



Factores asociados a la dependencia de fármacos opioides en pacientes con dolor crónico



Universidad Miguel Hernández de Elche

Máster en Psicología General Sanitaria

Autora: Ainhoa Coloma Carmona

Tutor: José Luis Carballo Crespo

Resumen

Introducción: El aumento del uso inadecuado de fármacos opioides se considera un problema de salud pública, por lo que es necesario estudiar los factores asociados al desarrollo de la dependencia de estos fármacos. **Objetivos:** Analizar los factores asociados a la dependencia de fármacos opioides en pacientes con dolor crónico, así como elaborar un modelo matemático para la predicción de la misma.

Método: Participaron 178 consumidores de fármacos opioides, de los cuales el 48,3% (n=83) cumplían 3 o más criterios de los trastornos por dependencia a sustancias psicoactivas del DSM-IV-TR. Se evaluaron variables sociodemográficas, variables médicas (pauta de consumo de psicofármacos, consumo de otros fármacos y número de especialistas visitados habitualmente) y variables psicológicas (gravedad de la dependencia, sintomatología ansioso-depresiva y dolor percibido). Se llevaron a cabo análisis descriptivos, bivariados y de regresión logística binaria.

Resultados: El número total de años en tratamiento, de fármacos prescritos y de especialistas visitados habitualmente es significativamente mayor en los pacientes dependientes ($p < ,01$), los cuales consumen más antidepresivos y ansiolíticos ($p < ,05$) y presentan más ($p < ,01$) percepción de intensidad e interferencia del dolor. El modelo creado con las variables número de fármacos consumidos, presencia de depresión, consumo de ansiolíticos e intensidad percibida del dolor, clasifica correctamente al 73,3% de los pacientes dependientes. **Conclusiones:** En el desarrollo de la dependencia parecen influir variables médicas y psicológicas que deben tenerse en cuenta en la planificación del tratamiento. Son necesarios estudios con muestras más amplias para analizar aplicabilidad del modelo en la identificación de pacientes dependientes.

Abstract

Introduction: The increasing misuse of prescription opioids is a public health problem, so it is necessary to study the factors associated with the development of dependence on these drugs. **Objectives:** To analyze the factors associated with dependence on prescription opioids in patients with chronic pain and to develop a mathematical model for predicting it.

Method: A total of 178 consumers of prescription opioids, of which 48.3% (n = 83) met three or more DSM-IV-TR criteria for psychoactive substance dependence.

Sociodemographic, medical variables (consumption pattern of prescription opioids, use of other drugs and number of specialists visited regularly) and psychological variables (severity of dependence, anxiety-depressive symptoms and perceived pain) were assessed. Descriptive, bivariate and binary logistic regression analyses were carried out.

Results: The total number of years in treatment, the number of prescribed drugs and the number of specialists visited is significantly bigger in opioid-dependent patients ($p < .01$), which consume more antidepressants and anxiolytics ($p < .05$) and perceived a greater pain intensity and interference ($p < .01$). The predictive model created with the variables number of prescribed drugs consumed, presence of depression, use of anxiolytics and perceived pain intensity, correctly classifies 73.3% of opioid-dependent patients. **Conclusions:**

Medical as well as psychological variables seem to be involved in the development of prescription opioids dependence, so they 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 prescription opioids-dependent patients.

Durante los últimos años, se ha producido en España un incremento del uso de psicofármacos en población general (Plan Nacional Sobre Drogas, 2011). Del mismo modo, los datos reflejan un aumento en las prescripciones de analgésicos opioides tanto en España, donde su uso se ha multiplicado por 14 entre 1992 y 2006 (García del Pozo, Carvajal, Vilorio, Velasco, & García del Pozo, 2008; Simó Miñana, 2012), como en el resto del mundo (Dhalla et al., 2009; Edlund, Martin, Fan, Braden, et al., 2010; Gomes, Mamdani, Dhalla, Paterson, & Juurlink, 2011; Leong, Murnion, & Haber, 2009). Esto es debido, en gran parte, a que son utilizados como tratamiento de elección en pacientes con dolor crónico medio-alto (Liebschutz, Beers, & Lange, 2014).

El crecimiento del uso de este tipo de fármacos que, junto a sus propiedades analgésicas, están caracterizados por su alto poder adictivo (Manchikanti et al., 2012), se ha visto asociado a un aumento tanto de las tasas de abuso como de dependencia (Atluri, Sudarshan, & Manchikanti, 2014; Turk, Swanson, & Gatchel, 2008). No obstante, los datos de prevalencia de la dependencia de fármacos 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 (Chou et al., 2009; Minozzi, Amato, & Davoli, 2013). Esto deriva en una gran variabilidad de resultados, con revisiones de estudios que sitúan la prevalencia en torno al 3% (Fishbain, Cole, Lewis, Rosomoff, & Rosomoff, 2008), mientras que en otras los valores llegan hasta el 31%, (Juurlink & Dhalla, 2012; Minozzi et al., 2013), alcanzándose incluso tasas del 50% (Højsted & Sjøgren, 2007).

