinson, R. C., Polatin, P., Gajraj, N., Deschner, M., & Noe, C. (2004). Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, *27*(5), 440–459. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.10.009

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). *Utilización de medicamentos opioides en España durante el período 2008-2015* (No. U/OPI/V1/13022017; pp. 1–3). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*, *104*(20), 771–776.

Amass, L., Kamien, J. B., & Mikulich, S. K. (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence*, *58*(1–2), 143–152.

American Pain Society. (2016). *Principles of Analgesic Use* (7th ed.). Illinois: American Pain Society.

American Psychiatric Association. (2002). *Diagnostic and Statistical Manual of*

Mental Disorders: DSM-IV-TR (Text Revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Atluri, S., Sudarshan, G., & Manchikanti, L. (2014). Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, *17*(2), E119-128.

Azevedo, L. F., Costa-Pereira, A., Mendonça, L., Dias, C. C., & Castro-Lopes, J. M. (2013). A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *PAIN*, *154*(12), 2844–2852. doi: 10.1016/j.pain.2013.08.022

Aziz, Q., Giamberardino, M. A., Barke, A., Korwisi, B., Baranowski, A. P., Wesselmann, U., … Pain, T. I. T. for the C. of C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *PAIN*, *160*(1), 69. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001362

Back, S. E., Lawson, K. M., Singleton, L. M., & Brady, K. T. (2011). Characteristics and correlates of men and women with prescription opioid dependence. *Addictive Behaviors*, *36*(8), 829–834. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.03.013

Back, S. E., Payne, R. L., Simpson, A. N., & Brady, K. T. (2010). Gender and prescription opioids: Findings from the National Survey on Drug Use and Health. *Addictive Behaviors*, *35*(11), 1001–1007. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.06.018

Back, S. E., Payne, R. L., Wahlquist, A. H., Carter, R. E., Stroud, Z., Haynes, L., … Ling, W. (2011). Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *37*(5), 313–323. doi: 10.3109/00952990.2011.596982

Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J. M., Perulero, N., Gálvez, R., … Cleeland, C. S. (2003). Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Medicina Clínica*, *120*(2), 52–59.

Ballantyne, J. C. (2017). Opioids for the treatment of chronic pain: mistakes made, lessons learned, and future directions. *Anesthesia & Analgesia*, *125*(5), 1769–1778. doi: 10.1213/ANE.0000000000002500

Ballantyne, J. C., Kalso, E., & Stannard, C. (2016). WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ*, *352*, i20. doi: 10.1136/bmj.i20

Ballantyne, J. C., & Stannard, C. (2013). New addiction criteria: diagnostic challenges persist in treating pain with opioids - iasp. *Pain: Clinical Updates*, *21*(5), 1–7.

Ballantyne, J. C., & Sullivan, M. D. (2015). Intensity of chronic pain--the wrong metric? *The New England Journal of Medicine*, *373*(22), 2098–2099. doi: 10.1056/NEJMp1507136

Ballantyne, J. C., Sullivan, M. D., & Kolodny, A. (2012). Opioid dependence vs addiction: a distinction without a difference? *Archives of Internal Medicine*, *172*(17), 1342–1343. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3212

Banta-Green, C. J., Merrill, J. O., Doyle, S. R., Boudreau, D. M., & Calsyn, D. A. (2009). Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *104*(1–2), 34–42. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.03.021

Banta-Green, C. J., Von Korff, M., Sullivan, M. D., Merrill, J. O., Doyle, S. R., & Saunders, K. (2010). The Prescribed Opioids Difficulties Scale. *The Clinical Journal of Pain*, *26*(6), 489–497. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181e103d9

Barbosa-Leiker, C., McPherson, S., Mamey, M. R., Burns, G. L., & Roll, J. (2014). Psychometric properties of the Adjective Rating Scale for Withdrawal across treatment groups, gender, and over time. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *46*(2), 251–256. doi: 10.1016/j.jsat.2013.08.020

Barke, A., Korwisi, B., Casser, H.-R., Fors, E. A., Geber, C., Schug, S. A., … Treede, R.-D. (2018). Pilot field testing of the chronic pain classification for ICD-11: the results of ecological coding. *BMC Public Health*, *18*(1), 1239. doi: 10.1186/s12889-018-6135-9

Barry, D. T., Sofuoglu, M., Kerns, R. D., Wiechers, I. R., & Rosenheck, R. A. (2015). Prevalence and correlates of co-prescribing psychotropic medications with long-term opioid use nationally in the Veterans Health Administration. *Psychiatry Research*, *227*(2–3), 324–332. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.006

Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia

Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, *2*(4), 297–307.

Bateman, B. T., Hernandez-Diaz, S., Rathmell, J. P., Seeger, J. D., Doherty, M., Fischer, M. A., & Huybrechts, K. F. (2014). Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology*, *120*(5), 1216–1224. doi: 10.1097/ALN.0000000000000172

Beauchamp, G. A., Winstanley, E. L., Ryan, S. A., & Lyons, M. S. (2014). Moving beyond misuse and diversion: the urgent need to consider the role of iatrogenic addiction in the current opioid epidemic. *American Journal of Public Health*, *104*(11), 2023–2029. doi: 10.2105/AJPH.2014.302147

Becoña, E. (2016). Addiction is not a brain disease. *Papeles Del Psicólogo*, *37*(2), 118–125.

Bennett, M. I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.-D., & Pain, T. I. T. for the C. of C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *PAIN*, *160*(1), 38. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001363

Benoliel, R., Svensson, P., Evers, S., Wang, S.-J., Barke, A., Korwisi, B., … Pain, T. I. T. for the C. of C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain. *PAIN*, *160*(1), 60. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001435

Bentler, P. M. (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychological Bulletin*, *107*(2), 238–246.

Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., … Vallejo, R. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, *11*(2 Suppl), S105-120.

Bernard, S. A., Chelminski, P. R., Ives, T. J., & Ranapurwala, S. I. (2018). Management of pain in the united states—a brief history and implications for the opioid epidemic. *Health Services Insights*, *11*. doi: 10.1177/1178632918819440

Bhad, R., Lal, R., & Balhara, Y. P. S. (2015). Disorders related to use of psychoactive substances in dsm-5: changes and challenges. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *37*(4), 470–472. doi: 10.4103/0253-7176.168613

Bobes García, J., Bascarán, M. T., Bobes-Bascarán, M. T., Carballo, J. L., Díaz Mesa, E. M., Flórez, G., & et al. (2007). *Valoración de la gravedad de la adicción: aplicación a la gestión clínica y monitorización de los tratamientos*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Bohn, M. J., Babor, T. F., & Kranzler, H. R. (1991). Validity of the Drug Abuse Screening Test (DAST-10) in inpatient substance abusers. *Problems of Drug Dependence, 199*, 233–235.

Bonica, J. J. (1953). *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Boscarino, J. A., Hoffman, S. N., & Han, J. J. (2015). Opioid-use disorder among patients on long-term opioid therapy: impact of final DSM-5 diagnostic criteria on prevalence and correlates. *Substance Abuse and Rehabilitation*, *6*, 83–91. doi: 10.2147/SAR.S85667

Boscarino, J. A., Rukstalis, M., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Gerhard, G. S., & Stewart, W. F. (2010). Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction*, *105*(10), 1776–1782. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x

Boscarino, J. A., Rukstalis, M. R., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Ross, S., … Stewart, W. F. (2011). Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the dsm-5 vs. Dsm-4 diagnostic criteria. *Journal of Addictive Diseases*, *30*(3), 185–194. doi: 10.1080/10550887.2011.581961

Bosetti, C., Santucci, C., Radrezza, S., Erthal, J., Berterame, S., & Corli, O. (2019). Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990–2016. *European Journal of Pain*, *23*(4), 697–707. doi: 10.1002/ejp.1337

Braden, J. B., Sullivan, M. D., Ray, G. T., Saunders, K., Merrill, J., Silverberg, M. J., … Von Korff, M. (2009). Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *General Hospital Psychiatry*, *31*(6), 564–570. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.07.003

Brady, K. T., McCauley, J. L., & Back, S. E. (2015). Prescription opioid misuse, abuse, and treatment in the united states: an update. *American Journal of Psychiatry*, *173*(1), 18-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15020262

Breivik, H., Eisenberg, E., & O'Brien, T. (2013). The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritization and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*, *13*, 1229. doi: 10.1186/1471-2458-13-1229

Brown, E. S., Tirado, C., Minhajuddin, A., Hillhouse, M., Adinoff, B., Ling, W., … Thomas, C. (2010). Association of race and ethnicity with withdrawal symptoms, attrition, opioid use and side-effects during buprenorphine therapy. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, *9*(2), 106–114. doi: 10.1080/15332641003772587

Brown, T. A. (2006). *Confirmatory factor analysis for applied research*. New York: Guilford.

Browne, M. W., & Cudeck, R. (1993). Alternative Ways of Assessing Model Fit. In K. A. Bollen & J. S. Long (Eds.), *Testing estructural equation models* (pp. 136–162). Newbury Park: Sage.

Busse, J. W., Craigie, S., Juurlink, D. N., Buckley, D. N., Wang, L., Couban, R. J., … Guyatt, G. H. (2017). Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Canadian Medical Association Journal*, *189*(18), E659–E666. doi: 10.1503/cmaj.170363

Busse, J. W., Wang, L., Kamaleldin, M., Craigie, S., Riva, J. J., Montoya, L., … Guyatt, G. H. (2018). Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *320*(23), 2448–2460. doi: 10.1001/jama.2018.18472

Butler, S. F., Black, R. A., Cassidy, T. A., Dailey, T. M., & Budman, S. H. (2011). Abuse risks and routes of administration of different prescription opioid compounds and formulations. *Harm Reduction Journal*, *8*(1), 29. doi: 10.1186/1477-7517-8-29

Butler, S. F., Budman, S. H., Fanciullo, G. J., & Jamison, R. N. (2010). Cross Validation of the Current Opioid Misuse Measure (COMM) to Monitor Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. *The Clinical Journal of Pain*, *26*(9), 770–776. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f195ba

Butler, S. F., Budman, S. H., Fernandez, K. C., Houle, B., Benoit, C., Katz, N., & Jamison, R. N. (2007). Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain*, *130*(1–2), 144–156. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.014

Butler, S. F., Fernandez, K., Benoit, C., Budman, S. H., & Jamison, R. N. (2008). Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *The Journal of Pain*, *9*(4), 360.

Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4

Caetano, R. (2011). Commentary on O'Brien's "Addiction and Dependence in DSM-V": There is potential for cultural and social bias in DSM-V. *Addiction*, *106*(5), 885–887. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03308.x

Campbell, C. I., Bahorik, A. L., VanVeldhuisen, P., Weisner, C., Rubinstein, A. L., & Ray, G. T. (2018). Use of a prescription opioid registry to examine opioid misuse and overdose in an integrated health system. *Preventive Medicine*, *110*, 31–37. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.01.019

Campbell, C. I., Weisner, C., LeResche, L., Ray, G. T., Saunders, K., Sullivan, M. D., … Von Korff, M. (2010). Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *American Journal of Public Health*, *100*(12), 2541–2547. doi: 10.2105/AJPH.2009.180646

Campbell, G., Bruno, R., Lintzeris, N., Cohen, M., Nielsen, S., Hall, W., … Degenhardt, L. (2016). Defining problematic pharmaceutical opioid use among people prescribed opioids for chronic noncancer pain: do different measures identify the same patients? *Pain*, *157*(7), 1489–1498. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000548

Campbell, G., Nielsen, S., Larance, B., Bruno, R., Mattick, R., Hall, W., … Degenhardt, L. (2015). Pharmaceutical Opioid Use and Dependence among People Living with Chronic Pain: Associations Observed within the Pain and Opioids in Treatment (POINT) cohort. *Pain Medicine*, *16*(9), 1745–1758. doi: 10.1111/pme.12773

Carballo, J. L., Coloma Carmona, A., Mrozowicz Gaudyn, D., Vidal Arenas, V., van der Hofstadt Román, C. J., & Rodríguez-Marín, J. (2016). Evaluación psicológica del abuso de fármacos opioides. *Papeles Del Psicólogo*, *37*(1), 45–51.

Carrico, J. A., Mahoney, K., Raymond, K. M., Mims, L., Smith, P. C., Sakai, J. T.,

... Bartels, K. (2018). The association of patient satisfaction-based incentives with primary care physician opioid prescribing. *Journal of the American Board of Family Medicine*, *31*(6), 941–943. doi: 10.3122/jabfm.2018.06.180067

Carroll, K. M., & Weiss, R. D. (2017). The role of behavioral interventions in buprenorphine maintenance treatment: A review. *The American Journal of Psychiatry*, *174*(8), 738–747. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16070792

Casati, A., Sedefov, R., & Pfeiffer-Gerschel, T. (2012). Misuse of medicines in the european union: a systematic review of the literature. *European Addiction Research*, *18*(5), 228–245. doi: 10.1159/000337028

Cassidy, T. A., Oyedele, N., Mickle, T. C., Guenther, S., & Budman, S. H. (2017). Patterns of abuse and routes of administration for immediate-release hydrocodone combination products. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *26*(9), 1071–1082. doi: 10.1002/pds.4249

Castaldelli-Maia, J. M., Andrade, L. H., Keyes, K. M., Cerdá, M., Pilowsky, D. J., & Martins, S. S. (2016). Exploring the latent trait of Opioid Use Disorder criteria among frequent nonmedical prescription opioid users. *Journal of Psychiatric Research*, *80*, 79–86. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.05.007

Castel, A., Ojeda, B., van-der Hofstadt, C. J., Monsalve, V., Failde, I., Salazar, A., & Miró, J. (2017). El papel de la psicología en las unidades de tratamiento del dolor: acerca de la actividad asistencial, docente e investigadora. *Revista Sociedad Española de Dolor*, *25*(1), 14–28.

Chang, Y.P., & Compton, P. (2013). Management of chronic pain with chronic opioid therapy in patients with substance use disorders. *Addiction Science & Clinical Practice*, *8*(1), 21-32. doi: 10.1186/1940-0640-8-21

Chaparro, L. E., Furlan, A. D., Deshpande, A., Mailis-Gagnon, A., Atlas, S., & Turk, D. C. (2014). Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane review. *Spine, 39*(7), 556-563. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249

Chaparro, L. E., Wiffen, P. J., Moore, R. A., & Gilron, I. (2012). Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD008943. doi: 10.1002/14651858.CD008943.pub2

Cheatle, M., Comer, D., Wunsch, M., Skoufalos, A., & Reddy, Y. (2014). Treating

pain in addicted patients: recommendations from an expert panel. *Population Health Management*, *17*(2), 79–89. doi: 10.1089/pop.2013.0041

Cheatle, M. D. (2015). Prescription opioid misuse, abuse, morbidity, and mortality: balancing effective pain management and safety. *Pain Medicine*, *16*(S1), S3–S8. doi: 10.1111/pme.12904

Cheatle, M. D., & Barker, C. (2014). Improving opioid prescription practices and reducing patient risk in the primary care setting. *Journal of Pain Research*, *7*, 301–311. doi: 10.2147/JPR.S37306

Cheatle, M. D., Compton, P. A., Dhingra, L., Wasser, T. E., & O'Brien, C. P. (2019). Development of the Revised Opioid Risk Tool to predict opioid use disorder in patients with chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*. Advance online publication. doi: 10.1016/j.jpain.2019.01.011

Cheatle, M. D., & Webster, L. R. (2015). Opioid therapy and sleep disorders: risks and mitigation strategies. *Pain Medicine*, *16*(1), S22–S26. doi: 10.1111/pme.12910

Chen, L., Vo, T., Seefeld, L., Malarick, C., Houghton, M., Ahmed, S., … Mao, J. (2013). Lack of correlation between opioid dose adjustment and pain score change in a group of chronic pain patients. *The Journal of Pain*, *14*(4), 384–392. doi: 10.1016/j.jpain.2012.12.012

Choo, E. K., Douriez, C., & Green, T. (2014). Gender and prescription opioid misuse in the emergency department. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, *21*(12), 1493–1498. doi: 10.1111/acem.12547

Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., Miaskowski, C., Passik, S. D., & Portenoy, R. K. (2009). Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an american pain society and american academy of pain medicine clinical practice guideline. *The Journal of Pain*, *10*(2), 131-146.e5. doi: 10.1016/j.jpain.2008.10.009

Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., … Deyo, R. A. (2015). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Annals of Internal Medicine*, *162*(4),

276. doi: 10.7326/M14-2559

Chouinard, S., Prasad, A., & Brown, R. (2018). Survey assessing medical student and physician knowledge and attitudes regarding the opioid crisis. *WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin*, *117*(1), 34–37.

Cicero, T. J., & Ellis, M. S. (2017). The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(3), 259–269.

Cleeland, C. S., & Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, *23*(2), 129–138.

Coambs, R. B., Jarry, J. L., Santhiapillai, A. C., Abrahamsohn, R. V., & Atance, C. M. (1996). The SISAP: a new screening instrument for identifying potential opioid abusers in the management of chronic nonmalignant pain within general medical practice. *Pain Research and Management*, *1*(3), 155–162. doi: 10.1155/1996/391248

Cochran, B. N., Flentje, A., Heck, N. C., Van Den Bos, J., Perlman, D., Torres, J., … Carter, J. (2014). Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, *138*, 202–208. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701

Cochran, G., Woo, B., Lo-Ciganic, W.-H., Gordon, A. J., Donohue, J. M., & Gellad, W. F. (2015). Defining nonmedical use of prescription opioids within health care claims: a systematic review. *Substance Abuse*, *36*(2), 192–202. doi: 10.1080/08897077.2014.993491

Coffin, P., & Banta-Green, C. (2014). The dueling obligations of opioid stewardship. *Annals of Internal Medicine*, *160*(3), 207-208. doi: 10.7326/M13-2781

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural science* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *PAIN Reports*, *3*(2), e634. doi: 10.1097/PR9.0000000000000634

Colloca, L., Enck, P., & DeGrazia, D. (2016). Relieving pain using dose-extending placebos: a scoping review. *Pain*, *157*(8), 1590–1598. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000566

Compton, P. A., Wu, S. M., Schieffer, B., Pham, Q., & Naliboff, B. D. (2008). Introduction of a self-report version of the Prescription Drug Use Questionnaire and relationship to medication agreement non-compliance. *Journal of Pain and Symptom Management*, *36*(4), 383–395. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.11.006

Compton, P., Darakjian, J., & Miotto, K. (1998). Screening for addiction in patients with chronic pain and "problematic" substance use: evaluation of a pilot assessment tool. *Journal of Pain and Symptom Management*, *16*(6), 355–363.

Cooper, A. J. M., Willis, J., Fuller, J., Benecke, H., Leighton-Scott, J., Andersohn, F., … Knaggs, R. D. (2017). Prevalence and incidence trends for diagnosed prescription opioid use disorders in the United Kingdom. *Pain and Therapy*, *6*(1), 73–84. doi: 10.1007/s40122-017-0070-9

Cosci, F., & Fava, G. A. (2016). The clinical inadequacy of the DSM-5 classification of somatic symptom and related disorders: an alternative trans-diagnostic model. *CNS Spectrums*, *21*(04), 310–317. doi: 10.1017/S1092852915000760

Cragg, A., Hau, J. P., Woo, S. A., Liu, C., Doyle-Waters, M. M., & Hohl, C. M. (2017). Risk factors for addiction among patients receiving prescribed opioids: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, *6,* 265-283. doi: 10.1186/s13643-017-0642-0

Creed, F., & Gureje, O. (2012). Emerging themes in the revision of the classification of somatoform disorders. *International Review of Psychiatry*, *24*(6), 556–567. doi: 10.3109/09540261.2012.741063

Cuomo, A., Bimonte, S., Forte, C. A., Botti, G., & Cascella, M. (2019). Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. *Journal of Pain Research*, *12*, 711–714. doi: 10.2147/JPR.S178910

Darnall, B. D. (2014). Minimize opioids by optimizing pain psychology. *Pain Management*, *4*(4), 251–253. doi: 10.2217/pmt.14.18

Darnall, B. D., & Colloca, L. (2018). Optimizing placebo and minimizing nocebo to reduce pain, catastrophizing, and opioid use: a review of the science and an evidence-informed clinical toolkit. *International Review of Neurobiology*, *139*, 129–157. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.022

Dasgupta, N., Funk, M. J., Proescholdbell, S., Hirsch, A., Ribisl, K. M., & Marshall, S. (2016). Cohort study of the impact of high-dose opioid analgesics on overdose mortality. *Pain Medicine, 17*(1), 85–98. doi: 10.1111/pme.12907

de Sola, H., Salazar, A., Dueñas, M., & Failde, I. (2018). Opioids in the treatment of pain. Beliefs, knowledge, and attitudes of the general spanish population. Identification of subgroups through cluster analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, *55*(4), 1095–1104. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.12.474

Degenhardt, L., Bruno, R., Lintzeris, N., Hall, W., Nielsen, S., Larance, B., … Campbell, G. (2015). Agreement between definitions of pharmaceutical opioid use disorders and dependence in people taking opioids for chronic non-cancer pain (POINT): a cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, *2*(4), 314–322. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00005-X

Derogatis, L. R. (1975). *The SCL-90-R*. Baltimore, MD: Clinical Psychometric Research.

Desai, R. J., Hernandez-Diaz, S., Bateman, B. T., & Huybrechts, K. F. (2014). Increase in prescription opioid use during pregnancy among Medicaid-enrolled women. *Obstetrics and Gynecology*, *123*(5), 997–1002. doi: 10.1097/AOG.0000000000000208

Dowell, D., Haegerich, T., & Chou, R. (2016). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR. Recommendations and Reports*, *65*(1), 1-49. doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1er

Dowell, Deborah, Kunins, H. V., & Farley, T. A. (2013). Opioid analgesics--risky drugs, not risky patients. *JAMA*, *309*(21), 2219–2220. doi: 10.1001/jama.2013.5794

Dowell, Deborah, Zhang, K., Noonan, R. K., & Hockenberry, J. M. (2016). Mandatory provider review and pain clinic laws reduce the amounts of

opioids prescribed and overdose death rates. *Health Affairs*, *35*(10), 1876–1883. doi: 10.1377/hlthaff.2016.0448

Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research*, *9*, 457–467. doi: 10.2147/JPR.S105892

Dueñas, M., Salazar, A., Ojeda, B., Fernández-Palacín, F., Micó, J. A., Torres, L. M., & Failde, I. (2015). A nationwide study of chronic pain prevalence in the general Spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Medicine*, *16*(4), 811–822. doi: 10.1111/pme.12640

Dugosh, K., Abraham, A., Seymour, B., McLoyd, K., Chalk, M., & Festinger, D. (2016). A systematic review on the use of psychosocial interventions in conjunction with medications for the treatment of opioid addiction. *Journal of Addiction Medicine*, *10*(2), 91–101. doi: 10.1097/ADM.0000000000000193

Dunn, K. E., Barrett, F. S., Fingerhood, M., & Bigelow, G. E. (2017). Opioid Overdose History, Risk Behaviors, and Knowledge in Patients Taking Prescribed Opioids for Chronic Pain. *Pain Medicine*, *18*(8), 1505–1515. doi: 10.1093/pm/pnw228

Dunn, K. E., Finan, P. H., Tompkins, D. A., Fingerhood, M., & Strain, E. C. (2015). Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *157*, 143–149. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.10.018

Dunn, K. M., Saunders, K. W., Rutter, C. M., Banta-Green, C. J., Merrill, J. O., Sullivan, M. D., … Von Korff, M. (2010). Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, *152*(2), 85–92. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006

Edlund, M. J., Martin, B. C., Fan, M.-Y., Braden, J. B., Devries, A., & Sullivan, M. D. (2010). An analysis of heavy utilizers of opioids for chronic noncancer pain in the TROUP study. *Journal of Pain and Symptom Management*, *40*(2), 279–289. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.01.012

Edlund, M. J., Martin, B. C., Fan, M.-Y., Devries, A., Braden, J. B., & Sullivan, M. D. (2010). Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the Troup study. *Drug and Alcohol*

Dependence, *112*(1–2), 90–98. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.017

Edlund, M. J., Martin, B. C., Russo, J. E., Devries, A., Braden, J. B., & Sullivan, M. D. (2014). The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic non-cancer pain: the role of opioid prescription. *The Clinical Journal of Pain*, *30*(7), 557–564. doi: 10.1097/AJP.0000000000000021

Edlund, M. J., Sullivan, M., Steffick, D., Harris, K. M., & Wells, K. B. (2007). Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers? *Pain Medicine, 8*(8), 647–656. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00200.x

Edwards, P. (2010). Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials*, *11*(1). doi: 10.1186/1745-6215-11-2

Edwards, R. R., Cahalan, C., Calahan, C., Mensing, G., Smith, M., & Haythornthwaite, J. A. (2011). Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*, *7*(4), 216–224. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2

Edwards, R. R., Dworkin, R. H., Sullivan, M. D., Turk, D., & Wasan, A. D. (2016). The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain disorders. *The Journal of Pain*, *17*(9 Suppl), T70–T92. doi: 10.1016/j.jpain.2016.01.001

Elman, I., & Borsook, D. (2016). Common brain mechanisms of chronic pain and addiction. *Neuron*, *89*(1), 11–36. doi: 10.1016/j.neuron.2015.11.027

Els, C., Jackson, T. D., Kunyk, D., Lappi, V. G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., … Straube, S. (2017). Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*, CD012509. doi: 10.1002/14651858.CD012509.pub2

Evans, C. J., & Cahill, C. M. (2016). Neurobiology of opioid dependence in creating addiction vulnerability. *F1000Research*, *5,* F1000. doi: 10.12688/f1000research.8369.1

Fashler, S. R., Cooper, L. K., Oosenbrug, E. D., Burns, L. C., Razavi, S., Goldberg, L., & Katz, J. (2016). Systematic review of multidisciplinary chronic pain treatment facilities. *Pain Research & Management*, *2016,* 5960987. doi: 10.1155/2016/5960987

Feingold, D., Brill, S., Goor-Aryeh, I., Delayahu, Y., & Lev-Ran, S. (2018). The association between severity of depression and prescription opioid misuse among chronic pain patients with and without anxiety: A cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*, *235*, 293–302. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.058

Feingold, D., Goor-Aryeh, I., Bril, S., Delayahu, Y., & Lev-Ran, S. (2017). Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain Medicine*, *18*(2), 294–306. doi: 10.1093/pm/pnw134

Fenton, J. J., Jerant, A. F., Bertakis, K. D., & Franks, P. (2012). The cost of satisfaction: a national study of patient satisfaction, health care utilization, expenditures, and mortality. *Archives of Internal Medicine*, *172*(5), 405–411. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1662

Fernandez-Mendoza, J., Rodriguez-Muñoz, A., Vela-Bueno, A., Olavarrieta-Bernardino, S., Calhoun, S. L., Bixler, E. O., & Vgontzas, A. N. (2012). The Spanish version of the Insomnia Severity Index: a confirmatory factor analysis. *Sleep Medicine*, *13*(2), 207–210. doi: 10.1016/j.sleep.2011.06.019

Fields, H. L. (2011). The Doctor's Dilemma: opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*, *69*(4), 591–594. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.001

Fiellin, L. E., Tetrault, J. M., Becker, W. C., Fiellin, D. A., & Desai, R. A. (2013). Prior use of alcohol, cigarettes, and marijuana and subsequent abuse of prescription opioids in young adults. *The Journal of Adolescent Health*, *52*(2), 158–163. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.06.010

Fillingim, R. B., Bruehl, S., Dworkin, R. H., Dworkin, S. F., Loeser, J. D., Turk, D. C., … Wesselmann, U. (2014). The ACTTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multi-dimensional approach to classifying chronic pain conditions. *The Journal of Pain*, *15*(3), 241–249. doi: 10.1016/j.jpain.2014.01.004

Fischer, B., Jones, W., & Rehm, J. (2014). Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005–2012: an update with a focus on recent interventions. *BMC Health Services Research*, *14*(1), 90-98. doi: 10.1186/1472-6963-14-90

Fischer, B., Keates, A., Bühringer, G., Reimer, J., & Rehm, J. (2014). Non-medical

use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? *Addiction*, *109*(2), 177–181. doi: 10.1111/add.12224

Fleming, M. F., Balousek, S. L., Klessig, C. L., Mundt, M. P., & Brown, D. D. (2007). Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *The Journal of Pain*, *8*(7), 573–582. doi: 10.1016/j.jpain.2007.02.432

Florence, C. S., Zhou, C., Luo, F., & Xu, L. (2016). The economic burden of prescription opioid overdose, abuse, and dependence in the United States, 2013. *Medical Care*, *54*(10), 901–906. doi: 10.1097/MLR.0000000000000625

Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., & Muñiz, J. (2008). *Construction and validation of the Oviedo Infrequency Scale in Spanish adolescents* (Tesis Doctoral). Universidad de Oviedo, Oviedo.

