



Programa de Doctorado en Deporte y Salud

ADICCIÓN A FÁRMACOS OPIOIDES EN POBLACIÓN CON DOLOR CRÓNICO

Sara Rodríguez Espinosa

Director de la tesis

Dr. D. José Luis Carballo Crespo

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. Ainhoa Coloma Carmona

Universidad Miguel Hernández de Elche

2024



La presente Tesis Doctoral, titulada “*Adicción a fármacos opioides en población con dolor crónico*”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2021). Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 129, 108386.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108386>
- Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2024). Profile of chronic pain patients with opioid withdrawal syndrome according to psychological factors: A Latent Class Analysis. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, jsad.24-00106.
<https://doi.org/10.15288/jsad.24-00106>
- Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2022). Differential Experience of Interdose Withdrawal During Long-Term Opioid Therapy and its Association With Patient and Treatment Characteristics: A Latent Class Analysis in Chronic Pain Population. *The Journal of Pain*, 23(8), 1427-1436.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.03.236>
- Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2024). Tolerance, interdose withdrawal symptoms, and craving predict Prescription Opioid-Use Disorder severity in chronic pain patients: A three-wave prospective study. *Psychiatry Research*, 116241. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116241>

- Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. Transdiagnostic factors predicting Prescription Opioid-Use Disorder severity: a 12-month prospective study in patients on long-term opioid therapy for chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*. Aceptado para publicación el 12 de noviembre de 2024.





El Dr. D. *José Luis Carballo Crespo*, director, y la Dra. Dña. *Ainhoa Coloma Carmona*, codirectora de la Tesis Doctoral titulada “*Adicción a fármacos opioides en población con dolor crónico*”

INFORMAN:

Que Dña. *Sara Rodríguez Espinosa* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “*Adicción a fármacos opioides en población con dolor crónico*” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en a de de 2024.

Director de la tesis

José Luis Carballo Crespo

Codirectora de la tesis

Ainhoa Coloma Carmona



El Dr. D. *Francisco Javier Moreno Hernández*, Coordinador del Programa de Doctorado en Deporte y Salud

INFORMA:

Que Dña. *Sara Rodríguez Espinosa* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “*Adicción a fármacos opioides en población con dolor crónico*” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en a de de 2024.

Prof. Dr. D. *Francisco Javier Moreno Hernández*

Coordinador del Programa de Doctorado en Deporte y Salud

Financiación

La presente Tesis Doctoral se enmarca en el proyecto *Evaluación del abuso de fármacos opioides en pacientes crónicos*, financiado por la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana, siendo el beneficiario e investigador principal el Dr. José Luis Carballo (referencia: PCC-18/13). Asimismo, la doctoranda Sara Rodríguez Espinosa ha recibido financiación a través de un contrato predoctoral para el desarrollo del proyecto de tesis *Aplicación de la estrategia Research Domain Criteria al Trastorno por Consumo de Opioides en población con dolor crónico* del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España mediante las ayudas de Formación de Profesorado Universitario (referencia: FPU19/04089).



**Dedicado a mi familia, especialmente a mi madre y a mi padre. Gracias por
vuestro apoyo y amor incondicional a lo largo de este *grand allegro*.**



Índice



Listado de abreviaturas.....	1
Resumen	3
Abstract	5
PARTE TEÓRICA	7
1.1. Opioides y dolor	9
1.1.1. Fármacos opioides: una perspectiva histórica	9
1.1.2. Opioides como tratamiento del dolor	13
1.1.2.1. Caracterización del dolor: un enfoque en el dolor crónico	13
1.1.2.2. Epidemiología del dolor crónico y factores de riesgo	14
1.1.2.3. Factores de riesgo del dolor crónico	15
1.1.2.4. Tratamiento del dolor crónico.....	16
1.2. Adicción a opioides	21
1.2.1. Diagnóstico de la adicción a opioides	21
1.2.1.1. Dependencia y abuso de opioides: perspectiva del DSM-IV	21
1.2.1.2. Trastorno por Consumo de Opioides: perspectiva del DSM-5	23
1.2.2. Epidemiología de la adicción a opioides	28
1.2.3. Factores de riesgo de la adicción a opioides.....	30
1.2.4. Modelos teóricos de la adicción a opioides	31
1.2.5. Tratamiento de la adicción a opioides	34
1.2.5.1. Tratamiento farmacológico	34
1.2.5.2. Combinación con intervención psicológica.....	35
1.3. Factores transdiagnósticos	37
1.3.1. Estrategia de investigación <i>Research Domain Criteria</i>	38
1.3.2. Adicción a opioides desde una perspectiva transdiagnóstica	42
1.3.2.1. Sistemas de Valencia Positiva.....	43
1.3.2.2. Sistemas Cognitivos	44
1.3.2.3. Sistemas de Arousal-Regulación	44
1.4. Justificación de la investigación	47

PARTE EMPÍRICA	53
2.1. Objetivos.....	55
2.2. Materiales y métodos.....	59
2.2.1. Participantes.....	60
2.2.2. Variables e instrumentos de medida	62
2.2.2.1. Características sociodemográficas.....	62
2.2.2.2. Datos clínicos y de consumo de sustancias psicoactivas.....	62
2.2.2.3. Variables relacionadas con el dolor	63
2.2.2.4. Adicción a opioides y variables relacionadas	64
2.2.2.5. Síntomas de ansiedad y depresión	66
2.2.2.6. Factores transdiagnósticos	66
2.2.3. Procedimiento	68
2.2.4. Análisis de datos	69
2.2.4.1. Análisis descriptivos y comparativos	69
2.2.4.2. Análisis de clases latentes	70
2.2.4.3. Análisis de regresión logística	71
2.2.4.4. Modelos mixtos multinomiales de medidas repetidas	71
2.3. Resultados.....	73
2.3.1. Experiencia diferencial de los síntomas de abstinencia de opioides	73
2.3.2. Predictores diagnósticos y transdiagnósticos de la adicción a opioides	77
2.4. Discusión.....	81
2.4.1. Discusión de los estudios incluidos	81
2.4.2. Implicaciones teóricas y clínicas de los resultados	91
2.4.3. Limitaciones	94
2.4.4. Líneas futuras de investigación	96
2.5. Conclusiones.....	99
2.6. Referencias	103
ANEXO.....	153
AGRADECIMIENTOS.....	295