Si bien no hay datos exactos, se observa un notable aumento de las consecuencias negativas asociadas al uso inadecuado de estos fármacos, motivo por el cual comienza a ser considerado como un problema de salud pública a nivel mundial. De hecho, en EEUU, casi un 40% de las consultas a urgencias están relacionadas con analgésicos opioides

(SAMHSA, 2013a) y la medicación para el alivio del dolor es la segunda sustancia por la que más personas acuden a tratamiento, situándose por delante de la marihuana y la cocaína en tan solo cuatro años (SAMHSA, 2013b).

Ante esta realidad, se pone de manifiesto la importancia de examinar qué factores influyen en la relación del uso de opioides y el dolor crónico, incluyendo tanto el uso problemático, como la búsqueda compulsiva de analgésicos opiáceos, además de determinar la posible dependencia incipiente asociada al uso del psicofármaco (Ballantyne & LaForge, 2007).

En los estudios realizados hasta el momento, los antecedentes, tanto personales como familiares, y el abuso actual de otras sustancias, se muestran como el mejor predictor de la dependencia (Boscarino et al., 2010; Edlund, Martin, Fan, Braden, et al., 2010; Matteliano, St. Marie, & Oliver, 2014; Sehgal, Manchikanti, & Smith, 2012; Skala et al., 2013).

A su vez, la historia previa o actual de depresión (Boscarino et al., 2010; Sullivan, Von Korff, Banta-Green, Merrill, & Saunders, 2010) y la presencia de otras psicopatologías son consideradas factores de riesgo en el uso inadecuado de psicofármacos (Chou et al., 2009; Martel, Dolman, Edwards, Jamison, & Wasan, 2014; Matteliano et al., 2014; Sehgal et al., 2012; Skala et al., 2013). En este sentido, se ha observado que tanto en pacientes con dolor crónico como en consumidores problemáticos de opioides los niveles de ansiedad y depresión son mayores (Cochran et al., 2014; Jamison, Link, & Marceau, 2009) y que una mayor duración del tratamiento con fármacos opioides, aumenta la probabilidad de desarrollo de depresión, incluso en pacientes sin historial reciente de este trastorno (Scherrer et al., 2014). Asimismo, en personas con dolor crónico no oncológico hasta un 50% desarrolla depresión tras el inicio del consumo de estos fármacos, especialmente

aquellos con baja autoeficacia en el manejo del dolor o que se han iniciado más jóvenes en dicho consumo (Smith et al., 2015). Por otro lado, la tasa de uso de los mismos a largo plazo es tres veces mayor en pacientes con sintomatología depresiva, los cuáles además tienen una mayor probabilidad de recibir tratamiento con medicamentos opioides más fuertes y una mayor dosis diaria (Braden et al., 2009).

No obstante, no solo la presencia de una mayor sintomatología ansioso-depresiva se muestra como un factor asociado al uso inadecuado de estos fármacos, ya que también la presencia de mayores problemas de salud (infecciones, dificultades metabólicas, etc.) así como un uso significativamente mayor tanto de los servicios médicos como psiquiátricos se han visto relacionados con el mal uso de fármacos opioides (Cochran et al., 2014).

En este sentido, 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 fármacos, así como con mayores problemas de dolor y un mayor consumo de los mismos, tanto en cantidad como en tiempo (Boscarino et al., 2010; Cochran et al., 2014; Edlund, Martin, Fan, Devries, et al., 2010; Hermos, Young, Gagnon, & Fiore, 2004).

Por otro lado, en lo referente al dolor, el mal uso de estos fármacos se ha visto relacionado con una mayor intensidad e interferencia percibida del mismo (Boscarino et al., 2010; Jamison et al., 2009; Liebschutz et al., 2010; Sullivan et al., 2010), la cual a su vez parece estar unida a una exposición continuada a este tipo de fármacos, que deriva en un aumento de la sensibilidad al dolor o hiperalgesia (Chu, Angst, & Clark, 2008; Jamison et al., 2009; Tompkins et al., 2009).

Por último, en la dependencia de psicofármacos también parecen influir variables sociodemográficas, aunque los hallazgos son heterogéneos. Algunos estudios señalan una

mayor prevalencia de la dependencia en mujeres y a edades avanzadas, así como en personas con un escasa formación, en situación de desempleo y que viven solas (Campbell et al., 2010; Green, Grimes Serrano, Licari, Budman, & Butler, 2009; Manchikanti et al., 2006; Secades Villa et al., 2003). Mientras que en otros, el género masculino parece tener un mayor riesgo en el desarrollo de conductas problemáticas de consumo de opioides (Cochran et al., 2014; Edlund, Martin, Fan, Braden, et al., 2010; Han, Kass, Wilsey, & Li, 2013; Ives et al., 2006; Liebschutz et al., 2010; Reid et al., 2002) o no se han encontrado diferencias de género (Jamison, Butler, Budman, Edwards, & Wasan, 2010). Del mismo modo, otros autores señalan un mayor riesgo de desarrollo de la dependencia a edades más jóvenes (Boscarino et al., 2010; Cochran et al., 2014; Edlund, Martin, Fan, Braden, et al., 2010; Han et al., 2013; Ives et al., 2006; Reid et al., 2002).