Fonseca-Pedrero, E., Paíno-Piñeiro, M., Lemos-Giráldez, S., Villazón-García, U., & Muñiz, J. (2009). Validation of the Schizotypal Personality Questionnaire-Brief Form in adolescents. *Schizophrenia Research*, *111*(1–3), 53–60. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.006

Frances, A. J. (2013). The new somatic symptom disorder in DSM-5 risks mislabeling many people as mentally ill. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *346*, f1580. doi: 10.1136/bmj.f1580

Frances, A. J., & Nardo, J. M. (2013). ICD-11 should not repeat the mistakes made by DSM-5. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *203*(1), 1–2. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127647

Frances, A., & Raven, M. (2013). Two views on the DSM-5: the need for caution in diagnosing and treating mental disorders. *American Family Physician*, *88*(8).

García del Pozo, J., Carvajal, A., Viloria, J. M., Velasco, A., & García del Pozo, V. (2008). Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *64*(4), 411–415. doi: 10.1007/s00228-007-0419-9

García-Rodríguez, O., Secades-Villa, R., Weidberg, S., & Yoon, J. H. (2013). A systematic assessment of delay discounting in relation to cocaine and nicotine dependence. *Behavioural Processes*, *99*, 100–105. doi:

10.1016/j.beproc.2013.07.007

Garland, E. L. (2014). Treating chronic pain: the need for non-opioid options. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1–6. doi: 10.1586/17512433.2014.928587

Garland, E. L., Froeliger, B., Zeidan, F., Partin, K., & Howard, M. O. (2013). The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2597–2607. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.08.006

Gatchel, R. J., McGeary, D. D., McGeary, C. A., & Lippe, B. (2014). Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *The American Psychologist*, *69*(2), 119–130. doi: 10.1037/a0035514

Ghitza, U. E. (2016). Overlapping mechanisms of stress-induced relapse to opioid use disorder and chronic pain: clinical implications. *Frontiers in Psychiatry*, *7,* 80. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00080

Giummarra, M. J., Gibson, S. J., Allen, A. R., Pichler, A. S., & Arnold, C. A. (2015). Polypharmacy and chronic pain: harm exposure is not all about the opioids. *Pain Medicine*, *16*(3), 472–479. doi: 10.1111/pme.12586

Gomes, T., Mamdani, M. M., Dhalla, I. A., Paterson, J. M., & Juurlink, D. N. (2011). Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Archives of Internal Medicine*, *171*(7), 686–691. doi: 10.1001/archinternmed.2011.117

Gomes, T., Redelmeier, D. A., Juurlink, D. N., Dhalla, I. A., Camacho, X., & Mamdani, M. M. (2013). Opioid dose and risk of road trauma in Canada: a population-based study. *JAMA Internal Medicine*, *173*(3), 196–201. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.733

Grattan, A., Sullivan, M. D., Saunders, K. W., Campbell, C. I., & Von Korff, M. R. (2012). Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Annals of Family Medicine*, *10*(4), 304–311. doi: 10.1370/afm.1371

Green, J. L., Bucher Bartelson, B., Le Lait, M. C., Roland, C. L., Masters, E. T., Mardekian, J., … Dart, R. C. (2017). Medical outcomes associated with prescription opioid abuse via oral and non-oral routes of administration. *Drug and Alcohol Dependence*, *175*, 140–145. doi:

10.1016/j.drugalcdep.2017.01.039

Greene, M. S., & Chambers, R. A. (2015). Pseudoaddiction: fact or fiction? An investigation of the medical literature. *Current Addiction Reports*, *2*(4), 310–317. doi: 10.1007/s40429-015-0074-7

Gressler, L. E., Martin, B. C., Hudson, T. J., & Painter, J. T. (2018). Relationship between concomitant benzodiazepine-opioid use and adverse outcomes among US veterans. *Pain*, *159*(3), 451–459. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001111

Grosen, K., Olesen, A. E., Gram, M., Jonsson, T., Kamp-Jensen, M., Andresen, T., … Drewes, A. M. (2017). Predictors of opioid efficacy in patients with chronic pain: A prospective multicenter observational cohort study. *PLoS ONE*, *12*(2), e0171723. doi: 10.1371/journal.pone.0171723

Guardia Serecigni, J. (2018). Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos. *Adicciones*, *30*(2), 87-92. doi: 10.20882/adicciones.936

Guardia Serecigni, J., Henche Ruiz, A., Lligoña Garreta, A., Álvarez Mazariegos, J. A., Calvete Waldomar, S., Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral, R. M., … Tuca Rodríguez, A. (2017). *Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides*. Valencia: Socidrogalcohol.

Gustavsson, A., Bjorkman, J., Ljungcrantz, C., Rhodin, A., Rivano-Fischer, M., Sjolund, K.-F., & Mannheimer, C. (2012). Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain – Register data of 840,000 Swedish patients. *European Journal of Pain*, *16*(2), 289–299. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.07.006

Guy, G. P., Zhang, K., Bohm, M. K., Losby, J., Lewis, B., Young, R., … Dowell, D. (2017). Vital signs: changes in opioid prescribing in the United States, 2006–2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *66*(26), 697–704. doi: 10.15585/mmwr.mm6626a4

Guy, G. P., Zhang, K., Schieber, L. Z., Young, R., & Dowell, D. (2019). County-level opioid prescribing in the United States, 2015 and 2017. *JAMA Internal Medicine,* *179*(4), 574-576. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.6989

Haggman, S. P., Sharpe, L. A., Nicholas, M. K., & Refshauge, K. M. (2010). Attentional biases toward sensory pain words in acute and chronic pain

patients. *The Journal of Pain*, *11*(11), 1136–1145. doi: 10.1016/j.jpain.2010.02.017

Hah, J. M., Sturgeon, J. A., Zocca, J., Sharifzadeh, Y., & Mackey, S. C. (2017). Factors associated with prescription opioid misuse in a cross-sectional cohort of patients with chronic non-cancer pain. *Journal of Pain Research*, *10*, 979–987. doi: 10.2147/JPR.S131979

Halbert, B. T., Davis, R. B., & Wee, C. C. (2016). Disproportionate longer-term opioid use among U.S. adults with mood disorders. *Pain*, *157*(11), 2452–2457. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000650

Hall, W., Carter, A., & Forlini, C. (2015). The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? *The Lancet. Psychiatry*, *2*(1), 105–110. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00126-6

Hammer, R., Dingel, M., Ostergren, J., Partridge, B., McCormick, J., & Koenig, B. A. (2013). Addiction: current criticism of the brain disease paradigm. *AJOB Neuroscience*, *4*(3), 27–32. doi: 10.1080/21507740.2013.796328

Han, H., Kass, P. H., Wilsey, B. L., & Li, C.-S. (2013). Age, gender, and earlier opioid requirement associations with the rate of dose escalation in long-term opioid therapy. *Journal of Opioid Management*, *9*(2), 129–138. doi: 10.5055/jom.2012.0154

Hartwell, E. E., Pfeifer, J. G., McCauley, J. L., Moran-Santa Maria, M., & Back, S. E. (2014). Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addictive Behaviors*, *39*(10), 1537–1542. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.05.025

Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., … Grant, B. F. (2013). DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(8), 834–851. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12060782

Hastie, B. A., Gilson, A. M., Maurer, M. A., & Cleary, J. F. (2014). An examination of global and regional opioid consumption trends 1980–2011. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, *28*(3), 259–275. doi: 10.3109/15360288.2014.941132

Häuser, W., Bock, F., Engeser, P., Hege-Scheuing, G., Hüppe, M., Lindena, G., … Petzke, F. (2015). Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Schmerz*, *29*(1),

109–130. doi: 10.1007/s00482-014-1463-x

Häuser, Winfried, & Wolfe, F. (2013). The Somatic Symptom Disorder in DSM 5 risks mislabelling people with major medical diseases as mentally ill. *Journal of Psychosomatic Research*, *75*(6), 586–587. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.09.005

Hedegaard, H., Warner, M., & Miniño, A. M. (2017). *Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2016* (No. 294; p. 8). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.

Helmerhorst, G. T., Teunis, T., Janssen, S. J., & Ring, D. (2017). An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? *The Bone & Joint Journal*, *99*(7), 856–864. doi: 10.1302/0301-620X.99B7.BJJ-2016-1350.R1

Higgins, D. M., Martin, A. M., Baker, D. G., Vasterling, J. J., & Risbrough, V. (2018). The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, *34*(3), 262–275. doi: 10.1097/AJP.0000000000000536

Hirschtritt, M. E., Delucchi, K. L., & Olfson, M. (2017). Outpatient, combined use of opioid and benzodiazepine medications in the United States, 1993–2014. *Preventive Medicine Reports*, *9*, 49–54. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.12.010

Højsted, J., Nielsen, P. R., Guldstrand, S. K., Frich, L., & Sjøgren, P. (2010). Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, *14*(10), 1014–1020. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.04.006

Højsted, J., & Sjøgren, P. (2007). Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *European Journal of Pain*, *11*(5), 490–518. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.08.004

Holbech, J. V., Jung, A., Jonsson, T., Wanning, M., Bredahl, C., & Bach, F. W. (2017). Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *Journal of Pain Research*, *10*, 1467–1475. doi: 10.2147/JPR.S138099

IASP. (2018). IASP Statement on Opioids - IASP. Recuperado de https://www.iasp-pain.org/Advocacy/OpioidPositionStatement

Inocencio, T. J., Carroll, N. V., Read, E. J., & Holdford, D. A. (2013). The

economic burden of opioid-related poisoning in the United States. *Pain Medicine*, *14*(10), 1534–1547. doi: 10.1111/pme.12183

Ivanova, J. I., Birnbaum, H. G., Yushkina, Y., Sorg, R. A., Reed, J., & Merchant, S. (2013). The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *Journal of Opioid Management*, *9*(4), 239–254. doi: 10.5055/jom.2013.0165

Jamison, R. N., Butler, S. F., Budman, S. H., Edwards, R. R., & Wasan, A. D. (2010). Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *The Journal of Pain, 11*(4), 312–320. doi: 10.1016/j.jpain.2009.07.016

Jamison, R. N., Link, C. L., & Marceau, L. D. (2009). Do pain patients at high risk for substance misuse experience more pain? A longitudinal outcomes study. *Pain Medicine*, *10*(6), 1084–1094. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00679.x

Jamison, R. N., Serraillier, J., & Michna, E. (2011). Assessment and treatment of abuse risk in opioid prescribing for chronic pain. *Pain Research and Treatment*, *2011*, 941808. doi: 10.1155/2011/941808

Jank, R., Gallee, A., Boeckle, M., Fiegl, S., & Pieh, C. (2017). Chronic pain and sleep disorders in Primary Care. *Pain Research and Treatment*, *2017,* 9081802. doi: 10.1155/2017/9081802

Jensen, M. P., Ehde, D. M., & Day, M. A. (2016). The behavioral activation and inhibition systems: implications for understanding and treating chronic pain. *The Journal of Pain*, *17*(5), 1-18. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.001

Jensen, M. P., & Turk, D. C. (2014). Contributions of psychology to the understanding and treatment of people with chronic pain: why it matters to ALL psychologists. *The American Psychologist*, *69*(2), 105–118. doi: 10.1037/a0035641

John, W. S., Zhu, H., Mannelli, P., Subramaniam, G. A., Schwartz, R. P., McNeely, J., & Wu, L.-T. (2019). Prevalence and patterns of opioid misuse and opioid use disorder among primary care patients who use tobacco. *Drug and Alcohol Dependence*, *194*, 468–475. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.011

Johnston, S. S., Alexander, A. H., Masters, E. T., Mardekian, J., Semel, D., Malangone-Monaco, E., … Sadosky, A. (2016). Costs and work loss burden of diagnosed opioid abuse among employees on workers compensation or

short-term disability. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *58*(11), 1087–1097. doi: 10.1097/JOM.0000000000000865

Just, J., Mücke, M., & Bleckwenn, M. (2016). Dependence on prescription opioids. *Deutsches Ärzteblatt International*, *113*(13), 213–220. doi: 10.3238/arztebl.2016.0213

Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J. E. M., Ostelo, R. W. J. G., Guzman, J., & Tulder, M. W. van. (2015). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *350*, h444. doi: 10.1136/bmj.h444

Karakula, S. L., Weiss, R. D., Griffin, M. L., Borges, A. M., Bailey, A. J., & McHugh, R. K. (2016). Delay discounting in opioid use disorder: Differences between heroin and prescription opioid users. *Drug and Alcohol Dependence*, *169*, 68–72. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.10.009

Katz, J., Rosenbloom, B. N., & Fashler, S. (2015). Chronic pain, psychopathology, and DSM-5 somatic symptom disorder. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *60*(4), 160–167.

Kaye, A. D., Jones, M. R., Kaye, A. M., Ripoll, J. G., Galan, V., Beakley, B. D., … Manchikanti, L. (2017). Prescription opioid abuse in chronic pain: an updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: part 1. *Pain Physician*, *20*(2S), S93–S109.

Keilani, M., Crevenna, R., & Dorner, T. E. (2018). Sleep quality in subjects suffering from chronic pain. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *130*(1), 31–36. doi: 10.1007/s00508-017-1256-1

Kerridge, B. T., Saha, T. D., Chou, S. P., Zhang, H., Jung, J., Ruan, W. J., … Hasin, D. S. (2015). Gender and nonmedical prescription opioid use and dsm-5 nonmedical prescription opioid use disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions – iii. *Drug and Alcohol Dependence*, *156*, 47–56. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.026

Khan, T. W., & Imani, F. (2017). The management of chronic pain; caught between a rock and a hard place: the case for a renewed focus on provider, patient, and payer education. *Anesthesiology and Pain Medicine*, *7*(1), e40915. doi: 10.5812/aapm.40951

Khidir, H., & Weiner, S. G. (2016). A call for better opioid prescribing training

and education. *Western Journal of Emergency Medicine*, *17*(6), 686–689. doi: 10.5811/westjem.2016.8.31204

Kim, J. Y., Kim, J. H., Yee, J., Song, S. J., & Gwak, H. S. (2018). Risk factors of opioid-induced adverse reactions in elderly male outpatients of Korea Veterans Hospital. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 293-301. doi: 10.1186/s12877-018-0990-1

Kirschner, N., Ginsburg, J., Sulmasy, L. S., & Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians. (2014). Prescription drug abuse: executive summary of a policy position paper from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, *160*(3), 198-200. doi: 10.7326/M13-2209

Klinger, R., Stuhlreyer, J., Schwartz, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2018). Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *International Review of Neurobiology*, *139*, 107–128. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.015

Knisely, J. S., Wunsch, M. J., Cropsey, K. L., & Campbell, E. D. (2008). Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *35*(4), 380–386. doi: 10.1016/j.jsat.2008.02.001

Kotecha, M. K., & Sites, B. D. (2013). Pain policy and abuse of prescription opioids in the USA: a cautionary tale for Europe. *Anaesthesia*, *68*(12), 1210–1215. doi: 10.1111/anae.12450

Kowalczyk, W. J., Moran, L. M., Bertz, J. W., Phillips, K. A., Ghitza, U. E., Vahabzadeh, M., … Preston, K. L. (2018). Using ecological momentary assessment to examine the relationship between craving and affect with opioid use in a clinical trial of clonidine as an adjunct medication to buprenorphine treatment. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *44*(5), 502–511. doi: 10.1080/00952990.2018.1454933

Ladapo, J. A., Larochelle, M. R., Chen, A., Villalon, M. M., Vassar, S., Huang, D. Y. C., & Mafi, J. N. (2018). Physician prescribing of opioids to patients at increased risk of overdose from benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, *75*(6), 623–630. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0544

Langley, P. C., Ruiz-Iban, M. A., Molina, J. T., De Andres, J., & Castellón, J. R. G.-E. (2011). The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain.

Journal of Medical Economics, *14*(3), 367–380. doi: 10.3111/13696998.2011.583303

Lapeyre-Mestre, M., Gony, M., Carvajal, A., Macias, D., Conforti, A., D'Incau, P., … The OSIAP Europe Study Group. (2014). A European community pharmacy-based survey to investigate patterns of prescription fraud through identification of falsified prescriptions. *European Addiction Research*, *20*(4), 174–182. doi: 10.1159/000356812

Lasser, K. E., Shanahan, C., Parker, V., Beers, D., Xuan, Z., Heymann, O., … Liebschutz, J. M. (2016). A multicomponent intervention to improve primary care provider adherence to chronic opioid therapy guidelines and reduce opioid misuse: a cluster randomized controlled trial protocol. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *60*, 101–109. doi: 10.1016/j.jsat.2015.06.018

Lawrence, J. M., Hoeft, F., Sheau, K. E., & Mackey, S. C. (2011). Strategy-dependant dissociation of the neural correlates involved in pain modulation. *Anesthesiology*, *115*(4), 844–851. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822b79ea

Lawrence, R., Mogford, D., & Colvin, L. (2017). Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *British Journal of Anaesthesia*, *119*(6), 1092–1109. doi: 10.1093/bja/aex316

Lee, C., Sharma, M., Kantorovich, S., & Brenton, A. (2018). A predictive algorithm to detect opioid use disorder. *Health Services Research and Managerial Epidemiology*, *5*, 1-8,. doi: 10.1177/2333392817747467

Liebschutz, J., Beers, D., & Lange, A. (2014). Managing chronic pain in patients with opioid dependence. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *1*(2), 204–223. doi: 10.1007/s40501-014-0015-4

Liebschutz, J. M., Saitz, R., Weiss, R. D., Averbuch, T., Schwartz, S., Meltzer, E. C., … Samet, J. H. (2010). Clinical factors associated with prescription drug use disorder in urban primary care patients with chronic pain. *The Journal of Pain*, *11*(11), 1047–1055. doi: 10.1016/j.jpain.2009.10.012

Ling, W., Amass, L., Shoptaw, S., Annon, J. J., Hillhouse, M., Babcock, D., … Ziedonis, D. (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the

National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction*, *100*(8), 1090–1100. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01154.x

Ling, W., Mooney, L., & Hillhouse, M. (2011). Prescription opioid abuse, pain and addiction: Clinical issues and implications. *Drug and Alcohol Review*, *30*(3), 300–305. doi: 10.1111/j.1465-3362.2010.00271.x

Lintzeris, N. (2013). Commentary on Minozzi et al. (2013): diagnosing opioid dependence in the context of long-term opioid use for chronic pain-counting shades of grey in a black and white world. *Addiction*, *108*(4), 699–700. doi: 10.1111/add.12129

Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*, *16*(01), 135–140. doi: 10.1017/S0033291700002579

Mailis-Gagnon, A., Lakha, S. F., Ou, T., Louffat, A., Yegneswaran, B., Umana, M., … Deshpande, A. (2011). Chronic noncancer pain: characteristics of patients prescribed opioids by community physicians and referred to a tertiary pain clinic. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, *57*(3), e97-105.

Manchikanti, L., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2016). Current State of Opioid Therapy and Abuse. *Current Pain and Headache Reports*, *20*(5), 34-43. doi: 10.1007/s11916-016-0564-x

Manchikanti, L., Kaye, A. M., Knezevic, N. N., McAnally, H., Slavin, K., Trescot, A. M., … Hirsch, J. A. (2017). Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*, *20*(2S), S3–S92.

Manjiani, D., Paul, D. B., Kunnumpurath, S., Kaye, A. D., & Vadivelu, N. (2014). Availability and utilization of opioids for pain management: global issues. *The Ochsner Journal*, *14*(2), 208–215.

Manubay, J., Davidson, J., Vosburg, S., Jones, J., Comer, S., & Sullivan, M. (2015). Sex differences among opioid-abusing chronic pain patients in a clinical trial. *Journal of Addiction Medicine*, *9*(1), 46–52. doi: 10.1097/ADM.0000000000000086

Mao, J., Gold, M. S., & Backonja, M. “Misha.” (2011). Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *The Journal of Pain, 12*(2),

157–166. doi: 10.1016/j.jpain.2010.07.006

Martel, M., Dolman, A., Edwards, R., Jamison, R., & Wasan, A. (2014). The association between negative affect and prescription opioid misuse in patients with chronic pain: The mediating role of opioid craving. *The Journal of Pain*, *15*(1), 2-20. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.014

Martel, M., Jamison, R., Wasan, A., & Edwards, R. (2014). The association between catastrophizing and craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy: A preliminary analysis. *Pain Medicine*, *15*(10), 1757–1764. doi: 10.1111/pme.12416

Martel, M. O., Finan, P. H., McHugh, R. K., Issa, M., Edwards, R. R., Jamison, R. N., & Wasan, A. D. (2016). Day-to-day pain symptoms are only weakly associated with opioid craving among patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, *162*, 130–136. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.047

Martel, M., Wasan, A., Jamison, R., & Edwards, R. (2013). Catastrophic thinking and increased risk for prescription opioid misuse in patients with chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*, *132*(0), 335–341. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.02.034

Martinez-Loredo, V., Fernandez-Hermida, J. R., De La Torre-Luque, A., & Fernandez-Artamendi, S. (2018). Trajectories of impulsivity by sex predict substance use and heavy drinking. *Addictive Behaviors*, *85*, 164–172. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.06.011

Martínez-Loredo, V., Fernández-Hermida, J. R., La Torre-Luque, A. de, & Fernández-Artamendi, S. (2018). Polydrug use trajectories and differences in impulsivity among adolescents. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *18*(3), 235–244. doi: 10.1016/j.ijchp.2018.07.003

Massaly, N., Morón, J. A., & Al-Hasani, R. (2016). A trigger for opioid misuse: chronic pain and stress dysregulate the mesolimbic pathway and kappa opioid system. *Frontiers in Neuroscience*, *10,* 1-7. doi: 10.3389/fnins.2016.00480

Matteliano, D., & Chang, Y.-P. (2015). Describing prescription opioid adherence among individuals with chronic pain using urine drug testing. *Pain Management Nursing*, *16*(1), 51–59. doi: 10.1016/j.pmn.2014.04.001

Matteliano, D., St. Marie, B. J., & Oliver, J. (2014). Adherence monitoring with

chronic opioid therapy for persistent pain: a biopsychosocial-spiritual approach to mitigate risk. *Pain Management Nursing*, *15*(1), 391–405. doi: 10.1016/j.pmn.2012.08.008

McAuliffe, W. E. (2013). A critique of Minozzi et al.'s pain relief and dependence systematic review. *Addiction*, *108*(6), 1162–1169. doi: 10.1111/add.12181

McHugh, R. K., DeVito, E. E., Dodd, D., Carroll, K. M., Potter, J. S., Greenfield, S. F., … Weiss, R. D. (2013). Gender differences in a clinical trial for prescription opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *45*(1), 38–43. doi: 10.1016/j.jsat.2012.12.007

McHugh, R. K., Votaw, V. R., Sugarman, D. E., & Greenfield, S. F. (2018). Sex and gender differences in substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, *66*, 12–23. doi: 10.1016/j.cpr.2017.10.012

Mendrek, A., Marchand, S., & Gaumond, I. (2014). Sex and gender differences in pain and mental health. In S. Marchand, D. Saravane, & I. Gaumond (Eds.), *Mental Health and Pain: Somatic and Psychiatric Components of Pain in Mental Health* (pp. 47–80). doi: 10.1007/978-2-8178-0414-9_5

Merskey, H., Albe Fessard, D., Bonica, J. J., Carmon, A., Dubner, R., Kerr, F. W. L., … Sunderland, S. (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, *6*(3), 249–252.

Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain* (2nd ed.). Seattle: IASP Press.

Mesas, A. E., Llano, J. del, Magro, I. S., Macoski, M., Cabrera, S., & Aparecido, M. (2011). Tendencia y factores asociados al uso de analgésicos en España entre 1993 y 2006. *Medicina Clínica*, *137*(2), 55–61. doi: 10.1016/j.medcli.2010.09.006

Millon, T., & Davis, R. D. (1997). The MCMI-III: present and future directions. *Journal of Personality Assessment*, *68*(1), 69–85. doi: 10.1207/s15327752jpa6801_6

Minozzi, S., Amato, L., & Davoli, M. (2013). Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction*, *108*(4), 688–698. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x

Mira, J. J., Carrillo, I., Castro, M. T. G. V. de, Silvestre, C., Olivera, G., Caro-

Mendivelso, J., … Aranaz-Andrés, J. M. (2019). SOBRINA Spanish study—analysing the frequency, cost and adverse events associated with overuse in primary care: protocol for a retrospective cohort study. *BMJ Open*, *9*(3), e023399. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023399

Mira Solves, J. J. (2014). La necesidad de reinventarse ante el reto de la cronicidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, *36*(3), 379–381.