Ante la falta de estudios en población española y la necesidad de desarrollar evaluaciones que detecten, antes del inicio del tratamiento, aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar dependencia de fármacos opioides, los objetivos de este estudio son analizar los factores asociados a dicha dependencia en pacientes con dolor crónico, así como elaborar un modelo matemático para la predicción de la misma, a través de variables médicas y psicológicas.

Método

Participantes

En este estudio participaron un total de 178 consumidores de fármacos opioides, todos ellos pacientes con dolor crónico no oncológico, atendidos por la Unidad del Dolor (UD) del Hospital General Universitario de Elche (HGUE).

La selección de la muestra fue intencional y se establecieron como criterios de inclusión: tener una edad mínima de 18 años y estar bajo tratamiento médico ambulatorio con psicofármacos opioides durante, al menos, los 3 meses anteriores a la evaluación. Los criterios de exclusión fueron presentar patologías mentales graves (p. Ej. psicosis o demencias) y no poder ser evaluados correctamente (p. Ej. debido a la avanzada edad o por no aceptar realizar la evaluación completa).

Del total de participantes, el 65,7% (n=117) eran mujeres y el 34,3 % (n=61) hombres, con edades comprendidas entre los 25 y 94 años y una edad media (DT) de 58,07 (14,50) años. A pesar del amplio rango de edad, la distribución de esta variable se ajustó a una distribución normal.

Variables e Instrumentos

Se elaboró una entrevista estructurada en la que se agruparon los instrumentos de evaluación de las siguientes variables:

Variables sociodemográficas: se evaluó a través de un cuestionario ad hoc que recogía edad, sexo, nivel educativo y situación laboral.

Variables psicológicas:

- *Dependencia de fármacos opioides:* evaluado con un checklist formado por 7 ítems de respuesta dicotómica (sí/no), que recogen los criterios de dependencia por uso de sustancias psicoactivas del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Una puntuación igual o mayor de 3 es indicativa de la presencia de dependencia.
- *Craving:* medido con la Escala de Craving de Weiss compuesta por 5 ítems de escala Likert (Weiss, Griffin, & Hufford, 1995). Esta escala se desarrolló inicialmente para la evaluación del craving en la adicción a la cocaína, pero ha sido adaptada en estudios

- previos para su uso en fármacos para el dolor (McHugh et al., 2013) .
- *Síndrome de abstinencia*: se utilizó el Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; Amass, Kamien, & Mikulich, 2000), 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), con una puntuación máxima de 144. El instrumento es unidimensional y ha mostrado 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).
 - *Dolor percibido*: se utilizó el Brief Pain Questionnaire (BPQ; Cleeland & Ryan, 1994), y validado en población española bajo el nombre de Cuestionario Breve de Dolor (CBD; Llach et al., 2003). Es un cuestionario auto administrado 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. Se evalúa la percepción subjetiva de la intensidad del dolor en diferentes momentos, así como la valoración del impacto del dolor en 7 subapartados cuyas puntuaciones van de 0 (ningún dolor) a 10 (el peor dolor imaginable). También se evalúa zonas en las que el paciente siente dolor, tipo de tratamiento y fármacos que recibe para el mismo y porcentaje de grado de alivio sentido con el tratamiento en las últimas 24 horas. Los análisis de fiabilidad 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 por encima de 0,85 (Quintana et al., 2003).

Variables médicas:

- *Uso de fármacos opioides:* evaluado a través de un cuestionario de 3 ítems elaborado ad hoc, en el que se recoge la pauta de consumo de cada fármaco opioide que el paciente utiliza. En estos 3 ítems se evalúa 1) frecuencia de consumo (número de tomas al día del fármaco), 2) cantidad diaria consumida (dosis en miligramos consumidas en cada toma) y 3) tiempo bajo tratamiento con el fármaco opioide (en años). Por cada fármaco opioide que el paciente consume, se cumplimentan los 3 ítems de este cuestionario. El total de dosis diaria consumida y de número de tomas al día que realiza el paciente es el resultado de la suma de la cantidad en miligramos consumida en cada toma del fármaco y del número de tomas realizado en cada uno de los fármacos opioides consumidos.
- *Asistencia médica recibida:* se evaluó 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.

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 del Dolor, 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 a los participantes en formato de entrevista individual, por psicólogas entrenadas para tal fin. Las duraciones de las entrevistas fueron de aproximadamente 30 minutos.

Tipo de diseño

Se trata de un estudio descriptivo correlacional de carácter transversal, en el que se tomó una única medida de los pacientes en las variables sociodemográficas, médicas y psicológicas descritas anteriormente.