Mogil, J. S., & Bailey, A. L. (2010). Sex and gender differences in pain and analgesia. *Progress in Brain Research*, *186*, 141–157. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00009-9

Moisset, X., Trouvin, A.-P., Tran, V.-T., Authier, N., Vergne-Salle, P., Piano, V., & Martinez, V. (2016). Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the Study and Treatment of Pain. *Presse Medicale*, *45*(4 Pt 1), 447–462. doi: 10.1016/j.lpm.2016.02.014

Mojtabai, R. (2018). National trends in long-term use of prescription opioids. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *27*(5), 526–534. doi: 10.1002/pds.4278

Moraes, C. G., Mengue, S. S., & Pizzol, T. da S. D. (2017). Agreement between different recall periods in drug utilization studies. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, *20*(2), 324–334. doi: 10.1590/1980-5497201700020012

Morasco, B. J., Yarborough, B. J., Smith, N. X., Dobscha, S. K., Deyo, R. A., Perrin, N. A., & Green, C. A. (2017). Higher prescription opioid dose is associated with worse patient-reported pain outcomes and more health care utilization. *The Journal of Pain*, *18*(4), 437–445. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.004

Moreno-Ramos, L., Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2016). Impulsivity in men with prescription of benzodiazepines and methadone in prison. *Adicciones*, *28*(4), 205–214. doi: 10.20882/adicciones.821

Morgan, L., Weaver, M., Sayeed, Z., & Orr, R. (2013). The use of prescription monitoring programs to reduce opioid diversion and improve patient safety. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, *27*(1), 4–9. doi: 10.3109/15360288.2012.738288

Muñiz, J., Elosua, P., & Hambleton, R. K. (2013). Directrices para la traducción y

adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema*, (25.2), 151–157. doi: 10.7334/psicothema2013.24

Muñiz, J., & Fonseca-Pedrero, E. (2017). *Construcción de instrumentos de medida en psicología (2ª edición)*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos.

Muñiz, J., & Fonseca-Pedrero, E. (2019). Diez pasos para la construcción de un test. *Psicothema*, *31*(1), 7–16. doi: 10.7334/psicothema2018.291

Muris, P., Meesters, C., van den Hout, A., Wessels, S., Franken, I., & Rassin, E. (2007). Personality and temperament correlates of pain catastrophizing in young adolescents. *Child Psychiatry and Human Development*, *38*(3), 171–181. doi: 10.1007/s10578-007-0054-9

Naliboff, B. D., Wu, S. M., Schieffer, B., Bolus, R., Pham, Q., Baria, A., … Shekelle, P. (2011). A randomized trial of 2 prescription strategies for opioid treatment of chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*, *12*(2), 288–296. doi: 10.1016/j.jpain.2010.09.003

National Academies of Sciences. (2017). *Pain Management and the Intersection of Pain and Opioid Use Disorder*. Washington, DC: The National Academic Press.

National Institute on Drug Abuse. (2018). Prescription Opioids. Recuperado de: https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/prescription-opioids

Navratilova, E., & Porreca, F. (2014). Reward and motivation in pain and pain relief. *Nature Neuroscience*, *17*(10), 1304–1312. doi: 10.1038/nn.3811

Nelson, R. O. (1987). DSM-III and behavioral assessment. En C. G. Last y M. Hersen (Eds.), *Issues of Diagnostic Research*. New York: Plenum Press

Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., … Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *PAIN*, *160*(1), 28–37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390

NIDA. (2018). *Misuse of Prescription Drugs*. Recuperado de: https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/2609-misuse-of-prescription-drugs_0.pdf

Nielsen, S., Hillhouse, M., Thomas, C., Hasson, A., & Ling, W. (2013). A comparison of buprenorphine taper outcomes between prescription opioid and heroin users. *Journal of Addiction Medicine*, *7*(1), 33–38. doi:

10.1097/ADM.0b013e318277e92e

Novak, S. P., Håkansson, A., Martinez-Raga, J., Reimer, J., Krotki, K., & Varughese, S. (2016). Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry*, *16*, 264–276. doi: 10.1186/s12888-016-0909-3

Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric Theory* (3rd ed.). New York: McGraw-Hill, Inc.

O'Brien, C. (2011). Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction*, *106*(5), 866-867. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03144.x

O'Brien, T., Christrup, L. L., Drewes, A. M., Fallon, M. T., Kress, H. G., McQuay, H. J., … Wells, J. C. D. (2017). European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal of Pain (London, England)*, *21*(1), 3–19. doi: 10.1002/ejp.970

Organización Mundial de la Salud. (2010). *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics - Tenth Revision (ICD-10)*. Geneva: Organización Mundial de la Salud.

Organización Mundial de la Salud. (2018). *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics - Eleventh Revision (ICD-11)*. Geneva: Organización Mundial de la Salud.

Papaleontiou, M., Henderson, C. R., Turner, B. J., Moore, A. A., Olkhovskaya, Y., Amanfo, L., & Reid, M. C. (2010). Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(7), 1353–1369. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02920.x

Park, T. W., Saitz, R., Ganoczy, D., Ilgen, M. A., & Bohnert, A. S. B. (2015). Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*, *350*, h2698. doi: 10.1136/bmj.h2698

Pasricha, S. V., Tadrous, M., Khuu, W., Juurlink, D. N., Mamdani, M. M., Paterson, J. M., & Gomes, T. (2018). Clinical indications associated with opioid initiation for pain management in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Pain*, *159*(8), 1562–1568. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001242

Passik, S. D., Kirsh, K. L., & Webster, L. (2011). Pseudoaddiction revisited: a

commentary on clinical and historical considerations. *Pain Management*, *1*(3), 239–248. doi: 10.2217/pmt.11.12

Passik, S. D., Kirsh, K. L., Whitcomb, L., Portenoy, R. K., Katz, N. P., Kleinman, L., … Schein, J. R. (2004). A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy. *Clinical Therapeutics*, *26*(4), 552–561.

Passik, S. D., & Lowery, A. (2011). Psychological variables potentially implicated in opioid-related mortality as observed in clinical practice. *Pain Medicine*, *12*(2), S36–S42. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01130.x

Peer, K., Rennert, L., Lynch, K. G., Farrer, L., Gelernter, J., & Kranzler, H. R. (2013). Prevalence of DSM-IV and DSM-5 alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use disorders in a largely substance dependent sample. *Drug and Alcohol Dependence*, *127*(1), 215–219. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.07.009

Penney, L. S., Ritenbaugh, C., DeBar, L. L., Elder, C., & Deyo, R. A. (2017). Provider and patient perspectives on opioids and alternative treatments for managing chronic pain: a qualitative study. *BMC Family Practice*, *17,* 164-179. doi: 10.1186/s12875-016-0566-0

Pérez, B., García, L., Vicente, M. P., Oliveras, M. A., & Lahoz, M. (2010). Validación española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Salud y Drogas, 10*(1), 35-50.

Pergolizzi, J., Ahlbeck, K., Aldington, D., Alon, E., Coluzzi, F., Dahan, A., … Varrassi, G. (2013). The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Current Medical Research and Opinion*, *29*(9), 1127–1135. doi: 10.1185/03007995.2013.810615

Perrot, S., Cohen, M., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.-D., & Pain, T. I. T. for the C. of C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *PAIN*, *160*(1), 77-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389

Plan Nacional Sobre Drogas. (2015). *Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES)*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Plan Nacional Sobre Drogas. (2017). *Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España*

(EDADES 2015-2016). Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Pomerleau, O. F., & Pomerleau, C. S. (1987). A biobehavioral view of substance abuse and addiction. *Journal of Drug Issues*, *17*(2), 111–131. doi: 10.1177/002204268701700201

Potter, J. S., Chakrabarti, A., Domier, C. P., Hillhouse, M. P., Weiss, R. D., & Ling, W. (2010). Pain and continued opioid use in individuals receiving buprenorphine-naloxone for opioid detoxification: secondary analyses from the clinical trials network. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *38*(Suppl 1), S80–S86. doi: 10.1016/j.jsat.2009.12.007

Poznyak, V., Reed, G. M., & Medina-Mora, M. E. (2018). Aligning the ICD-11 classification of disorders due to substance use with global service needs. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *27*(3), 212–218. doi: 10.1017/S2045796017000622

Preston, K. L., Kowalczyk, W. J., Phillips, K. A., Jobes, M. L., Vahabzadeh, M., Lin, J.-L., … Epstein, D. H. (2018). Before and after: craving, mood, and background stress in the hours surrounding drug use and stressful events in patients with opioid-use disorder. *Psychopharmacology*, *235*(9), 2713–2723. doi: 10.1007/s00213-018-4966-9

Quinn, P. D., Hur, K., Chang, Z., Krebs, E. E., Bair, M. J., Scott, E. L., … D'Onofrio, B. M. (2017). Incident and long-term opioid therapy among patients with psychiatric conditions and medications: a national study of commercial healthcare claims. *Pain*, *158*(1), 140–148. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000730

Quintana, J. M., Padierna, A., Esteban, C., Arostegui, I., Bilbao, A., & Ruiz, I. (2003). Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *107*(3), 216–221.

Radbruch, L., Jünger, S., Payne, S., & Scholten, W. (Eds.). (2014). *Access to Opioid Medication in Europe - Final report and recommendations to the Ministries of Health*. Bonn: Pallia Med Verlag.

Rajabi, A., Dehghani, M., Shojaei, A., Farjam, M., & Motevalian, S. A. (2019). Association between tobacco smoking and opioid use: A meta-analysis. *Addictive Behaviors*, *92*, 225–235. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.11.043

Ramond-Roquin, A., Bouton, C., Bègue, C., Petit, A., Roquelaure, Y., & Huez, J.-F. (2015). Psychosocial risk factors, interventions, and comorbidity in patients with non-specific low back pain in Primary Care: need for comprehensive and patient-centered care. *Frontiers in Medicine*, *2*, 73. doi: 10.3389/fmed.2015.00073

Ratycz, M. C., Papadimos, T. J., & Vanderbilt, A. A. (2018). Addressing the growing opioid and heroin abuse epidemic: a call for medical school curricula. *Medical Education Online*, *23*(1), 1466574. doi: 10.1080/10872981.2018.1466574

Rayner, L., Hotopf, M., Petkova, H., Matcham, F., Simpson, A., & McCracken, L. M. (2016). Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment center: prevalence and impact on health care costs. *Pain*, *157*(7), 1472–1479. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000542

Reed, G. M., First, M. B., Kogan, C. S., Hyman, S. E., Gureje, O., Gaebel, W., … Saxena, S. (2019). Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *18*(1), 3–19. doi: 10.1002/wps.20611

Reid, K. J., Harker, J., Bala, M. M., Truyers, C., Kellen, E., Bekkering, G. E., & Kleijnen, J. (2011). Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research and Opinion*, *27*(2), 449–462. doi: 10.1185/03007995.2010.545813

Reid, L. (2018). Scientism in medical education and the improvement of medical care: opioids, competencies, and social accountability. *Health Care Analysis*, *26*(2), 155–170. doi: 10.1007/s10728-017-0351-9

Reinhart, M., Scarpati, L. M., Kirson, N. Y., Patton, C., Shak, N., & Erensen, J. G. (2018). The economic burden of abuse of prescription opioids: a systematic literature review from 2012 to 2017. *Applied Health Economics and Health Policy*, *16*(5), 609–632. doi: 10.1007/s40258-018-0402-x

Rivat, C., & Ballantyne, J. (2016). The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Reports*, *1*(2), e570. doi: 10.1097/PR9.0000000000000570

Robinson, S. M., & Adinoff, B. (2016). The classification of substance use disorders: historical, contextual, and conceptual considerations. *Behavioral Sciences*, *6*(3), 18-31. doi: 10.3390/bs6030018

Rose, M. E. (2018). Are prescription opioids driving the opioid crisis? Assumptions vs facts. *Pain Medicine*, *19*(4), 793–807. doi: 10.1093/pm/pnx048

Rosenthal, R. (1991). *Meta- analytic procedures for social research* (2nd ed.). Newbury Park: Sage.

Royuela, A., & Macías Fernández, J. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*, *9*, 81–94.

Rubio, G., Bermejo, J., Caballero, M. C., & Santo-Domingo, J. (1998). AUDIT. *Revista Clínica Española*, *198*(1), 11–14.

Satorra, A., & Bentler, P. M. (2001). A scaled difference chi-square test statistic for moment structure analysis. *Psychometrika*, *66*(4), 507–514. doi: 10.1007/BF02296192

Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption--II. *Addiction (Abingdon, England)*, *88*(6), 791–804.

Saunders, John B. (2017). Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Current Opinion in Psychiatry*, *30*(4), 227–237. doi: 10.1097/YCO.0000000000000332

Scalpel, S. (2016). The Joint Commission deserves some blame for the opioid crisis. *Missouri Medicine*, *113*(6), 449.

Schatman, M. E., & Darnall, B. D. (2013). A practical and ethical solution to the opioid scheduling conundrum. *Journal of Pain Research*, *7*, 1–3. doi: 10.2147/JPR.S58148

Schatman, M. E., & Ziegler, S. J. (2017). Pain management, prescription opioid mortality, and the CDC: is the devil in the data? *Journal of Pain Research*, *10*, 2489–2495. doi: 10.2147/JPR.S153322

Scherrer, J. F., Salas, J., Sullivan, M. D., Schneider, F. D., Bucholz, K. K., Burroughs, T., … Lustman, P. J. (2016). The influence of prescription opioid use duration and dose on development of treatment resistant

depression. *Preventive Medicine*, *91*, 110–116. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.08.003

Scherrer, J. F., Svrakic, D. M., Freedland, K. E., Chrusciel, T., Balasubramanian, S., Bucholz, K. K., … Lustman, P. J. (2014). Prescription opioid analgesics increase the risk of depression. *Journal of General Internal Medicine*, *29*(3), 491–499. doi: 10.1007/s11606-013-2648-1

Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., … Group (NeuPSIG), C. C. of the N. P. S. I. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *PAIN*, *160*(1), 53-59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365

Schubert, I., Ihle, P., & Sabatowski, R. (2013). Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Deutsches Arzteblatt International*, *110*(4), 45–51. doi: 10.3238/arztebl.2013.0045

Schuchat, A., Houry, D., & Guy, G. P. (2017). New data on opioid use and prescribing in the united states. *JAMA*, *318*(5), 425–426. doi: 10.1001/jama.2017.8913

Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.-D., & Pain, T. I. T. for the C. of C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *PAIN*, *160*(1), 45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001413

Secades-Villa, R., & Fernández-Hermida, J. R. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la drogadicción: nicotina, alcohol, cocaína y heroína. *Psicothema*, *13*(3), 365–380.

Secades-Villa, R., & Fernández-Hermida, J. R. (2003). The validity of self-reports in a follow-up study with drug addicts. *Addictive Behaviors*, *28*(6), 1175–1182. doi: 10.1016/S0306-4603(02)00219-8

Secades-Villa, R., García-Fernández, O., Fernández-Hermida, J. R., & Carballo, J. L. (2007). Fundamentos psicológicos del tratamiento de las drogodependencias. *Papeles del Psicólogo*, *28*(1), 29–40.

Sehgal, N., Manchikanti, L., & Smith, H. S. (2012). Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician*, *15*(3), ES67–ES92.

Semenkovich, K., Chockalingam, R., Scherrer, J. F., Panagopoulos, V. N.,

Lustman, P. J., Ray, J. M., … Svrakic, D. M. (2014). Prescription opioid analgesics increase risk of major depression: new evidence, plausible neurobiological mechanisms and management to achieve depression prophylaxis. *Missouri Medicine*, *111*(2), 148–154.

Serdarevic, M., Striley, C. W., & Cottler, L. B. (2017). Gender differences in prescription opioid use. *Current Opinion in Psychiatry*, *30*(4), 238–246. doi: 10.1097/YCO.0000000000000337

Seth, P., Scholl, L., Rudd, R. A., & Bacon, S. (2018). Overdose deaths involving opioids, cocaine, and psychostimulants — United States, 2015–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*(12), 349–358. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a1

Severino, A. L., Shadfar, A., Hakimian, J. K., Crane, O., Singh, G., Heinzerling, K., & Walwyn, W. M. (2018). Pain therapy guided by purpose and perspective in light of the opioid epidemic. *Frontiers in Psychiatry*, *9,* 119. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00119

Shei, A., Hirst, M., Kirson, N. Y., Enloe, C. J., Birnbaum, H. G., & Dunlop, W. C. N. (2015). Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five European countries. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, *7*, 477–488. doi: 10.2147/CEOR.S85213

Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2017). The link between depression and chronic pain: neural mechanisms in the brain. *Neural Plasticity*, *2017,* 9724371. doi: 10.1155/2017/9724371

Shurman, J., Koob, G. F., & Gutstein, H. B. (2010). Opioids, pain, the brain, and hyperkatifeia: a framework for the rational use of opioids for pain. *Pain Medicine*, *11*(7), 1092–1098. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00881.x

Simó Miñana, J. (2012). Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Atención Primaria*, *44*(6), 335–347. doi: 10.1016/j.aprim.2011.06.009

Sinnenberg, L. E., Wanner, K. J., Perrone, J., Barg, F. K., Rhodes, K. V., & Meisel, Z. F. (2017). What factors affect physicians' decisions to prescribe opioids in emergency departments? *MDM Policy & Practice*, *2*(1). 1-8. doi: 10.1177/2381468316681006

Sites, B. D., Harrison, J., Herrick, M. D., Masaracchia, M. M., Beach, M. L., & Davis, M. A. (2018). Prescription opioid use and satisfaction with care among adults with musculoskeletal conditions. *Annals of Family*

Medicine, *16*(1), 6–13. doi: 10.1370/afm.2148

Skala, K., Reichl, L., Ilias, W., Likar, R., Grogl-Aringer, G., Wallner, C., … Walter, H. (2013). Can we predict addiction to opioid analgesics? A possible tool to estimate the risk of opioid addiction in patients with pain. *Pain Physician*, *16*(6), 593–601.

Smith, K., Mattick, R. P., Bruno, R., Nielsen, S., Cohen, M., Campbell, G., … Degenhardt, L. (2015). Factors associated with the development of depression in chronic non-cancer pain patients following the onset of opioid treatment for pain. *Journal of Affective Disorders*, *184*, 72–80. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.049

Smith, S. M., Dart, R. C., Katz, N. P., Paillard, F., Adams, E. H., Comer, S. D., … Dworkin, R. H. (2013). Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. *Pain*, *154*(11), 2287–2296. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.053

Smith, S. M., Jones, J. K., Katz, N. P., Roland, C. L., Setnik, B., Trudeau, J. J., … Dworkin, R. H. (2017). Measures that identify prescription medication misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTTION critique and recommended considerations. *The Journal of Pain*, *18*(11), 1287–1294. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.015

Stein, D. J., Phillips, K. A., Bolton, D., Fulford, K. W. M., Sadler, J. Z., & Kendler, K. S. (2010). What is a mental/psychiatric disorder? From DSM-IV to DSM-V. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1759–1765. doi: 10.1017/S0033291709992261

Steingrímsdóttir, Ó. A., Landmark, T., Macfarlane, G. J., & Nielsen, C. S. (2017). Defining chronic pain in epidemiological studies: a systematic review and meta-analysis. *PAIN*, *158*(11), 2092-2107. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001009

Stover, M. W., & Davis, J. M. (2015). Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Seminars in Perinatology*, *39*(7), 561–565. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.013

Strickland, J. C., Lile, J. A., & Stoops, W. W. (2019). Evaluating non-medical prescription opioid demand using commodity purchase tasks: test-retest reliability and incremental validity. *Psychopharmacology*. Advance online

publication. doi: 10.1007/s00213-019-05234-y

Sullivan, M. A., Bisaga, A., Pavlicova, M., Carpenter, K. M., Choi, C. J., Mishlen, K., … Nunes, E. V. (2019). A Randomized Trial Comparing Extended-Release Injectable Suspension and Oral Naltrexone, Both Combined With Behavioral Therapy, for the Treatment of Opioid Use Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *176*(2), 129–137. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17070732

Sullivan, M. D. (2016). Why does depression promote long-term opioid use?, *PAIN*, *157*(11), 2395–2396. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000658

Sullivan, M. D. (2018). Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction. *The Clinical Journal of Pain*, *34*(9), 878–884. doi: 10.1097/AJP.0000000000000603

Sullivan, M. D., Von Korff, M., Banta-Green, C., Merrill, J. O., & Saunders, K. (2010). Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain*, *149*(2), 345–353. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.037

Tamburin, S., Paolucci, S., Smania, N., & Sandrini, G. (2017). The burden of chronic pain and the role of neurorehabilitation: consensus matters where evidence is lacking. *Journal of Pain Research*, *10*, 101–103. doi: 10.2147/JPR.S125715

Theisen, K., Jacobs, B., Macleod, L., & Davies, B. (2018). The United States opioid epidemic: a review of the surgeon's contribution to it and health policy initiatives. *BJU International*, *122*(5), 754–759. doi: 10.1111/bju.14446

Thorson, D., Biewen, P., Bonte, B., Epstein, H., Haake, B., Hansen, C., … Keeling, F. (2014). *Acute Pain Assessment and Opioid Prescribing Protocol*. Recuperado de: https://www.icsi.org/_asset/dyp5wm/Opioids.pdf

Tompkins, D. A., Bigelow, G. E., Harrison, J. A., Johnson, R. E., Fudala, P. J., & Strain, E. C. (2009). Concurrent validation of the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) and single-item indices against the Clinical Institute Narcotic Assessment (CINA) opioid withdrawal instrument. *Drug and Alcohol Dependence*, *105*(1–2), 154–159. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.07.001

Tompkins, D. A., & Campbell, C. M. (2011). Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Current Pain and*

Headache Reports, *15*(2), 129–136. doi: 10.1007/s11916-010-0171-1

Tompkins, D. A., Hobelmann, J. G., & Compton, P. (2017). Providing chronic pain management in the "Fifth vital sign" era: historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug and Alcohol Dependence*, *173*, S11–S21. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.002

Tompkins, D. A., Johnson, P. S., Smith, M. T., Strain, E. C., Edwards, R. R., & Johnson, M. W. (2016). Temporal preference in individuals reporting chronic pain: discounting of delayed pain-related and monetary outcomes. *Pain*, *157*(8), 1724–1732. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000576

Treede, R.-D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Reports*, *3*(2), e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643

Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., … Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN*, *156*(6), 1003–1007. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160

Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., … Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the: International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN*, *160*(1), 19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384

Tsui, J. I., Lira, M. C., Cheng, D. M., Winter, M. R., Alford, D. P., Liebschutz, J. M., … Samet, J. H. (2016). Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, *166*, 26–31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.06.024

Turner, B. J., & Liang, Y. (2015). Drug overdose in a retrospective cohort with non-cancer pain treated with opioids, antidepressants, and/or sedative-hypnotics: interactions with mental health disorders. *Journal of General Internal Medicine*, *30*(8), 1081–1096. doi: 10.1007/s11606-015-3199-4

van Amsterdam, J., & van den Brink, W. (2015). The misuse of prescription opioids: a threat for Europe? *Current Drug Abuse Reviews*, *8*(1), 3–14.

van Erp, R. M. A., Huijnen, I. P. J., Jakobs, M. L. G., Kleijnen, J., & Smeets, R. J. E. M. (2019). Effectiveness of Primary Care interventions using a biopsychosocial approach in chronic low back pain: a systematic review.

Pain Practice, *19*(2), 224–241. doi: 10.1111/papr.12735

Van Zee, A. (2009). The promotion and marketing of Oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *American Journal of Public Health*, *99*(2), 221–227. doi: 10.2105/AJPH.2007.131714

Vargas-Schaffer, G., & Cogan, J. (2018). Attitudes toward opioids and risk of misuse/abuse in patients with chronic noncancer pain receiving long-term opioid therapy. *Pain Medicine*, *19*(2), 319–327. doi: 10.1093/pm/pnw338

Vasilev, G., Milcheva, S., & Vassileva, J. (2016). Opioid use in the twenty first century: similarities and differences across national borders. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *3*(3), 293–305. doi: 10.1007/s40501-016-0089-2

Verdejo-García, A., Alcázar-Córcoles, M. A., & Albein-Urios, N. (2018). Neuropsychological interventions for decision-making in addiction: a systematic review. *Neuropsychology Review, 29*(1), 79-92. doi: 10.1007/s11065-018-9384-6

Vernon, M. K., Reinders, S., Mannix, S., Gullo, K., Gorodetzky, C. W., & Clinch, T. (2016). Psychometric evaluation of the 10-item Short Opiate Withdrawal Scale-Gossop (SOWS-Gossop) in patients undergoing opioid detoxification. *Addictive Behaviors*, *60*, 109–116. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.03.028

Vest, N., Reynolds, C. J., & Tragesser, S. L. (2016). Impulsivity and risk for prescription opioid misuse in a chronic pain patient sample. *Addictive Behaviors*, *60*, 184–190. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.04.015

Voigt, K., Wollburg, E., Weinmann, N., Herzog, A., Meyer, B., Langs, G., & Löwe, B. (2012). Predictive validity and clinical utility of DSM-5 Somatic Symptom Disorder — Comparison with DSM-IV somatoform disorders and additional criteria for consideration. *Journal of Psychosomatic Research*, *73*(5), 345–350. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.08.020

Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid abuse in chronic pain — misconceptions and mitigation strategies. *New England Journal of Medicine*, *374*(13), 1253–1263. doi: 10.1056/NEJMra1507771

Von Korff, M., Kolodny, A., Deyo, R. A., & Chou, R. (2011). Long-term opioid therapy reconsidered. *Annals of Internal Medicine*, *155*(5), 325–328. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00011

Von Korff, M. R. (2013). Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *27*(5), 663–672. doi: 10.1016/j.berh.2013.09.011

Von Korff, M., Walker, R. L., Saunders, K., Shortreed, S. M., Thakral, M., Parchman, M., … Dublin, S. (2017). Prevalence of prescription opioid use disorder among chronic opioid therapy patients after health plan opioid dose and risk reduction initiatives. *International Journal of Drug Policy*, *46*, 90–98. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.05.053

Voon, P., Karamouzian, M., & Kerr, T. (2017). Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, *12*(1), 36-45. doi: 10.1186/s13011-017-0120-7

Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN*, *156*(4), 569–576. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1

Wachholtz, A., Foster, S., & Cheatle, M. (2015). Psychophysiology of pain and opioid use: implications for managing pain in patients with an opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, *146*, 1–6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.023

Wagner, E. H., Austin, B. T., & Von Korff, M. (1996). Improving outcomes in chronic illness. *Managed Care Quarterly*, *4*(2), 12–25.

Wasan, A. D., Butler, S. F., Budman, S. H., Fernandez, K., Weiss, R., Greenfield, S., & Jamison, R. N. (2009). Does report of craving opioid medication predict aberrant drug behavior among chronic pain patients? *The Clinical Journal of Pain*, *25*(3), 193–198. doi: 10.1097/AJP.0b013e318193a6c4

Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Chibnik, L., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., & Jamison, R. N. (2012). Craving of prescription opioids in patients with chronic pain: a longitudinal outcomes trial. *The Journal of Pain, 13*(2), 146–154. doi: 10.1016/j.jpain.2011.10.010

Wassum, K. M., Greenfield, V. Y., Linker, K. E., Maidment, N. T., & Ostlund, S. B. (2016). Inflated reward value in early opiate withdrawal. *Addiction Biology*, *21*(2), 221–233. doi: 10.1111/adb.12172

Webster, L. R. (2017). Risk factors for opioid-use disorder and overdose:

Anesthesia & Analgesia, *125*(5), 1741–1748. doi: 10.1213/ANE.0000000000002496

Webster, L. R., & Webster, R. M. (2005). Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Medicine*, *6*(6), 432–442.