Análisis de datos

Los datos obtenidos se codificaron y analizaron mediante el programa SPSS Statistics 20. Se realizaron análisis descriptivos en términos de medias y frecuencias. Se realizaron, también, análisis bivariados, utilizando chi-cuadrado como estadístico de contraste para las variables no continuas, la prueba t de Student para muestras independientes para las variables continuas con distribución normal y homogeneidad de varianzas y U de Mann-Whitney para el resto de variables continuas que no cumplían estos criterios. 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 un tamaño del efecto pequeño, 0,50 medio y 0,80 grande (Cohen, 1988). También, se calculó

la 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 ϕ de Cramer para las variables no continuas, tomando como tamaño del efecto pequeño un valor de 0,10, 0,30 mediano y 0,50 grande (Cohen, 1988). Por último, para la elaboración de un modelo predictivo de la dependencia de fármacos opioides se llevó a cabo un análisis de Regresión Logística Binaria, incluyéndose aquellas variables médicas y psicológicas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El nivel de confianza utilizado fue del 95%.

Resultados

Perfil sociodemográfico de los pacientes dependientes y no dependientes de fármacos opioides

El 48,3% (n=86) de los participantes cumplían tres o más criterios de dependencia por uso de sustancias psicoactivas del DSM-IV-TR. Como se observa en la Tabla 1, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad media de los pacientes ($t=2,484$; $p<,05$), siendo ésta menor en los pacientes dependientes de fármacos opioides. Del mismo modo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel académico entre los pacientes no dependientes (NDOP) y dependientes (DOP), con un mayor porcentaje de personas con estudios medios y superiores en los pacientes dependientes ($\chi^2=7,95$; $p<,05$). La magnitud del tamaño del efecto es media.

Tabla 1. *Diferencias en el perfil sociodemográfico de los pacientes dependientes (DOP) y no dependientes de fármacos opioides (NDOP)*

Variables	NDOP (n=92)	DOP (n=86)	t/ χ^2 (p) ^a	δ / Φ ^b
% (n) Mujeres	72,8 (67)	58,1 (50)	3,629 (.057)	0,155
Media (DT) Edad	60,64 (15,31)	55,31 (13,13)	2,484 (.014)*	0,37
<i>Situación laboral</i>				
% (n) Empleado	64,6 (31)	76,9 (40)		
% (n) Desempleado/baja	25(12)	21,2 (11)	5,032 (.169)	0,224
% (n) Incapacidad	2,1 (1)	1,9 (1)		
% (n) Otros	8,3 (4)	0 (0)		
<i>Nivel académico</i>				
% (n) Ninguno	27,2 (25)	17,66 (15)		
% (n) Primarios	56,5 (52)	51,8 (44)	7,950 (.047)*	0,212
% (n) Medios	10,9 (10)	12,9 (11)		
% (n) Superiores	5,4 (5)	17,6 (15)		

^a Se utilizó Chi cuadrado y t de Student para muestras independientes (dos colas) para las variables no continuas y continuas, respectivamente

^b Se calculó δ de Cohen para las variables continuas y ϕ de Cramer para las no continuas

*p<.05

Diferencias entre DOP y NDOP en variables médicas

Como se presenta en la Tabla 2, los pacientes DOP muestran un peor estado de salud general, con un mayor número de fármacos consumidos ($Z=-3,808$; $p<.01$) y especialistas visitados de manera habitual ($Z=-2,814$; $p<.01$). El tamaño del efecto de las diferencias halladas en dichas variables fue medio y pequeño, respectivamente.

Del mismo modo, en lo que respecta al tratamiento con fármacos opioides no se encontraron diferencias estadísticamente significativa en la dosis diaria consumida ni tampoco en el número de tomas al día, pero sí en el número de años bajo tratamiento ($Z=-3,197$; $p<.01$), siendo los DOP los que más tiempo llevan consumiéndolos. La magnitud de las diferencias en dicha variable es pequeña.

Seguendo con el consumo de fármacos, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de antidepresivos ($\chi^2=5,341$; $p<,05$) y ansiolíticos ($\chi^2=9,101$; $p<,01$), con un mayor porcentaje de consumo de este tipo de fármacos en los DOP.

Tabla 2. *Diferencias entre pacientes dependientes (DOP) y no dependientes a fármacos opioides (NDOP) en variables médicas*

VARIABLES	NDOP (n=92)	DOP (n=86)	Z/ $\chi^2(p)^a$	r/ Φ^b
<i>Asistencia médica recibida</i>				
Media (DT) Fármacos habituales	4,62 (2,17)	6,22 (3,04)	-3,808 (,001)**	0,28
Media (DT) Especialistas a los que acude	1,75 (1,15)	2,38 (1,43)	-3,062(,002)**	0,22
<i>Uso de fármacos opioides</i>				
Media (DT) Años bajo tratamiento	1,92 (2,89)	2,89 (3,16)	-3,197(,001)**	0,24
Media (DT) Dosis diaria (mg)	134,77 (228,22)	219,48 (380,94)	-1,086(,278)	0,08
Media (DT) Tomas al día	2,17 (1,36)	2,60 (1,97)	-1,207(,227)	0,09
<i>Consumo de otros fármacos</i>				
% (n) Antidepresivos	18,5 (17)	34,9 (30)	5,341(,021)*	0,186
% (n) Ansiolíticos	40,2 (37)	64 (55)	9,101(,003)**	0,237

^a Se utilizó Chi cuadrado y U de Mann-Whitney para las variables no continuas y continuas, respectivamente

^b Se calculó r de Rosenthal para las variables continuas y phi de Cramer para las no continuas

* $p<,05$; ** $p<,01$

Diferencias entre DOP y NDOP en variables psicológicas

En las variables psicológicas evaluadas, tal y como muestra la Tabla 3, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas de abstinencia y craving ($p<,01$). Si bien los NDOP también presentan, tanto el número de síntomas ($t=-6,311$; $p<,01$) como la intensidad del craving ($t=-4,517$; $p<,01$) es mucho mayor en los DOP. El tamaño del efecto de las diferencias en ambas variables es grande y mediano, respectivamente.

La percepción subjetiva del dolor también presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < ,01$). Los DOP refieren una mayor intensidad del dolor ($t = -3,739$; $p < ,01$), así como una mayor interferencia del mismo en su vida diaria ($t = -3,913$; $p < ,01$), siendo la magnitud de las diferencias encontradas moderada.

En cuanto al estado de ánimo de los pacientes, se observa una mayor presencia de ansiedad ($\chi^2 = 7,305$; $p < ,01$) y, especialmente, de depresión ($\chi^2 = 19,525$; $p < ,01$) en los DOP. La magnitud del tamaño del efecto es pequeña para la ansiedad y moderada para la depresión. Además, se observa en los DOP una mayor gravedad de la sintomatología tanto ansiosa ($t = -3,817$; $p < ,01$) como depresiva ($t = -4,269$; $p < ,01$), alcanzando una magnitud moderada ambas diferencias encontradas.

Tabla 3. *Diferencias entre pacientes dependientes (DOP) y no dependientes de fármacos opioides (NDOP) en variables psicológicas*

Variables	NDOP (n= 92)	DOP (n=86)	$t/\chi^2 (p)^a$	δ/Φ^b
<i>Dependencia</i>				
Media (DT) Síntomas abstinencia ^c	42,76 (27,48)	69,33 (28,35)	-6,311(,001)**	0,95
Media (DT) Craving ^d	3,49 (7,20)	10,61 (12,79)	-4,517(,001)**	0,69
<i>Percepción subjetiva del dolor</i>				
Media (DT) Intensidad ^e	21,52 (7,08)	25,30 (6,34)	-3,739(,001)**	0,56
Media (DT) Interferencia ^f	42,40 (15,78)	51,19 (13,99)	-3,913(,001)**	0,59
<i>Estado de ánimo</i>				
Ansiedad	51,1 (46)	72,1 (62)	7,305(,007)**	0,215
Depresión	37,8 (34)	72,1 (62)	19,525(,001)**	0,344
<i>Gravedad de la sintomatología</i>				
Media (DT) Gravedad de la ansiedad ^g	7,25 (4,47)	9,91 (4,75)	-3,817(,001)**	0,58
Media (DT) Gravedad de la depresión ^g	6,82 (4,12)	9,40 (3,84)	-4,269(,001)**	0,65

^a Se utilizó Chi cuadrado y t de Student para muestras independientes (dos colas) para las variables no continuas y continuas, respectivamente

^b Se calculó δ de Cohen para las variables continuas y ϕ de Cramer para las no continuas

^c Rango de puntuaciones: 0-144; ^d Rango de puntuaciones: 0-45; ^e Rango de puntuaciones: 0-40

^f Rango de puntuaciones: 0-70; ^g Rango de puntuaciones: 0-21

** $p < ,01$

Por último, el interés de este estudio era analizar, también, el poder clasificatorio de las variables médicas y psicológicas sobre la dependencia. Para ello se realizó una regresión logística binaria, incluyéndose en la ecuación aquellas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para elaborar un modelo predictivo de la dependencia de fármacos opioides a partir de dichas variables. Se utilizó el método de introducción jerárquico, con la finalidad de poder evaluar una a una la aportación de cada variable al modelo y cualquier posible variación de sus efectos con la introducción de nuevas variables.

Se eliminaron aquellas que no resultaron significativas dentro del modelo, excepto la variable *consumo de fármacos ansiolíticos* que se mantuvo por haberse mostrado estadísticamente significativa en el análisis bivalente y por su importancia en la predicción de la dependencia (OR= 1,75), mejorando la capacidad clasificatoria del modelo.

Los resultados de la regresión logística binaria se presentan en la Tabla 4, donde se muestra que en el modelo final la presencia de sintomatología depresiva (OR=3,54, $p<,01$) así como el consumo de ansiolíticos (OR=1,75, $p>,05$) son los principales factores asociados al desarrollo de la dependencia. Del mismo modo, el número de fármacos consumidos (OR=1,23, $p<,01$) y la intensidad percibida del dolor (OR=1,08, $p<,01$) aparecen reflejados como predictores significativos de la dependencia.