Weiss, R D, Griffin, M. L., & Hufford, C. (1995). Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *21*(3), 289–301.

Weiss, Roger D., Potter, J. S., Griffin, M. L., McHugh, R. K., Haller, D., Jacobs, P., … Rosen, K. D. (2014). Reasons for opioid use among patients with dependence on prescription opioids: The role of chronic pain. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *47*(2), 140–145. doi: 10.1016/j.jsat.2014.03.004

Wheaton, B., Muthén, B., Alwin, D. F., & Summers, G. F. (1977). Assessing reliability and stability in panel models. In D. R. Heise (Ed.), *Sociological methodology* (pp. 84–136). San Francisco, CA: Jossey-Bass.

World Health Organization (Ed.). (1986). *Cancer pain relief*. Geneva: Albany, NY: World Health Organization.

Worley, M. J., Shoptaw, S. J., Bickel, W. K., & Ling, W. (2015). Using behavioral economics to predict opioid use during prescription opioid dependence treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, *148*, 62–68. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.12.018

Worley, S. L. (2016). New directions in the treatment of chronic pain. *Pharmacy and Therapeutics*, *41*(2), 107–114.

Wu, L.-T., Woody, G. E., Yang, C., & Blazer, D. G. (2010). Subtypes of nonmedical opioid users: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Drug and Alcohol Dependence*, *112*(1–2), 69–80. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.013

Young-Wolff, K. C., Klebaner, D., Weisner, C., von Korff, M., & Campbell, C. I. (2017). Smoking status and opioid related problems and concerns among men and women on chronic opioid therapy. *The Clinical Journal of Pain*, *33*(8), 730–737. doi: 10.1097/AJP.0000000000000461

Zale, E. L., Dorfman, M. L., Hooten, W. M., Warner, D. O., Zvolensky, M. J., & Ditre, J. W. (2015). Tobacco smoking, nicotine dependence, and patterns

of prescription opioid misuse: results from a nationally representative sample. *Nicotine & Tobacco Research*, *17*(9), 1096–1103. doi: 10.1093/ntr/ntu227

Zgierska, A., Miller, M., & Rabago, D. (2012). Patient satisfaction, prescription drug abuse, and potential unintended consequences. *JAMA*, *307*(13), 1377–1378. doi: 10.1001/jama.2012.419

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370.

Zin, C. S., & Ismail, F. (2017). Co-prescription of opioids with benzodiazepine and other co-medications among opioid users: differential in opioid doses. *Journal of Pain Research*, *10*, 249–257. doi: 10.2147/JPR.S122853

Índice completo

RESUMEN / 1 **ABSTRACT / 3**

I PARTE TEÓRICA

1. INTRODUCCIÓN / 9

1.1. EL DOLOR CRÓNICO EN LA ACTUALIDAD / 9

1.1.1. Definición del dolor crónico / 9

Evolución de la clasificación diagnóstica del dolor crónico / 10

1.1.2. Tratamiento del dolor crónico: evolución histórica /14

1.2. LA TERAPIA OPIOIDE EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO / 17

1.2.1. Epidemiología del uso de fármacos opioides / 17

Factores asociados al aumento del uso de fármacos opioides / 19

1.2.2. Riesgos del uso continuado de fármacos opioides / 22

1.3. USO PROBLEMÁTICO DE FÁRMACOS OPIOIDES EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO / 25

1.3.1. Análisis de la heterogeneidad de los criterios diagnósticos / 26

Evolución de la clasificación diagnóstica del trastorno por consumo de opioides / 27

1.3.2. Tasas de uso problemático según el criterio utilizado / 31

Tasas de uso inadecuado de los fármacos opioides / 31
Tasas de abuso de fármacos opioides / 32
Tasas de dependencia de fármacos opioides / 32

1.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL USO PROBLEMÁTICO DE FÁRMACOS OPIOIDES / 35

1.4.1. Teorías explicativas del uso problemático de fármacos opioides / 35

El uso problemático desde la perspectiva biológica / 35
El uso problemático desde la perspectiva biopsicosocial / 36

1.4.2. Factores de riesgo del uso problemático de fármacos opioides / 40

Factores sociodemográficos / 41
Factores médicos / 42
Factores psicológicos / 43

1.5. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DEL USO PROBLEMÁTICO DE FÁRMACOS OPIOIDES / 47

1.5.1. La evaluación psicológica del uso problemático de fármacos opioides / 47

Evaluación de inicio / 49
Evaluación de control / 53

1.6. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS PREVIOS / 57

1.6.1. Falta de datos actualizados / 57

1.6.2. Falta de análisis de los factores de riesgo del uso problemático de opioides en población española / 58

1.6.3. Falta de instrumentos adaptados y validados para su uso en población con dolor crónico / 58

1.6.4. Falta de evaluación de la utilidad clínica de los instrumentos para la predicción del TCO / 59

2. OBJETIVOS / 61

II PARTE EMPÍRICA

3. MÉTODO / 65

3.1. PARTICIPANTES / 65

3.2. VARIABLES E INSTRUMENTOS / 66

3.3. PROCEDIMIENTO / 70

3.4. ANÁLISIS DE DATOS / 70

4. RESULTADOS / 73

4.1. RESUMEN DE RESULTADOS DEL *ARTÍCULO 1* / 73

4.2. RESUMEN DE RESULTADOS DEL *ARTÍCULO 2* / 75

4.3. RESUMEN DE RESULTADOS DEL *ARTÍCULO 3* / 77

4.4. RESUMEN DE RESULTADOS DEL *ARTÍCULO 4* / 79

5. DISCUSIÓN / 81

5.1. ARTÍCULO 1 / 81

5.2. ARTÍCULO 2 / 83

5.3. ARTÍCULO 3 / 86

5.4. ARTÍCULO 4 /88

6. CONCLUSIONES / 91

6.1. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN / 93

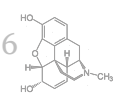
7. REFERENCIAS / 99

ANEXO I – PUBLICACIONES / 146

ANEXO II – CUESTIONARIO / 187

Anexo I
Publicaciones

Artículo 1



Revista Clínica Española

2017

Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género

1 ***Factor de impacto:*** **1.184** (JCR 2017)

2 ***Posición:*** **92º de 155 - Cuartil 3** de la categoría *Medicine, General & Internal* del Journal Citation Reports

3 ***Resumen e indización:*** Current Contents/Clinical Medicine, JCR/SCI-Expanded, Index Medicus/Medline y Excerpta Medica/EMBASE

Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., & Pérez-Carbonell, A. (2017). Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género. *Revista Clínica Española*, *217*(6), 315–319. doi: 10.1016/j.rceng.2017.03.005

DOI del artículo: http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.03.007
Recibido el 23 de enero 2017; Aceptado el 29 de marzo de 2017

Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género

A. Coloma-Carmona[a,*], **J.L. Carballo**[a], **J. Rodríguez-Marín**[a] y **A. Pérez-Carbonell**[b]

[a] *Centro de Psicología Aplicada, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España*
[b] *Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España*

PALABRAS CLAVE
Dolor crónico;
Fármacos opioides;
Dependencia;
Diferencias de género

Resumen
Objetivos: Analizar la prevalencia del uso y la dependencia a fármacos opioides en población española con dolor crónico y evaluar diferencias de género.
Pacientes y métodos: En 229 usuarios de fármacos opioides se evaluaron variables sociodemográficas, características del tratamiento con opioides y uso de otras sustancias. Se realizó un análisis descriptivo y bivariado.
Resultados: El 46% cumplía criterios de dependencia de fármacos opioides (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* [DSM-IV-TR]). El consumo de alcohol y cannabis fue mayor en hombres. Las tasas de dependencia en el uso de fármacos opioides fueron significativamente superiores en los tratamientos prolongados.
Conclusiones: La planificación de tratamientos con opioides y las estrategias de prevención de uso inadecuado deben ser independientes del género. Son necesarios más estudios que profundicen en las variables médicas y psicológicas relacionadas con el uso y la dependencia de opioides.

KEYWORDS
Chronic pain;
Opioid drugs;
Dependence;
Sex differences

Use and dependence on opioid drugs in the Spanish population with chronic pain: Prevalence and differences according to sex

Abstract
Objectives: To analyse the prevalence in the use and dependence on opioid drugs in the Spanish population with chronic pain and evaluate the differences according to sex.

Patients and methods: The demographic variables, opioid treatment characteristics and use of other substances were assessed in 229 users of opioid drugs. A descriptive bivariate analysis of the data was performed.
Results: Forty-six percent of the patients met the criteria of dependence on opioid drugs (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition [DSM-IV-TR]). Alcohol and cannabis consumption was greater in the men. The rates of dependence on the use of opioid drugs were significantly higher in the extended treatments.
Conclusions: Planning for treatments with opioids and strategies for preventing inappropriate use should not depend on the patient's sex. We need further studies on the medical and psychological variables related to the use of and dependence on opioids.

Introducción

El dolor crónico es un problema de salud importante, con una prevalencia estimada del 20% en población adulta española[1]. Pese a las reservas sobre su efectividad y seguridad a largo plazo[2], los fármacos opioides se han convertido en el tratamiento de elección en pacientes con dolor crónico de intensidad media-alta[3], representando un 34% de la medicación prescrita con esta finalidad[4].

Aunque en España no existen datos actualizados, se estima que el empleo de opioides ha aumentado de forma progresiva[5,6], multiplicándose por 14 en las últimas dos décadas[7]. El aumento de las prescripciones se ha relacionado con un incremento de las tasas de abuso y dependencia de estos fármacos, y aunque no hay acuerdo en los datos de prevalencia, son varios los estudios que sitúan dichas tasas por encima del 35%[8,9]. Existen pocos estudios que analicen la influencia del género en el uso y abuso de los opioides por prescripción, pese a la importancia de las diferencias entre hombres y mujeres demostradas en el consumo de otras sustancias[10].

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de dependencia de fármacos opioides en una muestra de pacientes españoles con dolor crónico, así como evaluar las posibles diferencias de género en el uso y dependencia de los mismos.

Material y métodos

Participaron 254 consumidores de fármacos opioides con dolor crónico no oncológico. La recogida de datos se realizó desde septiembre de 2014 hasta enero de 2017, entre todos los pacientes que acudían a la consulta de la Unidad del Dolor de un Hospital General Universitario. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: ser mayor de 18 años y estar bajo tratamiento médico ambulatorio con analgésicos opioides durante al menos los últimos 3 meses (el 80% consumían fármacos opioides durante más de 12 meses). Se descartaron los pacientes que no pudieron ser evaluados correctamente debido a la falta de comprensión de las preguntas (por estar bajo los efectos de alguna sustancia o por problemas neurológicos) y quienes no aceptaron realizar la evaluación completa, resultando una muestra definitiva de 229 pacientes. La edad media de la muestra fue de 59 ± 14 años (rango: 25-94 años), siendo el 69% mujeres y el 31% hombres.

Tras la firma de un consentimiento informado y en sesiones individuales de 30 min llevadas a cabo por psicólogos entrenados, se aplicó una entrevista semiestructurada creada *ad hoc* en la que se recogían las siguientes variables: características sociodemográficas (p. ej., edad, estado civil), características del tratamiento con fármacos opioides (tipo de fármaco, duración del tratamiento, vías de administración y uso de psicofármacos como coadyuvantes) y consumo de otras sustancias. La dependencia de fármacos opioides se evaluó mediante un listado de 7 ítems de respuesta dicotómica (sí/no), como recoge el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* (DSM-IV-TR)[11].

Dada la falta de acuerdo sobre las tasas de prevalencia de abuso o dependencia de fármacos opioides, el tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta el porcentaje de población que está aquejada de dolor crónico. Con un 20% de porcentaje esperado de dolor crónico en población española, un 5% de margen de error y un 95% de intervalo de confianza, el tamaño muestral mínimo requerido fue de 249 participantes.

Análisis de datos

Los datos se analizaron utilizando IBM SPSS Statistics for Macintosh, versión 20.0[12]. Se realizó el análisis bivariado, utilizando la prueba de chi-cuadrado como estadístico de contraste para las variables no continuas, y la t de Student para muestras independientes en las variables continuas. Se calculó el tamaño del efecto *delta* de Cohen para las variables continuas y *phi* de Cramer para las no continuas. Para reducir al mínimo el error tipo I se utilizó la corrección de Bonferroni para un error α de 0,05 en grupos de variables relacionadas.

Resultados

Las características sociodemográficas de la muestra fueron homogéneas en ambos géneros (tabla 1).

Tabla 1 Características sociodemográficas de la muestra de pacientes con dolor crónico

Características[a]	Mujeres (n = 157)	Hombres (n = 72)	Total (n = 229)	t/χ^2 (p)[b]	δ/Φ[c]
Edad media (DT)	61 (14)	57 (15)	59 (14)	1,852 (0,065)	0,26
Estado civil					
Solteros, n (%)	14 (9)	8 (11)	22 (10)	1,638 (0,651)	0,09
Casados, n (%)	103 (66)	50 (69)	153 (67)		
Viudos, n (%)	19 (12)	5 (7)	24 (11)		
Divorciados/separados n (%)	21 (13)	9 (13)	30 (13)		
Situación laboral					
Empleado, n (%)	12 (8)	14 (20)	26 (12)	10,503 (0,015)	0,22
Desempleado/jubilado/baja, n (%)	139 (89)	55 (78)	194 (86)		
Incapacidad, n (%)	1 (1)	2 (3)	3 (1)		
Otros, n (%)	4 (3)	0 (0)	4 (2)		
Nivel educativo					
Sin estudios, n (%)	42 (27)	13 (18)	55 (24)	6,93 (0,074)	0,17
Primarios, n (%)	51 (33)	20 (28)	71 (31)		
Medios, n (%)	56 (36)	30 (42)	86 (38)		
Superiores, n (%)	7 (5)	9 (13)	16 (7)		

DT: desviación típica; n: número.
[a] Se aplicó el ajuste de Bonferroni en las 4 variables sociodemográficas ($\alpha = 0,05/4 = 0,0125$).
[b] Se utilizó chi cuadrado y t de Student para muestras independientes (dos colas) para las variables no continuas y continuas, respectivamente.
[c] δ de Cohen para las variables continuas y *phi* de Cramer para las no continuas.

Indicaciones de la prescripción de fármacos opioides

Las principales indicaciones fueron trastornos relacionados con el dolor de espalda (56%), piernas (15%) y cuello u hombros (12%). No se encontraron diferencias de género en función de la enfermedad subyacente (tabla 2).

Características del tratamiento para el dolor crónico con fármacos opioides

Los fármacos opioides más usados fueron (tabla 2): tramadol/paracetamol (22%), hidrocloruro de oxicodona/naloxona (18%), tapentadol (18%) y fentanilo (8%). El 24% de los pacientes consumía 2 o más fármacos opioides. En cuanto al uso de psicofármacos como coadyuvantes, un 46% recibía ansiolíticos, un 18% antidepresivos, un 14% antiepilépticos y un 7% hipnóticos.

Las principales vías de administración del opioide fueron la oral (cápsulas, 77%) y la transdérmica (parches, 13%). En los pacientes cuyo tratamiento consistía en la ingesta de más de un opioide, el 18% utilizaban solo la vía oral y el 6% combinaban las vías transdérmica y oral.

Del total de la muestra, el 20% consumían fármacos opioides desde hacía menos de un año, el 64% lo hacían desde hacía un año o más, y el 16%, durante más de 4 años. No se encontraron diferencias de género en ninguna de las variables asociadas al tratamiento con fármacos opioides (tabla 2).

Prevalencia de la dependencia a fármacos opioides

El 46% de los pacientes cumplía 3 o más criterios de dependencia de fármacos opioides del DSM-IV-TR[11] (aunque en un 6% el diagnóstico fue provisional por llevar menos de 12 meses en tratamiento) y no hubo diferencias entre hombres y mujeres ($\chi^2 = 0,992$, $p > 0,05$). Sí existían diferencias estadísticamente significativas en la edad media (62 ± 14 años en pacientes no dependientes vs. 56 ± 13 años en dependientes [$t = 3,231$, $p < 0,01$]).

La tasa de dependencia fue significativamente mayor ($\chi^2 = 6,539$, $p < 0,05$) en los pacientes que recibían combinaciones de dos o más fármacos opioides (59%), en comparación con los que consumían un único opioide de los categorizados por la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud como débil (37%) o fuerte (44%).

El porcentaje de dependientes también aumentó significativamente ($\chi^2 = 7,693$, $p < 0,05$) conforme lo hacía la duración del tratamiento. En los pacientes cuya duración del tratamiento fue inferior al año el 29% cumplía criterios de dependencia, frente al 48% entre los que llevaban entre 1 y 4 años, y el 58% entre los que llevaban 5 o más años bajo tratamiento con analgésicos opioides.

Uso concomitante de otras sustancias durante el tratamiento

El 41 y el 28% de los pacientes habían consumido alcohol y tabaco, respectivamente, en el último mes, y el 3%, cannabis (tabla 2). El porcentaje de consumidores de alcohol y cannabis fue significativamente mayor entre los hombres ($p < 0,05$), aunque las diferencias solo fueron significativas para el consumo de alcohol tras aplicar el ajuste de Bonferroni ($\alpha = 0,05/3 = 0,017$).

Discusión

Al igual que en estudios previos[8-10], el 46% de los pacientes con dolor crónico, consumidores de fármacos opioides,

Tabla 2 Características del tratamiento con fármacos opioides

	Mujeres (n = 157)	Hombres (n = 72)	Total (n = 229)	χ^2 (*p*)	Φ
Trastornos por los que se indica el tratamiento (zona principal de dolor)[a]					
Espalda, n (%)	92 (59)	36 (50)	128 (56)		
Piernas, n (%)	19 (12)	15 (21)	34 (15)	3,202 (0,361)	0,12
Cuello/hombros, n (%)	19 (12)	9 (13)	28 (12)		
Otros (brazos, cadera, pies, etc.), n (%)	27 (17)	12 (17)	39 (17)		
Fármacos opioides más usados					
Tramadol/paracetamol, n (%)	40 (26)	11 (15)	51 (22)	2,407 (0,121)	0,11
Hidrocloruro de oxicodona/naloxona, n (%)	29 (19)	13 (18)	42 (18)	0,001 (0,999)	0,01
Tapentadol, n (%)	26 (17)	16 (22)	42 (18)	0,721 (0,399)	0,07
Fentanilo, n (%)	14 (9)	4 (6)	18 (8)	0,376 (0,450)	0,06
Duración del tratamiento con fármacos opioides					
< 1 año, n (%)	30 (19)	15 (21)	45 (20)		
1 a 4 años, n (%)	102 (65)	44 (61)	146 (64)	0,325 (0,850)	0,04
≥ 5 años, n (%)	25 (16)	13 (18)	38 (17)		
Vías de administración más usadas del fármaco opioide					
Solo oral, n (%)	97 (62)	40 (56)	137 (60)		
Solo transdérmica, n (%)	15 (10)	14 (19)	29 (13)		
Combinación oral, n (%)[b]	29 (19)	11 (15)	40 (18)	6,993 (0,136)	0,17
Combinación transdérmica + oral, n (%)[b]	8 (5)	6 (8)	14 (6)		
Otras (nasal, subcutánea, etc.), n (%)	8 (5)	1 (1)	9 (4)		
Psicofármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor					
Ansiolíticos, n (%)	69 (44)	37 (51)	106 (46)	0,820 (0,365)	0,07
Antidepresivos, n (%)	28 (18)	12 (17)	40 (18)	0,001 (0,977)	0,01
Antiepilépticos, n (%)	20 (13)	12 (17)	32 (14)	0,349 (0,555)	0,05
Hipnóticos, n (%)	12 (8)	5 (7)	17 (7)	0,001 (0,999)	0,01
Uso concomitante de otras sustancias					
Alcohol, n (%)	54 (35)	40 (56)	94 (41)	8,072 (0,004)**	0,20
Tabaco, n (%)	39 (25)	24 (33)	63 (28)	1,319 (0,251)	0,09
Cannabis, n (%)	1 (1)	5 (7)	6 (3)	5,377 (0,020)*	0,18

n: número.

[a] No se aplica ajuste de Bonferroni en la variable zona principal de dolor porque se incluye una única vez en hombres y mujeres.

[b] Pacientes consumidores de 2 o más fármacos opioides.

* Significativo para $\alpha = 0,05$.

** Significativo para $\alpha = 0,017$ (ajuste de Bonferroni para las 3 variables relacionadas con el uso concomitante de sustancias).

cumple criterios de dependencia, sin hallarse diferencias significativas entre hombres y mujeres. No obstante, sí existió una asociación negativa entre la edad y la dependencia a fármacos opioides, lo que concuerda con hallazgos anteriores[13-15].

Tampoco se hallaron diferencias de género en las características del tratamiento con fármacos opioides. Solamente se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en relación con el uso concomitante de otras sustancias, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de dependencia a los fármacos opioides. Los hallazgos fueron congruentes con las estadísticas sobre consumo de alcohol y drogas en población general española (Encuestas sobre Alcohol y Drogas en España 2013)[16], que revela un consumo significativamente mayor de alcohol y cannabis en hombres. Los resultados del presente estudio también alertan sobre la importancia de controlar, antes y durante el tratamiento, el uso de sustancias psicoactivas como el cannabis o el alcohol, tal como recomiendan estudios previos[17], pues sus tasas de consumo son elevadas a pesar de las consecuencias negativas derivadas de su combinación con fármacos opioides[10].

Por último, la dependencia a fármacos opioides está asociada a las características del tratamiento recibido y su duración. Pese a las reticencias de los profesionales sanitarios y pacientes respecto al uso de opioides más potentes, nuestros resultados señalan que fue en la combinación de dos o más fármacos opioides donde el porcentaje de pacientes dependientes resultó mayor. Las tasas de dependencia también aumentan conforme lo hace la duración del tratamiento, lo que reabre el debate sobre la seguridad del uso de estos fármacos a largo plazo[2].

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, las limitaciones propias del uso de autoinformes, como el sesgo de deseabilidad social, que consiste en la tendencia a dar respuestas socialmente aceptables. Este sesgo se minimizó realizando entrevistas individuales por psicólogos entrenados que pudiesen detectar una posible infraestimación

de las respuestas de los pacientes, y mediante el uso de instrumentos ampliamente utilizados en el ámbito de las drogodependencias y de la evaluación del uso inadecuado de fármacos opioides[18]. En segundo lugar, para aumentar la generalización de los datos se precisan estudios con mayor tamaño muestral que profundicen en la evaluación de otras variables médicas y psicológicas potencialmente relacionadas con el abuso y la dependencia a fármacos opioides.

No obstante, se trata de un estudio realizado en una muestra suficiente de pacientes evaluados en el contexto de una Unidad del Dolor, por lo que los hallazgos obtenidos se convierten en un primer paso para conocer la prevalencia de dependencia a fármacos opioides y las características de su uso en población con dolor crónico en España. Puesto que la falta de evidencia dificulta la implementación de prácticas que minimicen el riesgo asociado al uso de fármacos opioides[19], la información de este estudio puede ser útil para los especialistas implicados en el tratamiento del dolor crónico: por una parte, para la planificación del tratamiento con fármacos opioides y, por otra, para el desarrollo de estrategias de prevención de su uso inadecuado, independientemente del género.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en la convocatoria de Ayudas para la realización de trabajos de investigación para la mejora de la atención del paciente crónico complejo y del paciente susceptible de cuidados paliativos (2013) de la Conselleria de Sanidad Valenciana (ref. PCC-18/13). La fuente de financiación no ha tenido participación en el diseño del estudio, la colección de datos, el análisis o la interpretación de estos, en la redacción del manuscrito o en la decisión de enviarlo para publicación.

Bibliografía

1. Fernández de las Peñas C, Hernández-Barrera V, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P, Jiménez-Sánchez S, et al. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: A population based national study. Spine. 2011;36:E213–9.
2. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. A population based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. Pain. 2013;154:2844–52.
3. Liebschutz J, Beers D, Lange A. Managing chronic pain in patients with opioid dependence. Curr Treat Options Psychiatry. 2014;1:204–23.
4. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, de Andres J, Castellón JRGE. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. J Med Econ. 2011;14:367–80.
5. Eumann Mesas A, del Llano J, Sánchez Magro I, Macoski M, Sarria Cabrera MA. Tendencia y factores asociados al uso de analgésicos en España entre 1993 y 2006. Med Clin (Barc). 2011;137:55–61.
6. Ruiz López D, Alonso Babarro A, Gómez Salcedo P, Varela Cerdeira M. Evolución del consumo de opiáceos en dos áreas sanitarias de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid (España) y sus hospitales de referencia entre los años 2002 y 2006. Rev Clin Esp. 2008;208:541–5.
7. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. Aten Primaria. 2012;44:335–47.
8. Boscarino JA, Rukstalis MR, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Ross S, et al. Prevalence of prescription opioid use disorder among chronic pain patients: Comparison of the DSM-5 vs DSM-4 diagnostic criteria. J Addict Dis. 2011;30:185–94.
9. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. Eur J Pain Lond Engl. 2007;11:490–518.
10. Back SE, Payne RL, Simpson AN, Brady KT. Gender and prescription opioids findings from the national survey on drug use and health. Addict Behav. 2010;35:1001–7.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR (Text Revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2002.
12. IBM Corp IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2011.
13. Cochran BN, Flentje A, Heck NC, van den Bos J, Perlman D, Torres J, et al. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: Mathematical modeling using a database of commercially insured individuals. Drug Alcohol Depend. 2014;138:202–8.
14. Han H, Kass PH, Wilsey BL, Li CS. Age, gender, and earlier opioid requirement associations with the rate of dose escalation in long-term opioid therapy. J Opioid Manag. 2013;9:129–38.
15. Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: A systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2010;58:1353–69.
16. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES). Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2015.
17. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain misconceptions and mitigation strategies. N Engl J Med. 2016;374:1253–63.
18. Carballo JL, Coloma-Carmona A, Mrozowicz-Gaudyn D, Vidal-Arenas V, van der Hofstadt-Román CJ, Rodríguez-Marín J. Evaluación psicológica del abuso de fármacos opioides. Papeles del Psicólogo. 2016;37:45–51.
19. Tournebize J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn JP. Are physicians safely prescribing opioids for chronic noncancer pain? A systematic review of current evidence. Pain Pract. 2016;16:370–83.