En este modelo se obtuvo una R^2 de 0,305. Además, muestra una especificidad y sensibilidad del 75,6% y 71%, respectivamente, clasificando correctamente al 73,3% de los casos.

Tabla 4. Resultados de la regresión logística binaria

Predictoras	B	E. T.	Wald	OR	p	I.C. 95,0% for OR	
						Inferior	Superior
<i>Modelo 1^a</i>							
Nº de fármacos consumidos habitualmente	,251	,069	13,253	1,285	,001**	1,123	1,471
Constante	-1,385	,394	12,336	,250	,001**		
<i>Modelo 2^b</i>							
Nº de fármacos consumidos habitualmente	,244	,070	12,232	1,276	,001**	1,113	1,463
Intensidad percibida del dolor	,083	,025	10,932	1,087	,001**	1,034	1,142
Constante	-3,299	,724	20,768	,037	,001**		
<i>Modelo 3^c</i>							
Nº de fármacos consumidos habitualmente	,226	,069	10,810	1,253	,001**	1,095	1,434
Intensidad percibida del dolor	,075	,026	8,151	1,078	,004**	1,024	1,135
Depresión	1,313	,347	14,342	3,717	,001**	1,884	7,334
Constante	-3,756	,777	23,335	,023	,001**		
<i>Modelo 4^d</i>							
Nº de fármacos consumidos habitualmente	,205	,070	8,578	1,228	,003**	1,070	1,409
Intensidad percibida del dolor	,074	,026	7,803	1,077	,005**	1,022	1,134
Depresión	1,264	,350	13,052	3,539	,001**	1,783	7,026
Consumo de ansiolíticos	,558	,351	2,524	1,747	,112	,878	3,475
Constante	-3,880	,789	24,150	,021	,001**		

**p<,01

Nota: R² (Nagelkerke): *Modelo 1*=,117; *Modelo 2*=,198; *Modelo 3*=,290; *Modelo 4*=,305

^a $\chi^2=16,124$, p<,01; ^b $\chi^2=28,234$, p<,01; ^c $\chi^2=43,237$, p<,01; ^d $\chi^2=45,759$, p<,01

Discusión

Los objetivos principales de este estudio fueron analizar los factores asociados a la dependencia de fármacos opioides en pacientes con dolor crónico, así como elaborar un modelo matemático para la predicción de la misma.

Los resultados señalan una tasa de dependencia del 48,3% y, aunque no existen datos en España, estos hallazgos son similares a los mencionados en revisiones de otros países (Højsted & Sjøgren, 2007). Este alto resultado podría deberse al hecho de que el

estudio se centre en población clínica, pacientes con dolor crónico de una Unidad del Dolor, y no en población general consumidora de psicofármacos.

Por otro lado, no se han encontrado diferencias de género entre los DOP y los NDOP, lo que es consistente con estudios previos donde no se muestra como un factor relevante en el desarrollo de la dependencia (Jamison et al., 2010). Sin embargo, se observa que la media de edad es cinco años menor en los DOP, por lo que, como ya señalaron otros estudios, una menor edad podría aumentar la probabilidad de aparición de la dependencia (Boscarino et al., 2010; Cochran et al., 2014; Edlund, Martin, Fan, Braden, et al., 2010; Han et al., 2013; Ives et al., 2006; Reid et al., 2002).

Por otro lado, aunque no se han encontrado diferencias en la situación laboral, los resultados señalan que los DOP tienen un nivel de estudios más alto que los NDOP. Si bien se ha asociado la dependencia de psicofármacos con bajos niveles académicos (Secades Villa et al., 2003), estos resultados podrían deberse al hecho de que la edad media de los DOP es más baja y es, precisamente, en población más joven donde el nivel de estudios es mayor.

Del mismo modo, como ya mencionaba la literatura previa (Cochran et al., 2014) se ha encontrado que una mayor cantidad de problemas médicos es también un factor asociado a la dependencia, ya que tanto el número de fármacos consumidos habitualmente como el de especialistas visitados es significativamente superior en los DOP. Además, éstos consumen más ansiolíticos y antidepresivos, lo que coincide con anteriores hallazgos donde se observa un mayor uso de estos psicofármacos en los pacientes dependientes, siendo las benzodiacepinas y los ISRS los mayoritariamente consumidos (Cochran et al., 2014; Edlund, Martin, Fan, Devries, et al., 2010).

Esto está relacionado con la mayor presencia y gravedad de la sintomatología ansioso-depresiva encontrada en los pacientes DOP, como ya se ha observado en múltiples estudios previos (Cochran et al., 2014; Jamison et al., 2009; Smith et al., 2015). Además, en pacientes con depresión la tasa de uso fármacos opioides es mucho mayor (Braden et al., 2009) y la aparición de estos síntomas aumenta conforme lo hace la duración del tratamiento (Scherrer et al., 2014), lo que explicaría que los pacientes DOP de este estudio muestren un mayor número de años en tratamiento, factor de riesgo relevante en el desarrollo de la dependencia (Edlund et al., 2014).

Por otra parte, la exposición prolongada a estos fármacos también está relacionada con una reducción de su capacidad analgésica (Ballantyne & Shin, 2008) y con el desarrollo de una mayor sensibilidad hacia el dolor (Chu et al., 2008; Jamison et al., 2009; Tompkins & Campbell, 2011), lo que explicaría que en los pacientes DOP la intensidad e interferencia percibida del dolor sea mayor, siendo a su vez un indicativo de la presencia de tolerancia, una de las principales señales de la existencia de dependencia. Estos resultados son congruentes con los de estudios previos (Boscarino et al., 2010; Jamison et al., 2009; Liebschutz et al., 2010; Sullivan et al., 2010) y cuestionan de nuevo la eficacia de los fármacos opioides en el tratamiento a largo plazo, aunque éstos sí se muestran eficaces en su uso a corto y medio plazo (Martell et al., 2007; Noble, Tregear, Treadwell, & Schoelles, 2008).

Por otro lado, tanto los NDOP como los DOP presentan síntomas de abstinencia y craving, aunque éstos son mayores en los dependientes. Esto puede deberse a los efectos adversos asociados a los fármacos opioides (Benyamin et al., 2008) y concuerda con estudios anteriores donde el craving aparece en pacientes no dependientes, lo que a su vez se asocia con un aumento del riesgo del uso inadecuado de estos fármacos (Wasan et al.,

2009). Ante esto, otros autores plantean que la presencia de un mayor craving está asociada también a una mayor sintomatología ansioso-depresiva, la cual podría relacionarse con una menor autoeficacia en el manejo del dolor y unas pobres estrategias de afrontamiento del mismo (Martel et al., 2014). A consecuencia de esto, el craving surgiría del uso de estos fármacos como principal estrategia de manejo del dolor (Martel et al., 2014), lo cual concuerda con el hecho de que los pacientes DOP están más acostumbrados al consumo continuado de medicaciones como afrontamiento principal y, muchas veces único, de diferentes problemas de salud.

Ante estos resultados, se pone de manifiesto la importancia de la realización de una evaluación previa al inicio del tratamiento donde se tengan en cuenta, además de variables médicas, variables psicológicas, para la detección de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar dependencia (Garland, 2014). De este modo, se podría trabajar en la planificación de estrategias preventivas multidisciplinarias que minimicen en la medida de lo posible el riesgo de desarrollarla. En este sentido, parece importante incorporar junto al tratamiento farmacológico, intervención psicológica centrada en la enseñanza de técnicas para la reducción de la ansiedad y la depresión, así como para el manejo del dolor. Puesto que la relevancia del estado de ánimo como factor de riesgo en el desarrollo de la dependencia, se ve reflejada en el modelo predictivo elaborado, donde la presencia de depresión y el consumo de ansiolíticos son las variables predictoras con mayor peso dentro del modelo, seguidas del número de fármacos consumidos y la intensidad percibida del dolor.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio transversal, con una única medida recogida, la validez predictiva del modelo creado es limitada. No obstante, el tamaño del efecto obtenido ($R^2=0,305$) señala un buen ajuste del

mismo, por lo que podría ser aplicado en otras muestras para analizar su capacidad de identificación de pacientes dependientes. En segundo lugar, las limitaciones propias de la utilización de autoinformes como es, por ejemplo, el sesgo de deseabilidad social. Este sesgo se minimizó, a través de la participación voluntaria en el estudio y la realización de entrevistas cara a cara con las que detectar la posible infraestimación o sobreestimación de las respuestas dadas por el paciente.

Resultan necesarios futuros estudios longitudinales, con tamaños muestrales más amplios, con los que observar la evolución del desarrollo de la dependencia de fármacos opioides y confirmar los factores asociados a la misma. Además, sería interesante el análisis de la influencia de otras variables del uso del fármaco como, por ejemplo, el tipo de fármaco opioide consumido y la vía de administración del mismo en el desarrollo de la dependencia.



Referencias

- 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), E119-128.
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Nunez-Olarte, J. M., Perulero, N., Galvez, 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.
- Ballantyne, J. C., & LaForge, K. S. (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*, 129(3), 235-255.
<http://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.028>
- Ballantyne, J. C., & Shin, N. S. (2008). Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *The Clinical Journal of Pain*, 24(6), 469-478.
<http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b2f26>
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.020>

- 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.
- 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.
<http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x>
- 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://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.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://doi.org/10.2105/AJPH.2009.180646>
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.10.009>
- Chu, L. F., Angst, M. S., & Clark, D. (2008). Opioid-induced hyperalgesia in humans:
molecular mechanisms and clinical considerations. *The Clinical Journal of Pain*,
24(6), 479-496. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b2f43>

- 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.
- 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://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural science* (2.^a ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Dhalla, I. A., Mamdani, M. M., Sivilotti, M. L. A., Kopp, A., Qureshi, O., & Juurlink, D. N. (2009). Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *Canadian Medical Association Journal*, 181(12), 891-896. <http://doi.org/10.1503/cmaj.090784>
- 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. <http://doi.org/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. <http://doi.org/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.