Artículo

Revue Européenne de Psychologie Appliquée
European Review of Applied Psychology

2018

Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment

1 ***Factor de impacto:*** **0.515** (JCR 2017)

2 ***Posición:*** **80º de 82 - Cuartil 4** de la categoría *Psychology, Applied* del Journal Citation Reports

3 ***Resumen e indización:*** JCR, PsycLIT, PASCAL/INIST-CNRS, ScienceDirect, Scopus, Social Sciences Citation Index, PsycINFO, Research4Life (Hinari)

Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., Pérez-Carbonell, A., & Alonso-Garrido, C. (2018). Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, *68*(6), 199–204. doi: 10.1016/j.erap.2018.10.002

Artículo 2

DOI del artículo: https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002
Recibido el 2 de agosto de 2017; Revisado el 1 de octubre de 2018; Aceptado el 11 de octubre de 2018

Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment

Facteurs médicaux et psychologiques prédicteurs de la dépendance aux opiacés de prescription lors du traitement de la douleur chronique

Ainhoa Coloma-Carmona[a], José-Luis Carballo[a,*], Jesús Rodríguez-Marín[a], Ana Pérez-Carbonell[b], Carlos Alonso-Garrido[b]

[a] *Center for Applied Psychology, Miguel Hernández University, Avenida de la Universidad s/n, 03202 Elche, Spain*
[b] *University General Hospital of Elche, Camí de l'Almazara 11, 03202 Elche, Spain*

Keywords:
Prescription opioids dependence
Chronic pain
Risk factors
Predictive model

A B S T R A C T

Introduction. – Due to the increasing rates of prescription opioids (PO) dependence, there is a need for designing evaluations that detect, before initiating treatment, those patients with a greater probability of developing PO dependence.
Objective. – To develop a mathematical model for predicting PO dependence in chronic pain patients using medical and psychological variables.
Method. – Participants were 210 consumers of PO, of which 47.1% met three or more DSM-IV-TR criteria for psychoactive substance dependence. Socio-demographic, medical and psychological variables were assessed.
Results. – The number of prescribed drugs, years in treatment, PO consumed and specialists visited is significantly higher in opioid-dependent patients, which consume more anxiolytics and have a greater pain intensity and interference. The predictive model created with the variables number of prescribed drugs and opioids consumed, depression, use of anxiolytics and pain intensity correctly classifies 71.5% of opioid-dependent patients.
Conclusions. – Medical as well as psychological variables seem to be involved in the development of PO dependence, so they both should be considered in the treatment planning. Further studies with a bigger sample size are needed to analyze the applicability of the model to identify PO-dependent patients.

Mots clés :
Dépendance aux opiacés de prescription
Douleur chronique
Facteurs de risque
Modèle prédictif

R É S U M É

Introduction. – En raison des taux croissants de dépendance aux opiacés de prescription (OP), il y a nécessité de concevoir des évaluations qui détectent, avant l'introduction du traitement, ces patients avec une probabilité particulière de développer la dépendance aux OP.
Objectif. – Développer un modèle mathématique reposant sur des variables médicales et psychologiques pour prévoir la dépendance aux OP lors du traitement de la douleur chronique.
Méthode. – L'échantillon est composé de 210 consommateurs d'OP, dont 47,1 % répondant à au moins trois critères de dépendance définis par le DSM-IV-TR. Des variables sociodémographiques, médicales et psychologiques ont été évaluées.
Résultats. – Le nombre de médicaments prescrits, d'années de traitement, d'OP consommés et de spécialistes consultés est significativement plus élevé chez les patients opioïdes-dépendants; ceux-ci consomment également plus d'anxiolytiques et présentent une intensité et une sensibilité à la douleur et une interférence plus grande. Le modèle prédictif avec cinq variables (nombre de médicaments prescrits et d'opiacés consommés, la dépression, l'utilisation d'anxiolytiques et l'intensité perçue de la douleur) classifie correctement 71,5 % de patients opioïdo-dépendants.

Conclusions. – Des variables médicales aussi bien que psychologiques semblent être impliquées dans le développement de la dépendance aux OP. On devrait considérer ces variables dans la planification de traitement. De nouvelles études avec un échantillon plus grand sont nécessaires pour analyser l'applicabilité du modèle pour identifier des patients avec dépendance aux OP.

The use of prescription opioids (PO), which are used as a treatment of choice in chronic pain with medium to high intensity (Atluri et al., 2014; Liebschutz, Beers, & Lange, 2014), has increased in all European countries (Lapeyre-Mestre et al., 2014). This increase has been associated with bigger rates of abuse and dependence (Atluri, Sudarshan, & Manchikanti, 2014) and prescribed opioid analgesics seem to be one of the most misused medicines (Casati, Sedefov, & Pfeiffer-Gerschel, 2012). However, misuse prevalence data are scarce and somewhat inconclusive because of the heterogeneity of criteria and methods used in their assessment (Casati et al., 2012; Minozzi, Amato, & Davoli, 2013). Because of the growing negative consequences associated with the inappropriate use of PO (Shei et al., 2015), it is therefore important to examine which factors increase the likelihood of their problematic use.

The presence of psychopathology is one of the most common risk factors, as well as higher levels of anxiety and depression (Cochran et al., 2014; Martel, Dolman, Edwards, Jamison, & Wasan, 2014; Skala et al., 2013). In fact, long-term use of PO is three times higher in patients with depressive symptomatology, who are more likely to receive treatment with stronger and higher doses of PO (Braden et al., 2009). A greater quantity of health problems (infections, metabolic difficulties, etc.) and a more frequent use of medical and psychiatric services have been also related to PO misuse (Cochran et al., 2014). In this sense, the use of other psychotropic drugs, such as benzodiazepines and SSRIs in combination with PO, appears to be associated with PO misuse, as well as with higher levels of pain and a longer use of these medications (Cochran et al., 2014; Edlund et al., 2014). Moreover, higher intensity and perceived interference of pain are also related to PO misuse (Hartwell, Pfeifer, McCauley, Moran-Santa Maria, & Back, 2014), and hyperalgesia can appear as a result of its continued use (Chang & Compton, 2013).

Lastly, socio-demographic variables also seem to be associated with PO dependence, although findings are heterogeneous. Some studies point to a greater prevalence in women and at advanced ages, as well as in people with scarce education, in situations of unemployment (Campbell et al., 2010; McHugh et al., 2013). However, other studies point to a greater risk of development of dependence at younger ages (Cochran et al., 2014; Han, Kass, Wilsey, & Li, 2013; Just, Mücke, & Bleckwenn, 2016), in men (Cochran et al., 2014; Han et al., 2013) or no gender differences were found (Back, Payne, Simpson, & Brady, 2010; Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2017).

The evaluation of these risk factors before initiating opioid therapy is essential to identify those patients with a greater probability of developing PO dependence (Carballo et al., 2016; Chou et al., 2015; Dowell, Haegerich, & Chou, 2016). For this reason, the goals of this study are to analyze the factors associated with PO dependence in chronic pain patients, as well as to elaborate a mathematical model for its prediction, using medical and psychological variables. Since there is still no consensus on which are the most important predictors of opioid misuse among long-term users of PO (Cragg et al., 2017), after a comprehensive review, we selected the most common factors and the easiest to assess in clinical practices for developing the model.

1. Methods

1.1. Participants

Participants were 210 consumers of PO, patients with non-cancer chronic pain from the Pain Unit of a hospital (Spain). Sample selection was intentional, establishing as inclusion criteria: minimum age of 18 years and being in outpatient medical treatment with psychotropic opioid drugs for at least the 3 months prior to assessment. Exclusion criteria was presenting mental severe pathologies (e.g., psychosis or dementia) and not being able to be correctly evaluated (e.g., due to advanced age or not accepting undergoing the complete assessment).

Participants' mean age was 58.98 ± 14.32 years (range 25–94 years) and 66.7% ($n = 140$) were women. Despite the broad age range, the distribution of this variable followed a normal distribution.

1.2. Measures

Together with socio-demographic variables (age, sex, educational level, and work situation), the following instruments were grouped into a structured interview:

Treatment of chronic pain. An ad-hoc questionnaire that collect data regarding:

- quantity and type of medicines consumed for pain; and the PO consumption protocol;
- frequency of consumption (number of daily doses of the drug);
- daily quantity consumed (dosage in milligrams consumed at each administration);
- time in treatment with prescription opioids (in years).

Medical assistance. Two items elaborated ad hoc:

- total number of medicines usually consumed by the patient for different medical problems, including the use of psychotropic drugs (i.e., anxiolytics and antidepressants);
- number of medical specialists visited by the patient on a regular basis.

Prescription opioids dependence. Checklist created ad-hoc with 7 dichotomic items (yes/no) that included the DSM-IV-TR criteria for psychoactive substance dependence (American Psychiatric Association, 2000). A score ≥ 3 is indicative of the presence of dependence. The Kuder-Richardson 20 coefficient estimate for this sample was .71.

Craving. Craving scale of Weiss (Weiss, Griffin, & Hufford, 1995), which is made up of 5 Likert-type items that have been adapted in previous studies to assess craving for prescription opioids among chronic pain patients (Martel et al., 2016; McHugh et al., 2013; Wasan et al., 2012). For this study, the original version of the scale was translated into Spanish by two independent translators. Then, the Spanish version was translated back into English, without finding differences between the original and the Spanish version of

the scale. The sum of scores from each item provides a final score ranging from 0 to 45. Cronbach's alpha for this sample was .84.

Withdrawal syndrome. Adjective Rating Scale for Withdrawal (Amass, Kamien, & Mikulich, 2000) in its Spanish version (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & van-der Hofstadt, 2018), made up of 16 Likert-type items, ranging from 0 (*Not at all*) to 9 (*Severe*), which assess symptoms of opioids abstinence (e.g., runny nose, nausea, irritability, etc.). The instrument has shown invariance across gender and high reliability (Cronbachs's alpha = .85) in the validation performed with a sample of CNCP patients under long-term treatment with opioids (Coloma-Carmona et al., 2018). For the present sample, the Cronbach's alpha was .86.

Perceived pain. Brief Pain Inventory in its Spanish version (Badia et al., 2003). A 9-item questionnaire that measures the subjective perception of the pain intensity and impact, with scores ranging from 0 to 10. The reliability analyses showed a Cronbach's alpha coefficient for each of the dimensions higher than .70 (Badia et al., 2003). In this sample, the Cronbach's alphas were .79 (pain interference subscale) and .70 (pain intensity subscale).

Anxious-depressive symptomatology. Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (Quintana et al., 2003), which has two subscales of 7 items each that assess anxiety and depression, with scores ranging from 0 to 3. Scores greater than 7 and 8, were considered indicative of the presence of anxious and depressive symptomatology respectively. Severity is assessed on a scale ranging from 0 to 21. The instrument has a high internal consistency, with a Cronbach's alpha of .86 in both scales and high test-retest reliability, with a correlation coefficient higher than .85 (Quintana et al., 2003). In this sample, Cronbach's alpha of anxiety and depression subscales were .76 and .74, respectively.

1.3. Procedure

For this descriptive, correlational and cross-sectional study, participants who met inclusion criteria, were recruited and assessed on the premises of the Pain Unit, during regular consultation schedule. After signing an informed consent form, the instruments were individually applied by trained psychologists as a 30-minute interview. The study was approved by the Committee of Research and Ethics of the Miguel Hernández University of Elche and of the hospital.

1.3.1. Data analysis

Data obtained were coded and analyzed with SPSS 20.0. We used descriptive analysis, bivariate analysis with chi-square as the contrast statistic for the non-continuous variables, independent *t*-test for continuous variables with normal distribution and variance homogeneity, and Mann-Whitney's *U* for the rest of the continuous variables that did not meet these criteria. Effect sizes were also calculated. Binary logistic regression analysis was carried out to elaborate the predictive model of PO dependence, including the medical and psychological variables in which statistically significant differences were found. A Bonferroni adjustment for a .05 alpha criterion was made for tests on groups of related variables.

2. Results

2.1. Socio-demographic profile of prescription opioids dependent (POD) and nondependent (NPOD) patients

Of the participants, 47.1% ($n = 99$) met three or more *DSM-IV-TR* criteria for dependence on psychoactive substances. Mean age was significantly lower in POD patients ($t = 3.177$; $p < .013$). Moreover, the percentage of participants with middle and higher studies was significantly higher in the POD group ($\chi^2 = 13.10$; $p < .013$). The effect size for both variables was medium (Table 1).

2.2. Differences between POD and NPOD in medical variables

POD patients had a poorer general health status, with a greater number of medicines consumed ($Z = -3.259$; $p < .025$) and of specialists visited regularly ($Z = -3.072$; $p < .025$) (Table 2), with a small effect size for both variables. Regarding the treatment scheduled for chronic pain, the POD group consumed a significantly higher number of medications for pain ($Z = -4.809$; $p < .007$) and opioid medications ($Z = -2.848$; $p < .007$), with a medium and small effect size of the differences, respectively. The percentage of consumers of anxiolytics was also significantly greater in this group ($\chi^2 = 16.863$; $p < .025$).

2.3. Differences between POD and NPOD in psychological variables

Both POD and NPOD groups presented symptoms of abstinence and craving (Table 2) but number of symptoms ($t = -7.425$; $p < .025$) and intensity of craving ($t = -4.376$; $p < .025$) were significantly higher in the POD group. The effect size of the differences in the two variables was large and medium, respectively. Moreover, POD patients reported more intense pain ($t = -3.104$; $p < .025$), as well as a greater interference of pain in their daily lives ($t = -4.521$; $p < .025$), with a moderate magnitude of the differences.

Regarding mood, we observed greater presence of anxiety ($\chi^2 = 6.399$; $p < .025$) and, especially, of depression ($\chi^2 = 16.664$; $p < .025$) in the POD patients. The magnitude of the effect size was small for anxiety and moderate for depression. Severity of anxious ($t = -4.102$; $p < .025$) and depressive ($t = -4.185$; $p < .025$) symptomatology was also greater in the POD group, reaching a medium effect size for both variables.

2.3.1. Predictive model of prescription opioid dependence

After running a hierarchical binary logistic regression analysis, we obtained a final model of 5 variables, with an R^2 of 0.300 ($p < .01$) (Table 3). The main factors associated with development of dependence were the presence of depressive symptomatology ($OR = 3.09$; $p < .01$), consumption of anxiolytics ($OR = 2.86$, $p < .01$), and the number of opioid medications consumed ($OR = 2.05$; $p < .05$). The quantity of medicines regularly consumed ($OR = 1.16$, $p < .05$) and the perceived intensity of the pain ($OR = 1.07$, $p < .05$) were also significant predictors of dependence. This model had specificity and sensitivity of 74.3 and 68.4%, respectively, correctly classifying 71.5% of the cases.

3. Discussion

The results of this study point to a 47.1% rate of PO dependence in chronic pain patients, similar to the reviews of other countries (Boscarino, Hoffman, & Han, 2015). As previous studies mentioned, a lower age seems to be related to a higher probability of developing PO dependence (Cochran et al., 2014; Han et al., 2013; Just et al., 2016). This could explain also the fact that POD patients present higher educational levels, which are more likely to be reported in a younger population.

A greater amount of medical problems seems to be also associated with PO dependence. In fact, the number of medicines regularly consumed and the number of specialists visited was significantly higher in the POD group. Furthermore, these patients use more opioid medications and anxiolytics, which agrees with prior findings that showed a greater use of psychotropic drugs in dependent patients, with benzodiazepines and SSRIs being the drugs predominantly consumed (Cochran et al., 2014).

These results are related, in turn, to the greater presence and severity of anxious-depressive symptomatology found in POD

Table 1
Socio-demographic profile of prescription opioids dependent (POD) and nondependent (NPOD) patients.

Variables	NPOD ($n = 111$)	POD ($n = 99$)	Statistic (p value)	*ES*
Gender, *n* (%)				
Female	78 (70.3)	62 (62.6)	$\chi^2 = 1.053$ (.305)	0.08
Male	33 (29.7)	37 (37.4)		
Age, M (SD)	61.88 (14.71)	55.73 (13,20)	$t = 3.177$ (.002)[a]	0.44
Work situation, *n* (%)				
Employed	12 (10.8)	11 (11.6)	$\chi^2 = 3.506$ (.320)	0.13
Unemployed/sick leave	94 (84.7)	83 (87.4)		
Unable to work	1 (0.9)	1 (1.1)		
Others	4 (3.6)	0 (0)		
Educational level, *n* (%)				
None	32 (29.1)	18 (18.4)	$\chi^2 = 1.13.101$ (.004)[a]	0.25
Elementary/primary	39 (35.5)	25 (25.5)		
Secondary/technical	34 (30.9)	38 (38.8)		
Higher	5 (4.5)	17 (17.3)		

M: mean; *SD*: standard deviation; %: percentage; *n*: number; *ES*: effect size.
[a] Significant at $\alpha = 0.05/4 = .0125$ (Bonferroni adjusted for sociodemographic variables).

Table 2
Differences between prescription opioids dependent (POD) and nondependent (NPOD) patients in medical and psychological variables.

Variables	NPOD ($n = 111$)	POD ($n = 99$)	Statistic (p *value*)	*ES*
Specialists visited regularly, *M (SD)*	1.75 (1.10)	2.33 (1.41)	$Z = -3.072$ (.002)[a]	0.21
Medicines usually consumed, *M (SD)*	4.67 (2.09)	5.99 (2.99)	$Z = -3.259$ (.001)[a]	0.22
Chronic pain treatment scheduled, M (SD)				
Total pain relief medications prescribed	2.79 (1.30)	3.79 (1.54)	$Z = -4.809$ (.001)[b]	0.33
Total prescription opioids (PO)	1.23 (0.48)	1.43 (0.59)	$Z = -2.848$ (.004)[b]	0.20
Years in treatment with PO	2.06 (2.72)	2.76 (3.06)	$Z = -2.298$ (.022)[†]	0.16
Total daily dose (milligrams) of PO	86.17 (104.15)	134.15 (200.15)	$Z = -1.521$ (.128)	0.10
Administrations per day of PO	2.22 (1.43)	2.57 (1.93)	$Z = -0.932$ (.351)	0.06
Total psychotropic drugs	1.42 (0.63)	1.8 (0.85)	$Z = -2.647$ (.008)[†]	0.18
Others (anesthetics, analgesics, etc.)	1.35 (0.61)	1.46 (0.73)	$Z = -0.669$ (.503)	0.05
Other medications consumed, *n* (%)				
Anxiolytics	37 (33.3)	62 (62.6)	$\chi^2 = 16.863$ *(.001)*[a]	*0.29*
Antidepressants	15 (13.5)	24 (24.2)	$\chi^2 = 3.305$ (.069)	0.14
Opioid medication dependence, M (SD)				
Symptoms of abstinence[c]	40.93 (25.34)	68.34 (27.89)	$t = -7.425$ (.001)[a]	1.03
Craving[d]	3.69 (7.83)	10.08 (12.44)	$t = -4.376$ (.001)[a]	0.62
Perceived pain, M (SD)				
Intensity[e]	22.55 (6.23)	25.19 (6.02)	$t = -3.104$ (.001)[a]	0.43
Impact[f]	41.45 (15.05)	50.55 (13.89)	$t = -4.521$ (.001)[a]	0.63
Mood state, *n* (%)				
Anxiety	55 (50.5)	68 (68.7)	$\chi^2 = 6.399$ (.011)[a]	*0.19*
Depression	43 (39.4)	68 (68.7)	$\chi^2 = 16.664$(.001)[a]	0.29
Severity of symptomatology, *M* (SD)				
Anxiety severity[g]	6.90 (4.41)	9.53 (4.80)	$t = -4.102$ (.001)[a]	0.57
Depression severity[g]	6.79 (4.07)	9.10 (3.87)	$t = -4.185$ (.001)[a]	0.58

M: mean; *SD*: standard deviation; %: percentage; *n*: number; *ES*: effect size.
[†] Significant at $\alpha = .05$.
[a] Significant at $\alpha = .05/2.025$ (Bonferroni adjusted for each pair of related variables).
[b] Significant at $\alpha = .05/7 = .007$ (Bonferroni adjusted for the 7 treatment of chronic pain variables).
[c] Score range: 0–144.
[d] Score range: 0–45.
[e] Score range: 0–40.
[f] Score range: 0–70.
[g] Score range: 0–21.

Table 3
Results of the hierarchical binary logistic regression for predicting PO dependence.

Predictor variables	*B*	*S.E.*	*Wald*	*OR*	*C.I.* 95.0% for *OR*	*p*
Model 5 = R^2(Nagelkerke) = .300; $\chi^2 = 52.7658$ ($p < .01$)						
Depression	1.128	.324	12.129	3.090	1.638–5.830	.001[**]
Consumption of anxiolytics	1.051	.328	10.262	2.861	1.504–5.443	.001[**]
Perceived intensity of the pain	.063	.026	5.920	1.065	1.012–1.120	.015[*]
Number of medicines regularly consumed	.146	.065	5.033	1.157	1.019–1.315	.025[*]
Number of opioid medications consumed	.718	.314	5.233	2.051	1.108–3.795	.022[*]
Constant	−4.446	.873	25.967	.012		.001[**]

[*] $p < .05$.
[**] $p < .01$

patients. This relationship has been observed in previous studies (Cochran et al., 2014; Skala et al., 2013) where patients with psychopathology such as depression use more opioid medication (Braden et al., 2009), and the severity of this symptomatology increases along with treatment duration (Scherrer et al., 2014). This phenomenon could explain why POD patients show a clear tendency to be more years under treatment with opioids analgesics ($p < .05$), a relevant risk factor for the development of dependence (Edlund et al., 2014). Extended exposure to these medications is also related to the reduction of their analgesic effect and to the development of greater sensitivity to pain (Chang & Compton, 2013; Tompkins & Campbell, 2011), which is reflected in the higher intensity and perceived interference of pain in the POD group and is also an indicator of tolerance, one of the main signs of dependence.

Furthermore, both NPOD and POD groups present withdrawal symptoms and craving, although these are higher in POD patients. This may be due to the adverse side effects associated with opioid medication (Benyamin et al., 2008) and it coincides with previous studies in which craving appeared also in patients without an opioid use disorder, and is associated with an increase in the risk of inappropriate use of these medications (Wasan et al., 2009). Moreover, higher levels of craving seem to be related to more anxious-depressive symptomatology, which is also associated with lower self-efficacy and poor social coping strategies for pain management (Martel et al., 2014). As a consequence of this, craving appears due to the use of PO as the principal pain management strategy (Martel et al., 2014), which is consistent with the results of this study that indicate that POD patients are more used to the continued use of medications for their different health problems.

These results reveal the need of multidisciplinary preventive strategies to minimize the risk of developing dependence, such as prior patient assessment before treatment, in which medical and psychological variables are taken into account (Carballo et al., 2016). In this sense, our predictive model reflected mood as the more important risk factor for the development of dependence, since depression and the consumption of anxiolytics are the predictor variables with the highest weight in the model. Therefore, along with the pharmacological treatment, it seems to be important to incorporate psychological interventions focused on teaching techniques to reduce anxiety and depression and for pain management in order to prevent opioid misuse.

This study presents some limitations. Because of its cross-sectional nature, predictive validity of the model is limited. Nevertheless, the effect size obtained ($R^2 = 0.300$) indicates a good fit of the model, so it could be applied to other samples to analyze its capacity to identify PO-dependent patients. It also presents the typical limitations of self-reports, such as, for example, the bias of social desirability, which was minimized through voluntary participation in the study and the performance of face-to-face interviews to detect underestimation or overestimation of the responses.

Future longitudinal studies with larger samples are needed to confirm the factors associated with PO dependence and to analyze the influence of other variables in the development of dependence, such as, for example, the type of opioid drug consumed and its administration path.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgment

This work was funded by the call for aid for conducting research to improve the care of the chronically ill complex patient and those susceptible to palliative care (2013) of the Department of Health of the Generalitat Valenciana (Spain) [ref. PCC18/13].

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002.

References

Amass, L., Kamien, J. B., & Mikulich, S. K. (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence*, *58*(1–2), 143–152.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR (Text Revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Atluri, S., Sudarshan, G., & Manchikanti, L. (2014). Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, *17*(2), E119–E128.

Back, S. E., Payne, R. L., Simpson, A. N., & Brady, K. T. (2010). Gender and prescription opioids: Findings from the National Survey on Drug Use and Health. *Addictive Behaviors*, *35*(11), 1001–1007. http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.06.018

Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J. M., Perulero, N., Gálvez, R., & Cleeland, C. S. (2003). Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Medicina Clinica*, *120*(2), 52–59.

Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., & Vallejo, R. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, *11*(Suppl. 2), S105–S120.

Boscarino, J. A., Hoffman, S. N., & Han, J. J. (2015). Opioid-use disorder among patients on long-term opioid therapy: impact of final DSM-5 diagnostic criteria on prevalence and correlates. *Substance Abuse and Rehabilitation*, *6*, 83–91. http://dx.doi.org/10.2147/SAR.S85667

Braden, J. B., Sullivan, M. D., Ray, G. T., Saunders, K., Merrill, J., Silverberg, M. J., & Von Korff, M. (2009). Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *General Hospital Psychiatry*, *31*(6), 564–570. http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.07.003

Campbell, C. I., Weisner, C., LeResche, L., Ray, G. T., Saunders, K., Sullivan, M. D., & Von Korff, M. (2010). Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *American Journal of Public Health*, *100*(12), 2541–2547. http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2009.180646

Carballo, J. L., Coloma-Carmona, A., Mrozowicz Gaudyn, D., Vidal Arenas, V., van der Hofstadt Román, C. J., & Rodríguez-Marín, J. (2016). Psychological assessment of opioid drug abuse. *Papeles Del Psicólogo*, *37*(1), 45–51.

Casati, A., Sedefov, R., & Pfeiffer-Gerschel, T. (2012). Misuse of medicines in the European Union: A systematic review of the literature. *European Addiction Research*, *18*(5), 228–245. http://dx.doi.org/10.1159/000337028

Chang, Y.-P., & Compton, P. (2013). Management of chronic pain with chronic opioid therapy in patients with substance use disorders. *Addiction Science & Clinical Practice*, *8*(1), 21. http://dx.doi.org/10.1186/1940-0640-8-21

Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., & Deyo, R. A. (2015). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain. *Annals of Internal Medicine*, *162*(4), 276–286. http://dx.doi.org/10.7326/M14-2559

Cochran, B. N., Flentje, A., Heck, N. C., Van Den Bos, J., Perlman, D., Torres, J., & Carter, J. (2014). Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, *138*, 202–208. http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701

Coloma-Carmona, A., Carballo, J. L., Rodríguez-Marín, J., & Pérez-Carbonell, A. (2017). Use and dependence on opioid drugs in the Spanish population with chronic pain: Prevalence and differences according to sex. *Revista Clínica Española*, *217*(6), 309–380. http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.03.007

Coloma-Carmona, A., Carballo, J. L., Rodríguez-Marín, J., & van-der Hofstadt, C. J. (2018). The Adjective Rating Scale for Withdrawal: validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse. *European Journal of Pain*, *0*(0), 1–9. http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1305

Cragg, A., Hau, J. P., Woo, S. A., Liu, C., Doyle-Waters, M. M., & Hohl, C. M. (2017). Risk factors for addiction among patients receiving prescribed opioids: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, *6*, 265. http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0642-0

Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR. Recommendations and Reports*, *65*(1), 1–49. http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1

Edlund, M. J., Martin, B. C., Russo, J. E., Devries, A., Braden, J. B., & Sullivan, M. D. (2014). The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic non-cancer pain: the role of opioid prescription. *The Clinical Journal of Pain*, *30*(7), 557–564. http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000021

Han, H., Kass, P. H., Wilsey, B. L., & Li, C.-S. (2013). Age, gender, and earlier opioid requirement associations with the rate of dose escalation in long-term opioid therapy. *Journal of Opioid Management*, *9*(2), 129–138. http://dx.doi.org/10.5055/jom.2012.0154

Hartwell, E. E., Pfeifer, J. G., McCauley, J. L., Moran-Santa Maria, M., & Back, S. E. (2014). Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addictive Behaviors*, *39*(10), 1537–1542. http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.05.025

Just, J., Mücke, M., & Bleckwenn, M. (2016). Dependence on prescription opioids. *Deutsches Ärzteblatt International*, *113*(13), 213–220. http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0213

Lapeyre-Mestre, M., Gony, M., Carvajal, A., Macias, D., Conforti, A., D'Incau, P., & The OSIAP Europe Study Group. (2014). A European community pharmacy-based survey to investigate patterns of prescription fraud through identification of falsified prescriptions. *European Addiction Research*, *20*(4), 174–182. http://dx.doi.org/10.1159/000356812

Liebschutz, J., Beers, D., & Lange, A. (2014). Managing chronic pain in patients with opioid dependence. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *1*(2), 204–223. http://dx.doi.org/10.1007/s40501-014-0015-4

Martel, M. O., Finan, P. H., McHugh, R. K., Issa, M., Edwards, R. R., Jamison, R. N., & Wasan, A. D. (2016). Day-to-day pain symptoms are only weakly associated with opioid craving among patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, *162*, 130–136. http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.047

Martel, M., Dolman, A., Edwards, R., Jamison, R., & Wasan, A. (2014). The association between negative affect and prescription opioid misuse in patients with chronic pain: The mediating role of opioid craving. *The Journal of Pain*, *15*(1), 90–100. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.09.014

McHugh, R. K., DeVito, E. E., Dodd, D., Carroll, K. M., Potter, J. S., Greenfield, S. F., & Weiss, R. D. (2013). Gender differences in a clinical trial for prescription opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *45*(1), 38–43. http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2012.12.007

Minozzi, S., Amato, L., & Davoli, M. (2013). Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction*, *108*(4), 688–698. http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x

Quintana, J. M., Padierna, A., Esteban, C., Arostegui, I., Bilbao, A., & Ruiz, I. (2003). Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *107*(3), 216–221.

Scherrer, J. F., Svrakic, D. M., Freedland, K. E., Chrusciel, T., Balasubramanian, S., Bucholz, K. K., & Lustman, P. J. (2014). Prescription opioid analgesics increase the risk of depression. *Journal of General Internal Medicine*, *29*(3), 491–499. http://dx.doi.org/10.1007/s11606-013-2648-1

Shei, A., Hirst, M., Kirson, N. Y., Enloe, C. J., Birnbaum, H. G., & Dunlop, W. C. N. (2015). Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five European countries. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, *7*, 477–488. http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S85213

Skala, K., Reichl, L., Ilias, W., Likar, R., Grogl-Aringer, G., Wallner, C., & Walter, H. (2013). Can we predict addiction to opioid analgesics? A possible tool to estimate the risk of opioid addiction in patients with pain. *Pain Physician*, *16*(6), 593–601.

Tompkins, D. A., & Campbell, C. M. (2011). Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Current Pain and Headache Reports*, *15*(2), 129–136. http://dx.doi.org/10.1007/s11916-010-0171-1

Wasan, A. D., Butler, S. F., Budman, S. H., Fernandez, K., Weiss, R., Greenfield, S., & Jamison, R. N. (2009). Does report of craving opioid medication predict aberrant drug behavior among chronic pain patients? *The Clinical Journal of Pain*, *25*(3), 193–198. http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e318193a6c4

Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Chibnik, L., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., & Jamison, R. N. (2012). Craving of prescription opioids in patients with chronic pain: a longitudinal outcomes trial. *The Journal of Pain*, *13*(2), 146–154. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.010

Weiss, R. D., Griffin, M. L., & Hufford, C. (1995). Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *21*(3), 289–301.

Artículo

European Journal of Pain

2019

The Adjective Rating Scale for Withdrawal: validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse

1 ***Factor de impacto:*** **2.991** (JCR 2017)

2 ***Posición:*** **12º de 31 - Cuartil 2** de la categoría *Anesthesiology* del Journal Citation Reports

3 ***Resumen e indización:*** JCR, Academic OneFile (GALE Cengage), ArticleFirst (OCLC), CINAHL: Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (EBSCO Publishing), Electronic Collections Online (OCLC), Embase (Elsevier), MEDLINE/PubMed (NLM), PsycINFO/Psychological Abstracts (APA), Science Citation Index Expanded (Clarivate Analytics), SCOPUS (Elsevier), TOC Premier (EBSCO Publishing), VINITI (All-Russian Institute of Science & Technological Information), Web of Science (Clarivate Analytics)

Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., & van-der Hofstadt, C. J. (2019). The Adjective Rating Scale for Withdrawal: validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse. *European Journal of Pain*, *23*(2), 307-315. doi: 10.1002/ejp.1305

Artículo 3

DOI del artículo: https://doi.org/10.1002/ejp.1305
Recibido el 16 de octubre 2017; Revisado el 4 de agosto de 2018, Aceptado el 7 de agosto de 2018

The Adjective Rating Scale for Withdrawal: Validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse

Ainhoa Coloma-Carmona | José Luis Carballo | Jesús Rodríguez-Marín | Carlos Javier van-der Hofstadt

Center for Applied Psychology, Miguel Hernández University, Elche, Spain

Correspondence
José Luis Carballo, Department of Health Psychology, Miguel Hernández University, Elche, Spain.
Email: jcarballo@umh.es

Funding information
This work was supported by the call for aid for conducting research to improve the care of the chronically ill complex patient and those susceptible to palliative care (2013) of the Department of Health of the Generalitat Valenciana, Spain [ref. PCC18/13].

Abstract

Background: Withdrawal symptoms have been widely shown to be a useful indicator of the severity of opioid dependence. One of the most used instruments to assess them is the *Adjective Rating Scale for Withdrawal* (ARSW). However, there is a lack of adaptations and validations for its use with prescription opioids, even less for chronic pain patients under treatment with these analgesics. Thus, the aims of this study were to analyse the psychometric properties and invariance across gender of the ARSW in a sample of chronic noncancer pain patients.

Methods: Data were collected from 208 consumers of opioid medication, chronic noncancer pain patients. Participants completed sociodemographic, ARSW, prescription opioid dependence (DSM-IV-TR) and prescription opioid-use disorder (DSM-5) measurements. Gender invariance was assessed through multigroup confirmatory factor analysis (CFA).

Results: The ARSW showed a unidimensional factor structure and high internal consistency (Cronbach's alpha = 0.85). Multigroup CFA showed configural, metric, scalar and strict invariances of ARSW across gender. Predictive validity analyses indicated that ARSW has good capacity for identifying the severity of prescription opioid-use disorder, using both DSM-IV-TR and DSM-5 criteria.

Conclusions: These findings show that the ARSW is a valid and reliable tool for use in the assessment of the withdrawal of prescription opioids in chronic pain patients under treatment with these analgesics, regardless of their gender.

Significance: Findings supported the reliability and validity of the ARSW to assess withdrawal of prescription opioids in individuals with chronic noncancer pain. The instrument can be applied indistinctly in men and women. An increase in the ARSW scores could be used as an indicator of potential risk of prescription opioid-use disorder during long-term treatments.

1 | INTRODUCTION

The use of opioids as a treatment of chronic noncancer pain (CNCP) has been associated with a remarkable growth in the number of prescriptions (Cooper et al., 2017; Gomes et al., 2011; Ivanova et al., 2013; Simó Miñana, 2012) and, in turn, with an increase in rates of prescription opioid disorder, particularly in developed countries (Brady, McCauley & Back, 2015; Cheatle, 2015; Dowell, Haegerich & Chou, 2016; Edlund et al., 2014; Shei et al., 2015; Von Korff, 2013).

The subsequent involvement of prescription opioids in the growth of death rates due to overdose, admissions to treatment for abuse and other public health issues (Centers for Disease Control and Prevention, 2012; SAMHSA, 2013; Shei et al., 2015) makes the evaluation of opioid misuse variables vitally important. Not only to identify a possible improper use of these drugs, but also to predict and prevent its development in long-term users such as CNCP patients (Carballo et al., 2016; Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016).

In this sense, the appearance of withdrawal signs has widely been shown to be a useful indicator of severity of opioid dependence (Ling et al., 2005; Tompkins et al., 2009; Vernon et al., 2016). The *Adjective Rating Scale for Withdrawal* (ARSW) (Amass, Kamien & Mikulich, 2000) is one of the most used instruments to assess withdrawal signs, which has been used in different contexts and investigations such as pharmacological treatment for opioid dependence, including prescription analgesics (Amass et al., 2000; Back et al., 2011; Bickel et al., 1988; Brown et al., 2010; Ling et al., 2005; Nielsen, Hillhouse, Thomas, Hasson & Ling, 2013; Potter et al., 2010). This unidimensional scale, initially made up of 20 Likert-type items (Bickel et al., 1988) and subsequently reduced to 16 (Amass et al., 2000), provides a global score (ranging between 9 and 144) that can be used as a subjective indicator of withdrawal (Amass et al., 2000; Ziedonis et al., 2009). The only review of ARSW's psychometric properties has shown high reliability (Cronbach's α higher than 0.9 in all the assessed groups) and an invariant factor structure as a function of gender and type of treatment received (Barbosa-Leiker, McPherson, Mamey, Burns & Roll, 2014).

However, despite the existence of specific tools like the ARSW to assess withdrawal, there are practically no adaptations and validations for their use with prescription opioids, even less for CNCP patients under treatment with these analgesics (Chou et al., 2015). Thus, in the absence of studies that evaluate the applicability of the ARSW in this population, the objectives of this study are (a) to analyse the psychometric properties of the ARSW (Amass et al., 2000), including its predictive validity regarding the severity of prescription opioid-use disorder, in a sample of CNCP patients; (b) to assess the fit of the unifactorial model obtained in its original validation (Barbosa-Leiker et al., 2014) in this sample; and (c) to examine its invariance across gender.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Participants

A total of 231 CNCP patients from a Pain Unit (PU) of a General Hospital in Spain were assessed. Data were collected from September 2014 to January 2017 from all patients who came to the PU. The study inclusion criteria were as follows: (a) being older than 18 years and (b) being at least 3 months in treatment with opioid medication at the time of the evaluation, which has been defined as long-term opioid therapy (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016). Patients who could not be properly assessed (due to the effects of a substance or neurological problems) or who could not finish the entire evaluation were not included in the study. After applying inclusion/exclusion criteria, the final sample size for the analysis was 208 long-term users of prescription opioids.

2.2 | Measures

The 16-items *ARSW* version (Amass et al., 2000) was used to assess prescription opioid withdrawal. Patients were asked to rate the severity of the symptoms during the last 24 hr, only if experienced between doses or when the patient skips or misses a dose. For this study, two independent translations were carried out (from English to Spanish), which did not show significant differences. Subsequently, the Spanish version was retranslated into English by another independent translator, without finding differences between this translation and the original version of the instrument.

Prescription opioid-use disorder was assessed using both DSM-IV-TR and new DSM-5 criteria. Dependence on opioid medication was assessed with a checklist with seven dichotomous items (yes/no) that reflect DSM-IV-TR criteria for psychoactive substance dependence (American Psychiatric Association, 2000). A score ≥ 3 is indicative of the presence of dependence.

DSM-5 opioid-use disorder (American Psychiatric Association, 2013) was assessed using DSM-IV-TR abuse criteria (except legal problems) and all DSM-IV-TR dependence criteria, except tolerance and withdrawal symptoms. Finally, craving criterion was assessed with the *Craving Scale of Weiss* (Weiss, Griffin & Hufford, 1995), which has been also used in previous studies to assess craving for prescription opioids among chronic pain patients (Martel et al., 2016; Wasan et al., 2012). Based on the number of criteria met, the severity of the disorder can be classified as mild (2–3 symptoms), moderate (4–5 symptoms) and severe (6 or more symptoms).

2.3 | Procedure

Recruitment and assessment of participants were conducted in the PU of the hospital, during the consultation hours. After signing an informed consent, the instruments were individually applied by trained psychologists in a 30-min interview. All patients who met inclusion criteria were

included in the full data set. No compensation was paid for participation. The study was approved by the Committee of Research and Ethics of the Miguel Hernández University and of the hospital (reference number DPS-JCC-01-13).

2.4 | Data analysis

Descriptive analyses were carried out for the 16 items of the ARSW. Internal consistency of the test was evaluated with Cronbach's alpha coefficient, considering alpha values above 0.70 as acceptable (Nunnally & Bernstein, 1994). Predictive validity of the ARSW in explaining severity of opioid-use disorder was calculated with simple linear regression analysis, using DSM-IV-TR dependence and DSM-5 prescription opioid-use disorder criteria sum-scores as the outcome variables. According to Cohen's convention (Cohen, 1988), r^2 values equal to or >0.25 were considered as a large explanatory power. The distribution of ARSW scores followed a normal distribution; therefore, *t*-test for independent samples was also calculated to analyse differences in the ARSW total score as a function of gender.

Lastly, a confirmatory factor analysis was conducted to examine the goodness of fit of the unifactorial structure proposed in the original validation (Barbosa-Leiker et al., 2014). Based on Hu and Bentler's recommendations (Hu & Bentler, 1999), adequacy of the models was assessed using the following fit indices: chi-square statistic (χ^2) and chi-square divided by degrees of freedom (χ^2/df) (Wheaton, Muthén, Alwin & Summers, 1977); Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) (Browne & Cudeck, 1993) and the Comparative Fit Index (CFI) (Bentler, 1990). Values of χ^2/df <2 (Carmines & McIver, 1981; Kline, 2005) and RMSEA ≤0.05 were indicators of good fit, considering RMSEA values up to 0.08 as adequate (Browne & Cudeck, 1993). Values of CFI ≥0.90 were also indicators of good fit (Bentler, 1990) and, between 0.08 and 0.90, were considered as acceptable (Garson, 2013).

The model's invariance was assessed through multigroup confirmatory factor analysis (MGCFA) following Brown's recommendation (Brown, 2006): first the confirmatory analysis was performed in two separate subsamples as a function of gender and, after confirming adequate fit, four simultaneous multigroup analyses, obtaining a baseline model to which increasing levels of constraints were imposed on regression weights, intercepts and residual variances. The estimation procedure used in these analyses was maximum likelihood (ML), and the ARSW items were modelled as continuous variables.

The above-mentioned fit indices and chi-square difference test for nested models ($\Delta\chi^2$ /Δdf) (Satorra & Bentler, 2001) were used to analyse and compare the obtained models. A significant test result indicates that the constraints applied to the most restrictive model are not supported, and the less parsimonious model presented the best fit to the data (Milfont & Fischer, 2010). Given the sensitivity of this test to sample size, changes in the value of CFI were also used as a comparison criterion (ΔCFI) (Cheung & Rensvold, 2002), discarding the equivalence of the models if the value of ΔCFI is >0.01 in the restrictive model compared to the less restrictive model.

Data analyses were carried out with SPSS 20.0 and Amos 21. All the analyses were performed at a confidence level of 95%.

3 | RESULTS

3.1 | Participant characteristics

Of the 231 CNCP patients assessed, 23 participants were excluded because of being <3 months under opioid therapy (18 individuals), not finishing the entire evaluation (three individuals) and not understanding the interview due to neurological problems (two individuals). No data were missing for any variable.

Of the 208 final participants, 66.3% ($n = 138$) were women and mean age was 59.00 ± 14.32 years (range 25–94). Regarding job status, 41.8% ($n = 87$) were unemployed or on sick leave. The main reasons for seeking treatment were back pain (57.5%, $n = 119$), leg pain (15.9%, $n = 33$), and neck and shoulder pain (11.6%, $n = 24$). Average time in treatment with opioid medication was 2.40 ± 2.91 years. According to World Health Organization's analgesic scale, 27.4% ($n = 57$) were treated with weak or strong (45.2%, $n = 94$) opioids and a 27.4 ($n = 57$) used a combination of two or more opioids.

3.2 | Descriptive statistics and reliability

Table 1 shows the descriptive statistics of the ARSW items. The value of Cronbach's alpha coefficient indicates a high internal consistency of the test ($\alpha = 0.85$) in both gender groups (Table 1). Moreover, all the items of the ARSW show adequate discrimination indices, with 81% of the items obtaining values higher than 0.40. The items *excessive yawning, runny nose, poor appetite, excessive sneezing* and *abdominal cramps* presented the lowest values of discrimination index, although higher than 0.30. Internal consistency of the scale did not improve when eliminating them.

The mean total score of the ARSW was 53.71 ± 29.83, with no statistically significant differences ($t_{206} = 0.249$, $p > 0.05$) between men (54.08 ± 29.93) and women (52.99 ± 29.85) and a small size effect (Cohen's $d = 0.04$).

3.3 | Confirmatory factorial analysis

Confirmatory factor analysis (CFA) was conducted with the scores of the 16 items of the instrument to assess the

TABLE 1 Reliability coefficients and mean item scores of the ARSW

ARSW items ($n = 208$)[a]	Mean (*SD*)	Discrimination index	α if item deleted
1. Muscle cramps	3.89 (3.66)	0.44	0.841
2. Depressed or sad	5.11 (3.63)	0.60	0.832
3. Painful joint	5.90 (3.55)	0.54	0.835
4. Excessive yawning	2.20 (3.20)	0.39	0.843
5. Hot or cold flashes	3.40 (3.63)	0.53	0.836
6. Trouble getting to sleep	4.84 (3.95)	0.55	0.835
7. Sick to stomach	1.42 (2.65)	0.46	0.840
8. Irritable	3.51 (3.61)	0.55	0.835
9. Runny nose	1.48 (2.75)	0.32	0.846
10. Poor appetite	2.33 (3.34)	0.33	0.846
11. Weak knees	4.60 (3.95)	0.44	0.842
12. Excessive sneezing	1.44 (2.59)	0.33	0.846
13. Tense, jittery	4.79 (3.56)	0.57	0.836
14. Watery eyes	2.46 (3.32)	0.44	0.841
15. Abdominal cramps	1.16 (2.51)	0.38	0.844
16. Fitful sleep	5.17 (3.66)	0.57	0.833

[a]Internal consistency total scale: $\alpha = 0.85$ (Men: $\alpha = 0.86$; Women: $\alpha = 0.85$).

fit of the data to the unifactorial structure proposed in the original validation of the ARSW (Barbosa-Leiker et al., 2014). The observed variables (items) and the latent variable (factor) are represented as rectangles and a circle, respectively, in Figure 1. As was done in that validation, given the similarity and possible relationship between some symptoms, correlation of error variances of the following five pairs of items was allowed: *muscle cramps-painful joints*, *painful joints-weak knees, trouble getting to sleep-fitful sleep, irritable-tense/jittery* and *runny nose-excessive sneezing* (Figure 1). The results ($\chi^2/df = 1.752$, CFI = 0.91, RMSEA = 0.06) showed that the model adequately represents the data, indicating a good fit.

When comparing the data with those obtained when applying the original structure with seven correlated errors in this sample, this model showed a greater goodness of fit than the original validation (Table 2), and the improvement in the RMSEA value was determinant to confirm the adequacy of the model for the population examined.

3.4 | Measurement invariance across gender

In order to assess if the ARSW was measurement invariant with respect to gender, the data matrix was divided into two groups: men ($n = 70$) and women ($n = 138$) and individual CFAs were conducted for the groups separately. The initial estimation of gender invariance showed appropriate fit indices in both subsamples (Table 3), indicating a similar factor structure across groups. Therefore, MGCFA analyses were carried out.

3.4.1 | Configural invariance

A baseline model without constraints was established in order to examine configural invariance across each group. The results showed that this basic model structure was equivalent across gender (Table 3). Subsequently, increasing level of constraints was imposed on regression weights (metric invariance), intercepts (scalar invariance) and residual variances (error invariance). The model fit was assessed at each level of invariance.

3.4.2 | Metric invariance

Good fit indices were found when constraining the regression coefficients to be equal across both gender groups (metric invariance model). When comparing this model to the configural invariance model, the chi-square difference test ($p > 0.05$) and the change in CFI value (ΔCFI = 0.00) showed that the restrictions applied do not result in a significant worsening of the model fit (Table 3). Thus, metric invariance was supported, indicating that individuals responded to the items in the same way, so the measurement units of the scale are identical across the two groups.

3.4.3 | Scalar invariance

In order to assess if the latent means can be compared across the groups, the ARSW was also examined for scalar invariance by constraining factor loadings and intercepts to be the same across groups. Fit indices supported scalar invariance as well, which indicates that the scores of both groups also have the same origin of the scale. Scalar invariance was achieved with a ΔCFI = −0.01 and a non-significant χ^2 difference test (Table 3).

3.4.4 | Error invariance

Finally, residual variances were also restrained to be equal across the groups. This more constrained model also fits the data well (Table 3) and did not result in a poorer model fit compared to the scalar model (residual variances model vs. scalar model: $\chi^2 = 349.33$, $df = 251$, $p > 0.05$, ΔCFI = −0.01). Thus, error invariance was supported, which means that the measurement errors are similar across groups and the construct is measured with the same precision, regardless of their gender.

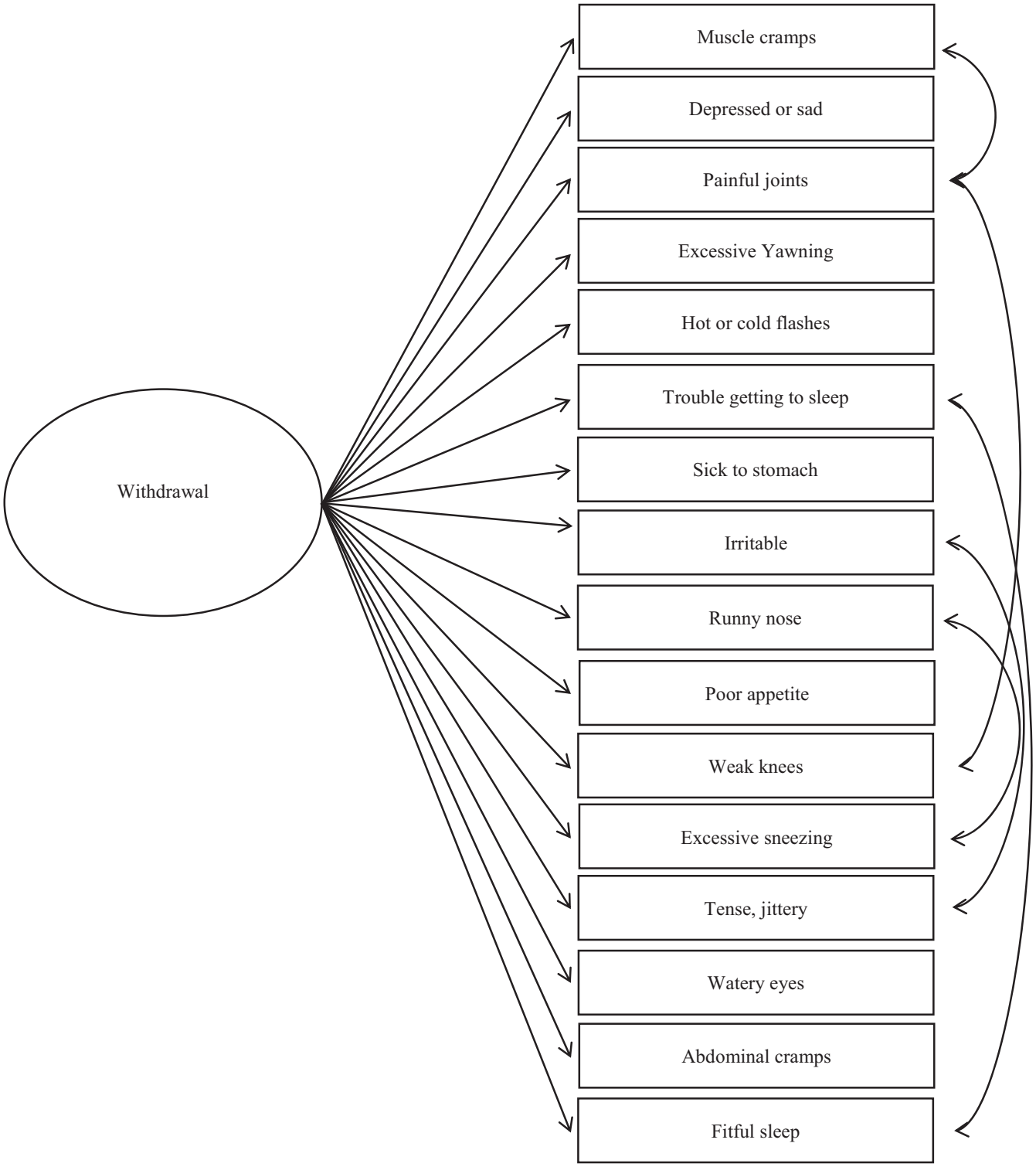


FIGURE 1 The 1-factor model of the ARSW with five correlated residuals: *muscle cramps-painful joints*, *painful joints-weak knees, trouble getting to sleep-fitful sleep, irritable-tense/jittery* and *runny nose-excessive sneezing*. Latent factor is shown in oval and observed variables are shown in rectangles. Only correlated error variances are shown to increase readability

3.5 | Predictive validity

Simple linear regression analysis pointed out that the ARSW score had a significant predictive power for the severity of prescription opioid-use disorder, using both DSM-IV-TR and DSM-5 criteria sum-scores. Concretely, the ARSW total score was found to be positively associated with the number of DSM-IV-TR dependence criteria met ($\beta = 0.51$, $p < 0.001$), accounting for 26% ($r^2 = 0.26$) of the variance explained. This regression coefficient of

TABLE 2 Fit indices for one-factor models with seven correlated residuals (original validation) and five correlated residuals (chronic pain validation)

Model	χ^2	*df*	*p*	χ^2/df	RMSEA	CFI
Original validation model	212.190	97	<0.001	2.188	0.076	0.857
Chronic pain validation model	173.463	99	<0.001	1.752	0.060	0.908

0.51 means that the severity of opioid-use disorder increases by 0.51 per point increase on the ARSW scores. Concerning DSM-5 prescription opioid-use disorder criteria, the ARSW was also positively associated with the total criteria met ($\beta = 0.46$, $p < 0.001$), indicating an increase in the severity of the disorder by 0.46 per point increase on the ARSW and accounting for 22% ($r^2 = 0.22$) of the variance explained.