<http://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000021>

Fishbain, D. A., Cole, B., Lewis, J., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (2008). What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 9(4), 444-459. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x>

Garcia del Pozo, J., Carvajal, A., Vilorio, J. M., Velasco, A., & Garcia 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. <http://doi.org/10.1007/s00228-007-0419-9>

Garland, E. L. (2014). Treating chronic pain: the need for non-opioid options. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(5), 545-550. <http://doi.org/10.1586/17512433.2014.928587>

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. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.117>

Green, T. C., Grimes Serrano, J. M., Licari, A., Budman, S. H., & Butler, S. F. (2009). Women Who Abuse Prescription Opioids: Findings from the Addiction Severity Index-Multimedia Version® Connect Prescription Opioid Database. *Drug and alcohol dependence*, 103(1-2), 65-73. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.03.014>

- 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://doi.org/10.5055/jom.2012.0154>
- Hermos, J. A., Young, M. M., Gagnon, D. R., & Fiore, L. D. (2004). Characterizations of long-term oxycodone/acetaminophen prescriptions in veteran patients. *Archives of Internal Medicine*, 164(21), 2361-2366. <http://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2361>
- Højsted, J., & Sjøgren, P. (2007). Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *European Journal of Pain (London, England)*, 11(5), 490-518.
<http://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.08.004>
- Ives, T. J., Chelminski, P. R., Hammett-Stabler, C. A., Malone, R. M., Perhac, J. S., Potisek, N. M., ... Pignone, M. P. (2006). Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Services Research*, 6, 46. <http://doi.org/10.1186/1472-6963-6-46>
- 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 : official journal of the American Pain Society*, 11(4), 312-320.
<http://doi.org/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 (Malden, Mass.)*, 10(6), 1084-1094. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00679.x>

Juurlink, D. N., & Dhalla, I. A. (2012). Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy. *Journal of Medical Toxicology*, 8(4), 393-399.

<http://doi.org/10.1007/s13181-012-0269-4>

Leong, M., Murnion, B., & Haber, P. S. (2009). Examination of opioid prescribing in Australia from 1992 to 2007. *Internal Medicine Journal*, 39(10), 676-681.

<http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01982.x>

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://doi.org/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 : official journal of the American Pain Society*, 11(11), 1047-1055.

<http://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.10.012>

Llach, X. B., Cleeland, C. S., Muriel, C., Gracia, A., Perulero, N., Carulla, J., ... Gálvez, R. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Medicina clínica*, 120(2), 52-59.

Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., ...

Burks, P. A. (2012). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2—guidance. *Pain Physician*, 15(3 Suppl), S67–116.

Manchikanti, L., Cash, K. A., Damron, K. S., Manchukonda, R., Pampati, V., & McManus,

C. D. (2006). Controlled substance abuse and illicit drug use in chronic pain patients: An evaluation of multiple variables. *Pain Physician*, 9(3), 215-225.

- Martell, B. A., O'Connor, P. G., Kerns, R. D., Becker, W. C., Morales, K. H., Kosten, T. R., & Fiellin, D. A. (2007). Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Annals of Internal Medicine*, *146*(2), 116-127.
- 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 : official journal of the American Pain Society*, *15*(1). <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.09.014>
- 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 : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, *15*(1), 391-405. <http://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.08.008>
- 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://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://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x>
- Noble, M., Tregear, S. J., Treadwell, J. R., & Schoelles, K. (2008). Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Journal of Pain and Symptom Management*, *35*(2), 214-228. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.03.015>

- Plan Nacional Sobre Drogas. (2011). *Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2011*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.
- 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.
- Reid, M. C., Engles-Horton, L. L., Weber, M. B., Kerns, R. D., Rogers, E. L., & O'Connor, P. G. (2002). Use of Opioid Medications for Chronic Noncancer Pain Syndromes in Primary Care. *Journal of General Internal Medicine*, *17*(3), 173-179.
<http://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10435.x>
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research* (2.^a ed.). Newbury Park: Sage.
- SAMHSA. (2013a). *Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits* (No. HHS Publication No. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39.). Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SAMHSA. (2013b). *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings* (NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4789). Rockville, MD: Substances Abuse and Mental Health Services Administration.
- 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://doi.org/10.1007/s11606-013-2648-1>

Secades Villa, R., Rodríguez García, E., Valderrey Barbero, J., Fernández Hermida, J. R., Vallejo Seco, G., & Jiménez García, J. M. (2003). El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el Principado de Asturias (España). *Psicothema*, 15(4), 650-655.

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.

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

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. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.049>

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. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.037>

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.

<http://doi.org/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. <http://doi.org/10.1007/s11916-010-0171-1>

Turk, D. C., Swanson, K. S., & Gatchel, R. J. (2008). Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *The Clinical Journal of Pain*, 24(6), 497-508. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b1070>

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://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318193a6c4>

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.

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