4 | DISCUSSION

Due to the lack of instruments for assessing withdrawal from prescription opioids, the aims of this study were to analyse the psychometric properties and applicability of the ARSW (Amass et al., 2000) in a sample of CNCP patients. The results obtained in the present study show that the ARSW is a valid and reliable tool for use in the assessment of withdrawal in patients with CNCP who are long-term users of opioid medication.

The scale presents high internal consistency, with alphas of 0.86 and 0.85 for men and women, respectively. These findings coincide with the results from the original validation of this instrument (Barbosa-Leiker et al., 2014), which was performed with another type of population (individuals with an opioid-use disorder in treatment for addiction with buprenorphine/naloxone). The results confirm a good fit of the unifactorial structure of the ARSW in CNCP patients, supporting the use of a single overall score of withdrawal symptoms (Barbosa-Leiker et al., 2014).

Moreover, as gender has been pointed out as a relevant factor in prescription opioid-use disorder (Choo, Douriez & Green, 2014; Cochran et al., 2014; Han, Kass, Wilsey & Li, 2013; Kaye et al., 2017; Kerridge et al., 2015), measurement invariance was tested to assess if the ARSW was sensitive to gender characteristics. No reduction in the goodness of fit of the model was observed as restrictions were incorporated, reaching the highest level of invariance with appropriate fit indices (CFI = 0.88 and RMSEA = 0.04). This ratifies that the instrument measures withdrawal symptoms equally in men and women.

Lastly, regarding predictive validity, the ARSW appears to be a valid tool to predict the severity of prescription opioid dependence and use disorder, according to DSM-IV-TR and DSM-5 criteria. Despite that withdrawal is no longer included as a criterion for opioid-use disorder when occurring under proper medical supervision (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013), recent research suggested that this exclusion does not apply when individuals use prescription opioids in larger amounts or for longer periods than recommended by a healthcare provider (Kerridge et al., 2015; Saha et al., 2016). In this sense, our findings reveal that higher levels of withdrawal intensity and therefore an increase in ARSW scores could be used as an indicator of potential risk of prescription opioid-use disorder, just as these researchers suggested.

The findings of this study are very important for the area of treatment of CNCP, both at the clinical level and for research. Having shown its good psychometric properties also in CNCP patients, its use in research would allow improving the evaluation of factors associated with the development of an addictive process. This evaluation could help to create preventive strategies and to plan treatments with opioid medication to minizime the onset of addiction

TABLE 3 Goodness-of-fit indices for ARSW invariance tests across gender and comparison of nested models

	χ^2 (*df*)	χ^2/df	RMSEA	CFI	Comparison	$\Delta\chi^2$ (Δdf)	ΔCFI	Decision
Single-group CFA								
Men	120.53 (99)	1.22	0.06	0.93				
Women	162.68 (99)**	1.64	0.07	0.88				
Multigroup CFA (across gender)								
Model 0[a]	283.39 (198)**	1.43	0.05	0.90				
Model 1[b]	299.56 (213)**	1.41	0.04	0.90	Model 1 vs. 0	16.17 (15)	0.00	Accept
Model 2[c]	318.60 (229)**	1.39	0.04	0.89	Model 2 vs. 1	19.03 (16)	−0.01	Accept
Model 3[d]	349.33 (251)**	1.39	0.04	0.88	Model 3 vs. 2	30.73 (22)	−0.01	Accept

Notes. [a]unconstrained model; equality constrains imposed on: [b]regression weights, [c]intercepts, [d]residual variances.
**$p < 0.01$.

(Carballo et al., 2016; Chang & Compton, 2013; Morgan, Weaver, Sayeed & Orr, 2013; Sehgal, Manchikanti & Smith, 2012).

Likewise, at the clinical level, it could be used as a control tool and periodic follow-up which can be applied indistinctly in men and women, during the course of a treatment with opioid analgesics. The information provided would be very useful to plan medication protocols and to adapt them to the patient's features, the effects of the treatment and the risk of developing addiction (Carballo et al., 2016). Since patients sometimes did not recognize or identify an inappropriate use of the treatment (Carballo et al., 2016), the characteristics of the ARSW (self-report, rapid and noninvasive) could facilitate the clinician's work, allowing to identify a potential prescription opioid-use disorder without directly asking the central question.

The study presents some limitations. Firstly, the limitations inherent when using self-reports, which were minimized by administrating the instrument in personal interviews. Face-to-face administration has been pointed out as a good way to detect possible underestimation or overestimation of the patient's responses and to clarify questions (Edwards, 2010). In addition, recent drug abuse is more likely to be reported in face-to-face surveys (Pridemore, Damphousse & Moore, 2005), which have shown good agreement with pharmacy records of continuous-use medication (Moraes, Mengue & Pizzol, 2017).

Secondly, as there are no other validated instruments for the assessment of withdrawal symptoms in CNCP patients, the concurrent validity of the instrument could not be measured. Therefore, in order to complete this validation process, longitudinal studies are recommended for measuring withdrawal symptoms in different phases of the treatment of CNCP along with other variables related to addiction to prescription opioid, which would also confirm the predictive validity of the instrument.

Nevertheless, the ARSW has proven to be an instrument with good psychometric properties, easy to apply, score and interpret. These features, along with the lack of other adapted and validated instruments, make the ARSW a tool of reference for the evaluation of withdrawal symptoms associated with the consumption of opioid medication in patients with CNCP.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interests.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors contributed to the design of the study, discussed the results and commented on the manuscript. A. Coloma-Carmona participated in data collection, conducted the statistical analysis and participated in the writing of the whole manuscript. J.L. Carballo participated in the conception and design of the study and participated in the writing of the results and discussion section of the manuscript. J. Rodríguez-Marín participated in the interpretation of data and in the writing of the introduction and methods section. C.J. van-der Hofstadt participated in data collection and in the writing of the introduction and discussion section. All authors approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

Amass, L., Kamien, J. B., & Mikulich, S. K. (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence*, *58*, 143–152. https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00074-5

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (Text Revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington, DC: American Psychiatric Association.

Back, S. E., Payne, R. L., Wahlquist, A. H., Carter, R. E., Stroud, Z., Haynes, L., … Ling, W. (2011). Comparative profiles of men and women with opioid dependence: Results from a national multisite effectiveness trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *37*, 313–323. https://doi.org/10.3109/00952990.2011.596982

Barbosa-Leiker, C., McPherson, S., Mamey, M. R., Burns, G. L., & Roll, J. (2014). Psychometric properties of the adjective rating scale for Withdrawal across treatment groups, gender, and over time. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *46*, 251–256. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.020

Bentler, P. M. (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychological Bulletin*, *107*, 238–246. https://doi.org/10.1037/0033-2909.107.2.238

Bickel, W. K., Stitzer, M. L., Bigelow, G. E., Liebson, I. A., Jasinski, D. R., & Johnson, R. E. (1988). A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *43*, 72–78. https://doi.org/10.1038/clpt.1988.13

Brady, K. T., McCauley, J. L., & Back, S. E. (2015). Prescription opioid misuse, abuse, and treatment in the United States: An update. *American Journal of Psychiatry*, *173*, 18–26.

Brown, T. A. (2006). *Confirmatory factor analysis for applied research*. New York, NY: Guilford.

Brown, E. S., Tirado, C., Minhajuddin, A., Hillhouse, M., Adinoff, B., Ling, W., … Thomas, C. (2010). Association of race and ethnicity with withdrawal symptoms, attrition, opioid use and side-effects during buprenorphine therapy. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, *9*, 106–114. https://doi.org/10.1080/15332641003772587

Browne, M. W., & Cudeck, R. (1993). Alternative ways of assessing model fit. In K. A. Bollen, & J. S. Long (Eds.), *Testing estructural equation models* (pp. 136–162). Newbury Park, CA: Sage.

Carballo, J. L., Coloma-Carmona, A., Mrozowicz-Gaudyn, D., Vidal Arenas, V., van der Hofstadt-Román, C. J., & Rodríguez-Marín, J. (2016). Psychological assessment of opioid drug abuse. *Papeles del Psicólogo*, *37*, 45–51.

Carmines, E. G., & McIver, S. P. (1981). Analyzing models with unobserved variables: Analysis of covariance structures. In G. W. Bohrnstedt, & E. F. Borgatta (Eds.), *Social measurement: Current issues* (pp. 66–115). Beverly Hills, CA: Sage.

Centers for Disease Control and Prevention (2012). CDC grand rounds: Prescription drug overdoses - a U.S. epidemic. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *61*, 10–13.

Chang, Y.-P., & Compton, P. (2013). Management of chronic pain with chronic opioid therapy in patients with substance use disorders. *Addiction Science and Clinical Practice*, *8*, 21. https://doi.org/10.1186/1940-0640-8-21

Cheatle, M. D. (2015). Prescription opioid misuse, abuse, morbidity, and mortality: Balancing effective pain management and safety. *Pain Medications*, *16*, S3–S8. https://doi.org/10.1111/pme.12904

Cheung, G. W., & Rensvold, R. B. (2002). Evaluating goodness-of-fit indexes for testing measurement invariance. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, *9*, 233–255. https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0902_5

Choo, E. K., Douriez, C., & Green, T. (2014). Gender and prescription opioid misuse in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*, *21*, 1493–1498. https://doi.org/10.1111/acem.12547

Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., … Deyo, R. D. (2015). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a national institute of health pathways to prevention workshop effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain. *Annals of Internal Medicine*, *162*, 276–286. https://doi.org/10.7326/M14-2559

Cochran, B. N., Flentje, A., Heck, N. C., Van Den Bos, J., Perlman, D., Torres, J., … Carter, J. (2014). Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: Mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, *138*, 202–208. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural science*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Cooper, A. J. M., Willis, J., Fuller, J., Benecke, H., Leighton-Scott, J., Andersohn, R., … Knaggs, R. D. (2017). Prevalence and incidence trends for diagnosed prescription opioid use disorders in the United Kingdom. *Pain and Therapy*, *6*, 73–84. https://doi.org/10.1007/s40122-017-0070-9

Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain — United States, 2016. *MMWR - Recommendations and Reports*, *65*, 1–49. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1

Edlund, M. J., Martin, B. C., Russo, J. E., DeVries, A., Braden, J. B., & Sullivan, M. D. (2014). The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: The role of opioid prescription. *Clinical Journal of Pain*, *30*, 557–564.

Edwards, P. (2010). Questionnaires in clinical trials: Guidelines for optimal design and administration. *Trials*, *11*, 2–8. https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-2

Garson, G. D. (2013). *Factor analysis*. Asheboro, NC: Statistical Associates Publishers.

Gomes, T., Juurlink, D. N., Dhalla, I. A., Mailis-Gagnon, A., Paterson, J. M., & Mamdani, M. M. (2011). Trends in opioid use and dosing among socio-economically disadvantaged patients. *Open Medicine*, *5*, e13–e22.

Han, H., Kass, P. H., Wilsey, B. L., & Li, C.-S. (2013). Age, gender, and earlier opioid requirement associations with the rate of dose escalation in long-term opioid therapy. *Journal of Opioid Management*, *9*, 129–138.

Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., … Grant, B. F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 834–851. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782

Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, *6*, 1–55. https://doi.org/10.1080/10705519909540118

Ivanova, J. I., Birnbaum, H. G., Yushkina, Y., Sorg, R. A., Reed, J., & Merchant, S. (2013). The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *Journal of Opioid Management*, *9*, 239–254. https://doi.org/10.5055/jom.2013.0165

Kaye, A. D., Jones, M. R., Kaye, A. M., Ripoll, J. G., Galan, V., Beakley, B. D., … Manchikanti, L. (2017). Prescription opioid abuse in chronic pain: An updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: Part 1. *Pain Physician*, *20*, S93–S109.

Kerridge, B. T., Saha, T. D., Chou, S. P., Zhang, H., Jung, J., Ruan, W. J., … Hasin, D. S. (2015). Gender and nonmedical prescription opioid use and DSM-5 nonmedical prescription opioid use disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions – III. *Drug and Alcohol Dependence*, *156*, 47–56. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.08.026

Kline, R. B. (2005). *Principles and practice of structural equation modeling*, 2nd edn. New York, NY: Guilford Press.

Ling, W., Amass, L., Shoptaw, S., Annon, J. J., Hillhouse, M., Babcock, D., … Buprenorphine Study Protocol Group. (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: Findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction (Abingdon, England)*, *100*, 1090–1100. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01154.x

Martel, M. O., Finan, P. H., McHugh, R. K., Issa, M., Edwards, R. R., Jamison, R. N., & Wasan, A. D. (2016). Day-to-day pain symptoms are only weakly associated with opioid craving among patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, *162*, 130–136. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.047

Milfont, T. L., & Fischer, R. (2010). Testing measurement invariance across groups: Applications in crosscultural research. *International Journal of Psychological Research*, *1*, 111–121. https://doi.org/10.21500/20112084.857

Moraes, C. G., Mengue, S. S., & Pizzol, T. D. S. D. (2017). Agreement between different recall periods in drug utilization studies. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, *20*, 324–334. https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020012

Morgan, L., Weaver, M., Sayeed, Z., & Orr, R. (2013). The use of prescription monitoring programs to reduce opioid diversion and improve patient safety. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, *27*, 4–9. https://doi.org/10.3109/15360288.2012.738288

Nielsen, S., Hillhouse, M., Thomas, C., Hasson, A., & Ling, W. (2013). A comparison of buprenorphine taper outcomes between

prescription opioid and heroin users. *Journal of Addiction Medicine*, *7*, 33–38. https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e318277e92e

Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory*. New York, NY: McGraw-Hill, Inc.

Potter, J. S., Chakrabarti, A., Domier, C. P., Hillhouse, M. P., Weiss, R. D., & Ling, W. (2010). Pain and continued opioid use in individuals receiving buprenorphine-naloxone for opioid detoxification: Secondary analyses from the clinical trials network. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *38*, S80–S86. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2009.12.007

Pridemore, W. A., Damphousse, K. R., & Moore, R. K. (2005). Obtaining sensitive information from a wary population: A comparison of telephone and face-to-face surveys of welfare recipients in the United States. *Social Science and Medicine*, *1982*(61), 976–984. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.01.006

Saha, T. D., Kerridge, B. T., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Zhang, H., Jung, J., … Grant, B. F. (2016). Nonmedical prescription opioid use and DSM-5 nonmedical prescription opioid use disorder in the United States. *Journal of Clinical Psychiatry*, *77*, 772–780. https://doi.org/10.4088/JCP.15m10386

SAMHSA (2013). *Results from the 2012 national survey on drug use and health: Summary of national findings*. Rockville, MD: Substances Abuse and Mental Health Services Administration.

Satorra, A., & Bentler, P. M. (2001). A scaled difference chi-square test statistic for moment structure analysis. *Psychometrika*, *66*, 507–514. https://doi.org/10.1007/BF02296192

Sehgal, N., Manchikanti, L., & Smith, H. S. (2012). Prescription opioid abuse in chronic pain: A review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician*, *15*, ES67–ES92.

Shei, A., Hirst, M., Kirson, N. Y., Enloe, C. J., Birnbaum, H. G., & Dunlop, W. C. N. (2015). Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five European countries. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, *7*, 477–488. https://doi.org/10.2147/CEOR

Simó Miñana, J. (2012). Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Atencion Primaria*, *44*, 335–347. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.06.009

Tompkins, D. A., Bigelow, G. E., Harrison, J. A., Johnson, R. E., Fudala, P. J., & Strain, E. C. (2009). Concurrent validation of the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) and single-item indices against the Clinical Institute Narcotic Assessment (CINA) opioid withdrawal instrument. *Drug and Alcohol Dependence*, *105*, 154–159. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.07.001

Vernon, M. K., Reinders, S., Mannix, S., Gullo, K., Gorodetzky, C. W., & Clinch, T. (2016). Psychometric evaluation of the 10-item Short Opiate Withdrawal Scale-Gossop (SOWS-Gossop) in patients undergoing opioid detoxification. *Addictive Behaviors*, *60*, 109–116. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.03.028

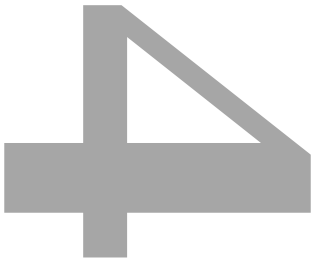
Von Korff, M. R. (2013). Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *27*, 663–672. https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.09.011

Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Chibnik, L., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., & Jamison, R. N. (2012). Craving of prescription opioids in patients with chronic pain: A longitudinal outcomes trial. *The Journal of Pain*, *13*, 146–154. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.010

Weiss, R. D., Griffin, M. L., & Hufford, C. (1995). Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *21*, 289–301. https://doi.org/10.3109/00952999509002698

Wheaton, B., Muthén, B., Alwin, D. F., & Summers, G. F. (1977). Assessing reliability and stability in panel models. In D. R. Heise (Ed.), *Sociological methodology* (pp. 84–136). San Francisco, CA: Jossey-Bass.

Ziedonis, D. M., Amass, L., Steinberg, M., Woody, G., Krejci, J., Annon, J. J., … Ling, W. (2009). Predictors of outcome for short-term medically supervised opioid withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine–naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *99*, 28–36. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.06.016



Artículo

Drug and Alcohol Dependence

2019

Withdrawal symptoms predict prescription opioid dependence in chronic pain patients

1 ***Factor de impacto:*** **3.322** (JCR 2017)

2 ***Posición:*** **4º de 19 - Cuartil 1** de la categoría *Substance Abuse* del Journal Citation Reports

3 ***Resumen e indización:*** JCR, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Research Alert, Clinical Medicine Citation Index, ETOH, BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents/Current Contents Search, EMBASE, MEDLINE®, PsycINFO, Science Citation Index, Sociological Abstracts, Addiction Abstracts, Bibliographie Internationale/PASCAL, Elsevier BIOBASE, HealthSTAR, Life Science Collection, Toxline, Scopus, Social Sciences Citation Index

Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., & Pérez-Carbonell, A. (2019). Withdrawal symptoms predict prescription opioid dependence in chronic pain patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *195*, 27–32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013

Artículo 4

DOI del artículo: https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013
Recibido el 24 de octubre 2018; Aceptado el 12 de noviembre de 2018

Withdrawal symptoms predict prescription opioid dependence in chronic pain patients

Ainhoa Coloma-Carmona[a], José L. Carballo[a,*], Jesús Rodríguez-Marín[a], Ana Pérez-Carbonell[b]

[a] Center for Applied Psychology, Miguel Hernández University, Avenida Universidad, s/n, 03202, Elche, Spain
[b] University General Hospital of Elche, Camino de la Almazara, 11, 03203, Elche, Spain

ARTIC LE I NFO

Keywords:
Chronic pain
Prescription opioids
Opioid withdrawal
DSM-5

ABSTRAC T

Background: The last version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) includes substantial changes for prescription opioid-use disorder (POUD). After its removal as a criterion, the goal of this study was to estimate the prevalence of withdrawal symptoms in long-term users of prescription opioids and its association with the new DSM-5 POUD classification.
Methods: Data were collected from 215 long-term consumers of opioid medication who were chronic non-cancer pain patients. Participants completed sociodemographic, Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW), opioid treatment characteristics, POUD criteria (DSM-5), and pain intensity measurements.
Results: 26.6% of the participants were classified with moderate to severe POUD. Higher intensity of withdrawal symptoms was found in patients with moderate/severe POUD, younger age, and higher pain intensity ($p < .01$). Anxiolytics ($p < .01$) and antidepressants use ($p < .05$) and percentage of smokers ($p < .05$) were sig-nificantly higher in patients with severe withdrawal. Logistic regression analyses suggested moderate [odds ratio (OR) = 3.25] and severe (OR = 10.52) withdrawal as the strongest predictor of POUD. Age, anxiolytics use, and smoking were also associated with POUD, but multilevel analysis showed that these variables do not moderate the association between withdrawal intensity and POUD.
Conclusion: Escalation of withdrawal intensity during opioid treatment can be used to identify patients with POUD. Further studies are needed to assess the clinical implications of these findings during long-term opioid therapy for chronic pain.

1. Introduction

The use of prescription opioids for the treatment of chronic pain has increased worldwide (Cooper et al., 2017; Fischer et al., 2014; Helmerhorst et al., 2017; Kaye et al., 2017). However, the long-term use of these medications has been pointed out as a risk factor for opioid analgesics misuse (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016; Edlund et al., 2014). The fifth revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) included several changes to the diagnostic criteria for prescription opioid-use disorder (POUD). As recommended by the DSM-5 working group (Hasin et al., 2013), abuse and dependence symptoms have been combined into a single disorder graded by severity, and the legal problems criterion has been replaced with craving. However, the removal of withdrawal symptoms and tolerance criteria for those taking opioids under appropriate medical supervision (e.g., chronic pain patients) is perhaps the most substantial change. The reason for excluding these symptoms is their consideration as normal neurophysiological adaptations that appear in response to chronic opioid exposure (Boscarino et al., 2015; Hasin et al., 2013; Volkow and McLellan, 2016), which has generated considerable debate concerning the controversial conceptualization of addictive behavior as a biological and brain disease (Becoña, 2016; Hall et al., 2015; Hammer et al., 2013; Robinson and Adinoff, 2016; Volkow and McLellan, 2016).

Despite these changes, it could be interesting to assess the relationship of withdrawal symptoms reported by chronic non-cancer pain (CNCP) patients under long-term opioid treatment, with the con-struct of opioid addiction proposed in DSM 5. For this reason, the aim of the present study is to examine the association of these symptoms with the new DSM 5 opioid-use disorder classification and its predictive power for the severity classification of POUD.

2. Material and methods

2.1. Participants

The sample included 215 patients with chronic non-cancer pain (CNCP) from the Pain Unit of a general university hospital. Participants were recruited between September 2014 and January 2017. Inclusion criteria were as follows: (a) being older than 18 years and (b) having used opioid analgesics for at least 90 days, which is considered long-term opioid therapy (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016). The exclusion criteria were: (a) presenting mental severe pathologies (e.g., psychosis or dementia), (b) having a diagnosis of cancer, or (c) being unable to be properly evaluated.

2.2. Measures

The following patient demographic and clinical characteristics were assessed: age, gender, diagnosis, current pharmacological treatment (type and dosage in milligrams of opioids consumed, time in treatment with prescription opioids, adjuvant medications for treating pain), and concomitant substance use. For comparison purpose, each opioid dose prescribed was converted to parenteral morphine equivalent dose (MED) using the American Pain Society guidelines (2016). If multiple opioids were used, the total MED per day was calculated by adding the morphine-equivalents doses of each opioid prescribed.

Prescription opioid withdrawal was assessed using the Adjective Rating Scale for Withdrawal (Amass et al., 2000), which is made up of 16 Likert-type items, ranging from 0 (not at all) to 9 (severe), that assess severity of opioid withdrawal symptoms (e.g., painful joints, runny nose, nausea, or irritability). Patients were asked to rate the severity of the symptoms only if experienced between doses or when the patient skips or miss a dose. The ARSW showed unifactorial structure, invariance across gender, and excellent internal consistency (Cronbach's alpha = 0.85) in the validation performed with CNCP patients under long-term treatment with opioids (Coloma-Carmona et al., 2018) as well as with patients in treatment with buprenorphine/naloxone (Barbosa-Leiker et al., 2014).

Prescription opioid-use disorder was assessed with 9 binary items (yes/no) that include all abuse and dependence symptoms of DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002) excluding tolerance, withdrawal, and legal problems. For a better drug-craving measure, the presence of this symptom during the last 24 h was assessed with Weiss' craving scale (Weiss et al., 1995), which has been also used in previous studies to assess craving for prescription opioids among chronic pain patients (Martel et al., 2016; Wasan et al., 2012). POUD severity was graded by no or few symptoms (0–1 symptoms), mild (2–3 symptoms), moderate (4–5 symptoms), and severe (6 or more symptoms) according to DSM-5 severity indicator (American Psychiatric Association, 2013).

Due to the similarity of withdrawal and chronic pain symptoms, pain intensity was also assessed using the Spanish version of the Brief Pain Inventory (Badia et al., 2003). Level of pain (score range: 0–40) was calculated by adding the scores of the visual analog scales' items of each factor (worst, least, average and current pain).

2.3. Procedure

Data were collected during consultation hours of the Pain Unit. A signed informed consent was requested before assessment, and the instruments were individually applied by trained psychologists in a 30-minute interview. No compensation was paid for participation. The study was reviewed and approved by the Committee of Research and Ethics of the Miguel Hernández University and of the hospital.

2.4. Data analysis

Data analyses were carried out with SPSS 23.0. All the analyses were performed at a confidence level of 95%. Descriptive and bivariate analysis were performed using chi-square as the contrast statistic for the non-continuous variables and independent *t*-test for continuous variables with normal distribution and variance homogeneity. One-way ANOVA and post-hoc tests were used for non-continuous variables with more than 2 categories. Cohen's *d*, Cramer's *phi*, and eta squared effect sizes were also calculated. Binary logistic regression was used to assess association between POUD (outcome variable) and withdrawal severity (predictor variable). Any variable that showed significant differences between levels of withdrawal intensity was included in the model to control for potential confounders and possible interaction effects of the predictors. The analyses were performed using the hierarchical method, and continuous variables were mean-centered.

3. Results

3.1. Sample characteristics

Individuals who did not complete the entire evaluation or did not understand the questions (due to neurological problems or being under effect of drugs) were excluded (n = 8), resulting in a study sample size of 207. Sample characteristics are presented in Table 1. Mean age was 59.00 ± 14.32 years (range 25–94), and 66.3% (n = 138) were fe-male. Main reasons for seeking treatment were back pain (57.5%, n = 119), leg pain (15.9%, n = 33), and neck and shoulder pain (11.6%, n = 24). Average time in treatment with opioid medication was 2.42 ± 2.92 years, and the mean morphine-equivalent dose was 37.20 ± 47.20 mg per day.

Regarding the use of adjuvant medications for treating pain, anxiolytics were identified as the most prescribed drugs (46.9%, n = 97). Antidepressants (18.8%; n = 39), antiepileptic drugs (14%, n = 29), and hypnotics (7.7%, n = 17) were also used but less frequently. In addition, alcohol was the substance consumed the most during the last month (41.4%, n = 85), followed by tobacco (28%, n = 58) and cannabis (2.9%, n = 6).

Of the 207 patients, 26.6% (n = 55) were classified as having moderate (9.7%, n = 20) to severe (16.9%, n = 35) symptoms of POUD. On the contrary, most participants had no or few symptoms (43%, n = 89) and mild symptoms of POUD (30.4%, n = 63).

Table 1
Sample characteristics (N = 207).

	Total sample (N = 207)
Demographics	
%(n) Male	33.70 (69)
%(n) Female	66.30 (138)
Mean ± SD age (years)	59.00 ± 14.32
POUD Severity	
%(n) Not moderate/severe	70.4 (152)
%(n) Moderate/severe	26.6 (55)
Pain variables	
Mean ± SD BPI intensity score	23.76 ± 6.28
Opioid treatment characteristics	
Mean ± SD duration (years)	2.42 ± 2.92
Mean ± SD daily MED (mg)	37.20 ± 47.20
Mean ± SD opioids prescribed	1.32 ± 0.55
Adjuvant medications for treating pain	
% (n) Anxiolytics	46.9 (97)
% (n) Antidepressants	18.8 (39)
% (n) Antiepileptic drugs	14 (29)
% (n) Hypnotics	7.7 (17)
Concomitant substance use (last month)	
% (n) Alcohol	41.4 (85)
% (n) Tobacco	28 (58)
% (n) Cannabis	2.9 (6)

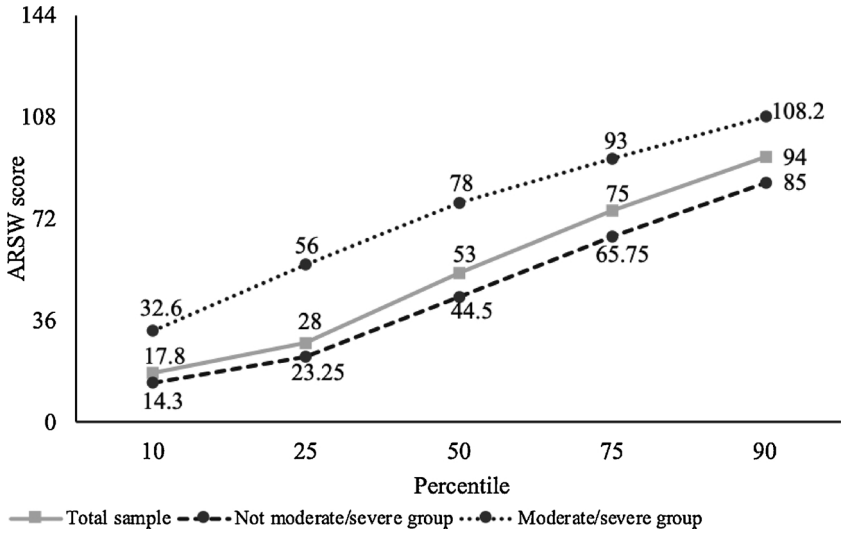


Fig. 1. Percentile distribution of the ARSW scores (ranged between 0 and 144) of the total sample and stratified by opioid-use disorder severity.

3.2. Prevalence and percentile distribution of withdrawal symptoms

As in previous research (Boscarino et al., 2015), the number of POUD symptoms score was dichotomized as moderate/severe and not moderate/severe. In comparison with the not moderate/severe group (see Fig. 1), the percentile distribution of the ARSW scores showed higher values of withdrawal symptoms among patients with moderate/severe POUD (50^{th} percentile: 44.5 vs. 78; 90^{th} percentile: 85 vs. 108.2).

As the ARSW scores follow a normal distribution, the range of withdrawal symptoms were also equally stratified into three severity groups: 0–36 (mild intensity: $\leq 33^{rd}$ percentile), 37–68 (moderate intensity: 33^{rd} to 66^{th} percentile), and 69–144 (severe intensity: $\geq 66^{th}$ percentile). As expected, withdrawal symptoms also appear in patients without moderate/severe POUD (see Table 1). However, a significantly higher percentage of patients with moderate and severe withdrawal was observed among those also classified with moderate/severe POUD ($p < .01$).

3.3. Comparison of patient characteristics by level of withdrawal intensity

A comparison of patient characteristics by level of withdrawal intensity is presented in Table 2. One-way ANOVAs showed there were significant differences in age and pain intensity between groups of withdrawal intensity ($p < .01$). Post-hoc tests revealed that mean age of patients who reported severe withdrawal was significantly lower than mean age of those with mild withdrawal. In addition, pain intensity significantly increased with withdrawal intensity across the three groups. The prescription of anxiolytics ($p < .01$) and antidepressants ($p < .05$), as well as the use of tobacco during the last month ($p < .05$), was significantly higher in patients with severe withdrawal compared to those with mild withdrawal intensity. No differences in total daily MEDs, duration of treatment, or number of opioids used were found between groups of withdrawal intensity ($p > .05$).

3.4. Association of withdrawal symptoms with opioid-use disorder

The hierarchical binary regression was performed using the POUD variable as the outcome. Three models were created by first adding withdrawal intensity as the predictor variable then adding the variables significantly associated with withdrawal (pain intensity, age, use of anxiolytics and antidepressants, and smoking) and finally including two-way interaction terms between the control variables and withdrawal.

Withdrawal intensity had a significant high predictive power for POUD. Concretely, moderate and severe withdrawal symptoms offered odds ratios (*OR*) of 3.25 (CI95%: 1.18–8.98, $p = .023$) and 10.52 (CI95%: 4.03–27.49, $p < .001$), respectively. The association of severe withdrawal intensity and POUD was also significant ($OR = 7.14$, CI95%: 2.36–21.59, $p < .001$) when simultaneously adding pain, age, anxiolytics, antidepressants, and smoking to the regression model. Pain intensity was not significantly associated with POUD ($OR = 0.98$, CI95%: 0.92–1.05; $p = .578$), nicotine use ($OR = 0.83$, CI95%: 0.36–1.88; $p = 0.647$), or antidepressants use ($OR = 1.41$, CI95%: 0.59–3.37; $p = 0.440$), which suggests that adding them as control variables will not improve the ability of the model to predict the disorder (Table 3).

Finally, neither of the two-way interactions terms between level of withdrawal intensity and the covariates were significant ($p > .05$). These results indicate that age and anxiolytics use did not moderate the relationship between withdrawal intensity and the opioid-use disorder, suggesting an independent association of the predictor and control variables with the outcome. Since interaction terms were not significant, only main effects are presented in Table 3.

4. Discussion

The main goal of this study was to examine the relationship between withdrawal symptoms and the new DSM-5 opioid-use disorder criteria. In order to do so, a sample of chronic pain patients under long-term opioid therapy was asked to report the severity of 16 withdrawal symptoms experienced when skipping or missing an opioid dose using the Adjective Rating Scale for Withdrawal (Amass et al., 2000).

Our study points to a 26.6% rate of moderate to severe POUD, similar to the rates found by other authors (Dunn et al., 2017). While withdrawal symptoms appear also in patients with few or mild POUD (Ballantyne, 2007; Fields, 2011; Ling et al., 2011; Shurman et al., 2010), significant higher values of withdrawal intensity were found among patients with a moderate and severe disorder. Logistic regression analyses suggest that withdrawal intensity is the strongest predictor of POUD, with an increased likelihood of having moderate/severe POUD in patients who experience moderate (OR = 3.25) and severe (OR = 10.52) withdrawal when skipping or missing a dose.

Some patient and treatment characteristics were found to have a significant relationship with opioid withdrawal intensity. As in previous research, no gender differences were found (Back et al., 2011), but withdrawal symptoms were higher in younger patients, which is a risk

Table 2
Differences in participant characteristics between levels of withdrawal intensity (N = 207).

	Mild withdrawal (n = 73)	Moderate withdrawal (n = 65)	Severe withdrawal (n = 69)	Statistic (*p*)	ES
Demographics					
% (n) Female	23.2 (48)	21.3 (44)	21.7 (45)	χ^2 = 0.101 (.951)	Φ = 0.02
Mean ± SD age (years)	63.04 ± 14.08[a]	59.45 ± 13.8[a,b]	54.38 ± 13.97[b]	F = 6.877 (.001)**	η^2 = 0.06
POUD Severity					
% (n) Not moderate/severe	44.1 (67)[a]	32.9 (50)[b]	23 (35)[c]	χ^2 = 31.239 (.001)**	Φ = 0.38
% (n) Moderate/severe	10.9 (6)[a]	27.3 (15)[b]	61.8 (34)[c]		
Pain intensity					
Mean ± SD BPI score	21.18 ± 6.04[a]	23.88 ± 5.92[b]	26.33 ± 5.84[c]	F = 13.294 (.001)**	η^2 = 0.12
Opioid treatment characteristics					
Mean ± SD duration (years)	1.95 ± 2.15	2.58 ± 3.54	2.77 ± 2.97	F = 1.562 (.212)	η^2 = 0.02
Mean ± SD daily MED (mg)	28.38 ± 29.05	36.14 ± 47.33	47.69 ± 59.80	F = 2.986 (.053)	η^2 = 0.03
Mean ± SD opioids prescribed	1.26 ± 0.53	1.29 ± 0.45	1.42 ± 0.62	F = 1.626 (.199)	η^2 = 0.02
Adjuvant medications for treating pain					
% (n) Anxiolytics	27.4 (20)[a]	55.4 (36)[b]	59.4 (41)[b]	χ^2 = 17.373 (.001)**	Φ = 0.19
% (n) Antidepressants	9.6 (7)[a]	20 (13)[a,b]	27.5 (19)[b]	χ^2 = 7.555 (.023)*	Φ = 0.19
% (n) Antiepileptic drugs	13.7 (10)	13.8 (9)	14.5 (10)	χ^2 = 0.021 (.990)	Φ = 0.01
% (n) Hypnotics	6.8 (5)	9.2(6)	8.7 (6)	χ^2 = 0.291 (.865)	Φ = 0.04
Concomitant substance use (last month)					
% (n) Alcohol	40.3 (29)	44.6 (29)	39.1 (27)	χ^2 = 0.460 (.795)	Φ = 0.05
% (n) Tobacco	19.4 (29)[a]	26.2 (17)[a,b]	39.1 (27)[b]	χ^2 = 6.938 (.031)*	Φ = 0.18
% (n) Cannabis	1.4 (1)	3.1 (2)	4.3 (3)	χ^2 = 1.100 (.577)	Φ = 0.07

N: number, ES: effect size, BPI: Brief Pain Inventory, MED: morphine-equivalent dose, MG: milligrams.
Values with same superscript (a,b,c) are not significantly different ($p > .05$) by ANOVA post-hoc test.
*$p < .05$, **$p < .01$.

Table 3
Binary logistic regression models for testing the association between prescription opioid-use disorder and withdrawal symptoms (N = 207).

	Unadjusted Model		Adjusted Model with confounders	
Variables	*OR* [95% CI]	*p*	*OR* [95% CI]	*p*
Withdrawal (ref. = mild)				
Moderate	3.25 [1.18-8.98]*	.023*	2.32 [0.77-6.98]	.133
Severe	10.52 [4.03-27.49]**	.001**	7.14 [2.36-21.59]**	.001**
Control variables				
Age	—		0.95 [.92-.98]**	.001**
Pain intensity	—		0.98 [.92-1.05]	.578
Anxiolytics	—		3.00 [1.36-6.64]**	.007**
Antidepressants	—		1.41 [0.59-3.37]	.440
Tobacco	—		0.83 [0.36-1.88]	.647

OR = odds ratio, CI: confidence interval.
*$p < .05$; **$p < .01$.

factor for opioid analgesics misuse (Boscarino et al., 2015, 2011; Cochran et al., 2014; Han et al., 2013; Liebschutz et al., 2010; Manchikanti et al., 2012; Voon et al., 2017).

Furthermore, higher use of anxiolytics and antidepressants was found in the group with a greater severity of withdrawal, which also had a higher percentage of smokers. These findings are consistent with previous studies showing that, although combined drug therapy is widely used for the treatment of chronic pain (Barry et al., 2015; Chaparro et al., 2012; Holbech et al., 2017; Mao et al., 2011; Zin and Ismail, 2017), polypharmacy is associated with greater adverse interactions, overdose risk, and opioid misuse (Dunn et al., 2017; Giummarra et al., 2015; Quinn et al., 2017; Schatman and Ziegler, 2017; Turner and Liang, 2015; Webster, 2017). In addition, other authors had also reported that smoking increases the likelihood of prescription opioid-use disorder (Jamison et al., 2011; Webster, 2017; Young-Wolff et al., 2017; Zale et al., 2015).

Moreover, withdrawal seems to increase with average pain intensity. It could be that, due to the similarity, patients may not differentiate between chronic pain and withdrawal symptomatology. However, the lack of association between patient's pain intensity and POUD found in the regression model suggest that both are experienced as two different phenomena (Dunn et al., 2015; Karasz et al., 2004; Rosenblum et al., 2008), and the ARSW is a reliable measure of withdrawal in chronic pain patients (Coloma-Carmona et al., 2018). In addition, the hierarchical analysis showed that none of these patient and treatment characteristics moderate the association of withdrawal intensity and POUD, indicating that withdrawal intensity, age, and anxiolytics use were independently associated with POUD.

These findings have important clinical and research implications for the area of treatment of chronic pain. Despite the fact that withdrawal is no longer included as a criterion for opioid-use disorder when occurring under proper medical supervision, high levels of withdrawal intensity during opioid treatment seem to be a useful indicator to identify patients with POUD. Since patients sometimes did not recognize or identify an inappropriate use of the treatment (Carballo et al., 2016), the characteristics of the ARSW (self-report, rapid, and non-invasive) make it a useful and clinically feasible screening tool that allow POUD to be identified without directly asking the central question. In this sense, the escalation in withdrawal intensity can be used, before deeper assessment, as an indicator to reassess treatment plans in order to reduce potential risk of POUD (Carballo et al., 2016; Chang and Compton, 2013; Morgan et al., 2013).

This study presents certain limitations. The representativeness of the sample could be improved by using a random selection method. The study also presents inherent limitations of the use of self-reports, such as bias of social desirability, which was reduced using single face-to-face interviews and voluntary participation in the study.

However, there are also some strengths to be considered. This is one of the few studies that use the new DSM-5 criteria to assess opioid-use disorder. Furthermore, we used a validated craving measure, reducing a possible underestimation or overestimation of the data. To our knowledge, this is also the first study that assess the association between withdrawal symptoms and the DSM-5 opioid-use disorder criteria and that uses a validated tool to assess prescription opioid withdrawal in chronic pain population (Coloma-Carmona et al., 2018).

Further longitudinal studies with larger samples are needed in which the ARSW is repeatedly apply to assess its effectiveness in the control and reduction of POUD during long-term opioid therapy for chronic pain.

Contributors

All authors contributed to the design of the study. A. Coloma-Carmona participated in data collection, conducted the statistical analysis and participated in the writing of the whole manuscript. J.L. Carballo participated in the conception and design of the study and participated in the writing of the results and discussion section of the manuscript. J. Rodríguez-Marín participated in the interpretation of data and in the writing of the introduction and methods section. A. Pérez-Carbonell participated in data collection and in the writing of the introduction and discussion section. All authors approved the final version of the manuscript.

Role of the funding source

This work was funded by the call for aid for conducting research to improve the care of the chronically ill complex patient and those susceptible to palliative care (2013) of the Department of Health of the Generalitat Valenciana (Spain) [ref. PCC18 / 13]. The Department of Health of Generalitat Valenciana had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of the data, writing the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

No conflict declared.

References

Amass, L., Kamien, J.B., Mikulich, S.K., 2000. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. Drug Alcohol Depend. 58, 143–152.
American Pain Society, 2016. Principles of Analgesic Use, 7th ed. American Pain Society, Glenview, IL.
American Psychiatric Association, 2002. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR (text revision). American Psychiatric Association, Washington, D.C.
American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington, VA.
Back, S.E., Payne, R.L., Wahlquist, A.H., Carter, R.E., Stroud, Z., Haynes, L., Hillhouse, M., Brady, K.T., Ling, W., 2011. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. Am. J. Drug Alcohol Abuse 37, 313–323.
Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J.M., Perulero, N., Gálvez, R., Carulla, J., Cleeland, C.S., 2003. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. Med. Clin. (Barc.) 120, 52–59.
Ballantyne, J.C., 2007. Opioid analgesia: perspectives on right use and utility. Pain Phys. 10, 479–491.
Barbosa-Leiker, C., McPherson, S., Mamey, M.R., Burns, G.L., Roll, J., 2014. Psychometric properties of the adjective rating scale for withdrawal across treatment groups, gender, and over time. J. Subst. Abuse Treat. 46, 251–256.
Barry, D.T., Sofuoglu, M., Kerns, R.D., Wiechers, I.R., Rosenheck, R.A., 2015. Prevalence and correlates of co-prescribing psychotropic medications with long-term opioid use nationally in the Veterans Health Administration. Psychiatry Res. 227, 324–332.
Becoña, E., 2016. Addiction is not a brain disease. Papeles Psicólogo 37, 118–125.
Boscarino, J.A., Rukstalis, M.R., Hoffman, S.N., Han, J.J., Erlich, P.M., Ross, S., Gerhard, G.S., Stewart, W.F., 2011. Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. J. Addict. Dis. 30, 185–194.
Boscarino, J.A., Hoffman, S.N., Han, J.J., 2015. Opioid-use disorder among patients on long-term opioid therapy: impact of final DSM-5 diagnostic criteria on prevalence and correlates. Subst. Abuse Rehabil. 6, 83–91.
Carballo, J.L., Coloma-Carmona, A., Mrozowicz-Gaudyn, D., Vidal-Arenas, V., van-der Hofstadt, C., Rodríguez-Marín, J., 2016. Psychological assessment of opioid drug abuse. Papeles Psicólogo 37, 45–51.
Chang, Y.-P., Compton, P., 2013. Management of chronic pain with chronic opioid therapy in patients with substance use disorders. Addict. Sci. Clin. Pract. 8, 21.
Chaparro, L.E., Wiffen, P.J., Moore, R.A., Gilron, I., 2012. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev CD008943.
Chou, R., Turner, J.A., Devine, E.B., Hansen, R.N., Sullivan, S.D., Blazina, I., Dana, T., Bougatsos, C., Deyo, R.A., 2015. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health pathways to prevention workshop. Ann. Intern. Med. 162, 276.
Cochran, B.N., Flentje, A., Heck, N.C., Van Den Bos, J., Perlman, D., Torres, J., Valuck, R., Carter, J., 2014. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. Drug Alcohol Depend. 138, 202–208.
Coloma-Carmona, A., Carballo, J.L., Rodríguez-Marín, J., van-der Hofstadt, C.J., 2018. The Adjective Rating Scale for Withdrawal: validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse. Eur. J. Pain Epub Ahead of Print.
Cooper, A.J.M., Willis, J., Fuller, J., Benecke, H., Leighton-Scott, J., Andersohn, F., Kim, J., Maier, C., Knaggs, R.D., 2017. Prevalence and incidence trends for diagnosed prescription opioid use disorders in the United Kingdom. Pain Ther. 6, 73–84.
Dowell, D., Haegerich, T.M., Chou, R., 2016. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain — united States, 2016. MMWR Recomm. Rep. 65, 1–49.
Dunn, K.E., Finan, P.H., Tompkins, D.A., Fingerhood, M., Strain, E.C., 2015. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. Drug Alcohol Depend. 157, 143–149.
Dunn, K.E., Barrett, F.S., Fingerhood, M., Bigelow, G.E., 2017. Opioid overdose history, risk behaviors, and knowledge in patients taking prescribed opioids for chronic pain. Pain Med. Malden Mass. 18, 1505–1515.
Edlund, M.J., Martin, B.C., Russo, J.E., Devries, A., Braden, J.B., Sullivan, M.D., 2014. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic non-cancer pain: the role of opioid prescription. Clin. J. Pain 30, 557–564.
Fields, H.L., 2011. The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. Neuron 69, 591–594.
Fischer, B., Jones, W., Rehm, J., 2014. Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005–2012: an update with a focus on recent interventions. BMC Health Serv. Res. 14, 90.
Giummarra, M.J., Gibson, S.J., Allen, A.R., Pichler, A.S., Arnold, C.A., 2015. Polypharmacy and chronic pain: harm exposure is not all about the opioids. Pain Med. 16, 472–479.
Hall, W., Carter, A., Forlini, C., 2015. The brain disease model of addiction: Is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? Lancet Psychiatry 2, 105–110.
Hammer, R., Dingel, M., Ostergren, J., Partridge, B., McCormick, J., Koenig, B.A., 2013. Addiction: current criticism of the brain disease paradigm. AJOB Neurosci. 4, 27–32.
Han, H., Kass, P.H., Wilsey, B.L., Li, C.-S., 2013. Age, gender, and earlier opioid requirement associations with the rate of dose escalation in long-term opioid therapy. J. Opioid Manag. 9, 129–138.
Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W.M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N.M., Schuckit, M., Grant, B.F., 2013. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. Am. J. Psychiatry 170, 834–851.
Helmerhorst, G.T., Teunis, T., Janssen, S.J., Ring, D., 2017. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: Is Europe next? Bone Jt. J. 99-B, 856–864.
Holbech, J.V., Jung, A., Jonsson, T., Wanning, M., Bredahl, C., Bach, F.W., 2017. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. J. Pain Res. 10, 1467–1475.
Jamison, R.N., Serraillier, J., Michna, E., 2011. Assessment and treatment of abuse risk in opioid prescribing for chronic pain. Pain Res. Treat. 2011.
Karasz, A., Zallman, L., Berg, K., Gourevitch, M., Selwyn, P., Arnstein, J., 2004. The experience of chronic severe pain in patients undergoing methadone maintenance treatment. J. Pain Symptom Manage. 28, 517–525.
Kaye, A.D., Jones, M.R., Kaye, A.M., Ripoll, J.G., Galan, V., Beakley, B.D., Calixto, F., Bolden, J.L., Urman, R.D., Manchikanti, L., 2017. Prescription opioid abuse in chronic pain: an updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: part 1. Pain Phys. 20, S93–S109.
Liebschutz, J.M., Saitz, R., Weiss, R.D., Averbuch, T., Schwartz, S., Meltzer, E.C., Claggett-Borne, E., Cabral, H., Samet, J.H., 2010. Clinical factors associated with prescription drug use disorder in urban primary care patients with chronic pain. J. Pain Off. J. Am. Pain Soc. 11, 1047–1055.
Ling, W., Mooney, L., Hillhouse, M., 2011. Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications. Drug Alcohol Rev. 30, 300–305.
Manchikanti, L., Helm, S., Fellows, B., Janata, J.W., Pampati, V., Grider, J.S., Boswell, M.V., 2012. Opioid Epidemic in the United States. Pain Physician 15, pp. ES9–ES38.
Mao, J., Gold, M.S., Backonja, M., 2011. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. J. Pain Off. J. Am. Pain Soc. 12, 157–166.
Martel, M.O., Finan, P.H., McHugh, R.K., Issa, M., Edwards, R.R., Jamison, R.N., Wasan, A.D., 2016. Day-to-day pain symptoms are only weakly associated with opioid craving among patients with chronic pain prescribed opioid therapy. Drug Alcohol Depend. 162, 130–136.
Morgan, L., Weaver, M., Sayeed, Z., Orr, R., 2013. The use of prescription monitoring programs to reduce opioid diversion and improve patient safety. J. Pain Palliat. Care Pharmacother. 27, 4–9.
Quinn, P.D., Hur, K., Chang, Z., Krebs, E.E., Bair, M.J., Scott, E.L., Rickert, M.E., Gibbons, R.D., Kroenke, K., D'Onofrio, B.M., 2017. Incident and long-term opioid therapy among patients with psychiatric conditions and medications: a national study of commercial healthcare claims. Pain 158, 140–148.
Robinson, S.M., Adinoff, B., 2016. The classification of substance use disorders: historical, contextual, and conceptual considerations. Behav. Sci. 6, 18.
Rosenblum, A., Marsch, L.A., Joseph, H., Portenoy, R.K., 2008. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. Exp. Clin. Psychopharmacol. 16, 405–416.
Schatman, M.E., Ziegler, S.J., 2017. Pain management, prescription opioid mortality, and the CDC: Is the devil in the data? J. Pain Res. 10, 2489–2495.
Shurman, J., Koob, G.F., Gutstein, H.B., 2010. Opioids, pain, the brain, and hyperkatifeia: a framework for the rational use of opioids for pain. Pain Med. Malden Mass. 11, 1092–1098.
Turner, B.J., Liang, Y., 2015. Drug overdose in a retrospective cohort with non-cancer pain treated with opioids, antidepressants, and/or sedative-hypnotics: interactions

with mental health disorders. J. Gen. Intern. Med. 30, 1081–1096.
Volkow, N.D., McLellan, A.T., 2016. Opioid abuse in chronic pain — Misconceptions and mitigation strategies. N. Engl. J. Med. 374, 1253–1263.
Voon, P., Karamouzian, M., Kerr, T., 2017. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. Subst. Abuse Treat. Prev. Policy 12, 36.
Wasan, A.D., Ross, E.L., Michna, E., Chibnik, L., Greenfield, S.F., Weiss, R.D., Jamison, R.N., 2012. Craving of prescription opioids in patients with chronic pain: a longitudinal outcomes trial. J. Pain 13, 146–154.
Webster, L.R., 2017. Risk factors for opioid-use disorder and overdose. Anesth. Analg. 125, 1741–1748.
Weiss, R.D., Griffin, M.L., Hufford, C., 1995. Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. Am. J. Drug Alcohol Abuse 21, 289–301.
Young-Wolff, K.C., Klebaner, D., Weisner, C., von Korff, M., Campbell, C.I., 2017. Smoking status and opioid related problems and concerns among men and women on chronic opioid therapy. Clin. J. Pain 33, 730–737.
Zale, E.L., Dorfman, M.L., Hooten, W.M., Warner, D.O., Zvolensky, M.J., Ditre, J.W., 2015. Tobacco smoking, nicotine dependence, and patterns of prescription opioid misuse: results from a nationally representative sample. Nicotine Tob. Res. 17, 1096–1103.
Zin, C.S., Ismail, F., 2017. Co-prescription of opioids with benzodiazepine and other co-medications among opioid users: differential in opioid doses. J. Pain Res. 10, 249–257.

Anexo II
Cuestionario

Anexo II

Versión española del Adjective Rating Scale for Withdrawal (Coloma-Carmona et al., 2018)

A continuación, se le presentan una serie de síntomas que puede experimentar entre tomas o al olvidar tomar o tratar de reducir la dosis del fármaco opioide. Por favor, en caso de haberlos experimentado, valore del 0 (nada) al 9 (grave) la intensidad de estos síntomas.

	Nada < ---------- > Grave									
1. Calambres musculares	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Depresión o tristeza	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Dolor en articulaciones	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Bostezos frecuentes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Sofocos o escalofríos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Problemas para conciliar el sueño	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Náuseas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Irritabilidad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Moqueo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Falta de apetito	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Debilidad en las rodillas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Estornudos frecuentes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Tenso o nervioso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Ojos llorosos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Calambres abdominales	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Sueños irregulares	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9