Listado de abreviaturas

AIC	Criterio de Información de Akaike
APA	American Psychiatric Association
ASAM	American Society of Addiction Medicine
BIC	Criterio de Información Bayesiano
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
DM	Diferencia Media
DME	Diferencia de Medias Estandarizada
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DT	Desviación Típica
EVA	Escala Visual Analógica
IC	Intervalo de Confianza
LCA	Análisis de Clases Latentes
LRT	Prueba de razón de verosimilitud
MME	Miligramos de morfina equivalente
NIMH	National Institute of Mental Health
OR	Odds Ratio
RDoC	Research Domain Criteria
TCO	Trastorno por Consumo de Opioides
WHO	World Health Organization



Resumen

Los criterios diagnósticos para la adicción a opioides han experimentado cambios significativos en la quinta edición del DSM y su versión revisada. Entre ellos, destacan el diagnóstico único del Trastorno por Consumo de Opioides (TCO), evaluado en una escala de gravedad, y la incorporación del craving como nuevo criterio. Otro de los cambios más controvertidos ha sido la exclusión de los criterios de tolerancia y síntomas de abstinencia en condiciones en las que los opioides se consumen bajo prescripción y supervisión médica, como ocurre en la población con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con estos fármacos (≥ 90 días), al considerarse adaptaciones fisiológicas comunes y no indicativas de adicción. No obstante, los síntomas de abstinencia adquieren especial relevancia, ya que se han identificado como el principal factor que mantiene el consumo de opioides y desencadena las conductas compulsivas de búsqueda y consumo en población con dolor crónico, sustituyendo la motivación inicial de alivio del dolor. Asimismo, falta evidencia empírica que respalde estos cambios y profundice en la influencia de dichos criterios diagnósticos en la adicción a opioides. Dada la alta comorbilidad entre la adicción a opioides y el dolor crónico con otros problemas psicológicos, también son necesarias investigaciones que ahonden en los posibles mecanismos transdiagnósticos subyacentes.

Todo ello ha orientado los objetivos de la presente Tesis Doctoral, que se ha desarrollado a partir de cinco estudios observacionales en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides. El primer objetivo general se centró en analizar la experiencia de los síntomas de abstinencia, explorando las variables relacionadas con su gravedad y los distintos subgrupos latentes de pacientes con estos síntomas, mediante tres estudios transversales basados en análisis comparativos y de clases latentes. Por su parte, el segundo objetivo general se focalizó en identificar los factores diagnósticos y transdiagnósticos predictores de la gravedad de la adicción a opioides a lo largo de un periodo de 12 meses, para lo que se realizaron dos estudios longitudinales prospectivos utilizando modelos mixtos multinomiales de medidas repetidas.

Los resultados revelaron que los pacientes con síntomas de abstinencia de moderados a graves reportaron una mayor duración del tratamiento con opioides y niveles más altos de intensidad e interferencia del dolor, así como tasas superiores de craving, síntomas de ansiedad y depresión y consumo de psicofármacos. Además, se encontraron dos subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia: con (45,2%) y sin distrés psicológico (54,8%). Los pacientes con distrés psicológico presentaron en mayor medida consumo problemático de opioides y en dosis altas, efectos secundarios y consumo de ansiolíticos y tabaco. Por otro lado, se identificaron tres subgrupos latentes en función de los distintos síntomas de abstinencia: pacientes con probabilidades bajas de experimentar cualquier síntoma (27,1%), pacientes con probabilidades altas de experimentar síntomas psicológicos (58,3%) y pacientes con probabilidades altas de experimentar síntomas físicos y psicológicos (14,6%). A medida que aumentaba la diversidad de los síntomas de abstinencia, se observó que la intensidad e interferencia del dolor eran más elevadas y que la prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión y del consumo problemático de opioides era mayor. En general, la mayor gravedad de los síntomas de abstinencia, considerando también el distrés psicológico y los distintos tipos de síntomas, destacó por su asociación con el TCO moderado-grave. A lo largo del periodo de 12 meses, se encontró que las tasas del TCO moderado-grave se duplicaron, alcanzando el 31%. Entre los distintos factores diagnósticos analizados, la gravedad de los síntomas de abstinencia se posicionó, a su vez, como el predictor más fuerte, seguido de la intensidad del craving. En contraste, la tolerancia fue el único predictor significativo del TCO leve. En cuanto a los factores transdiagnósticos, mientras que la incapacidad para experimentar placer anticipatorio, las conductas obsesivo-compulsivas, la desregulación emocional y la peor calidad de sueño predijeron el TCO moderado-grave, el control cognitivo tuvo un papel clave para predecir tanto el trastorno leve como el moderado-grave.

Los hallazgos de esta Tesis Doctoral abordan las lagunas existentes en la literatura científica y proporcionan una comprensión más integral de los factores diagnósticos y transdiagnósticos que influyen en la gravedad de la adicción a opioides en la población con dolor crónico. Este conocimiento puede ayudar a orientar el diseño de evaluaciones más precisas para la detección temprana del riesgo de adicción y de tratamientos más específicos que mejoren los resultados de eficacia y efectividad en esta población.

Abstract

The diagnostic criteria for opioid addiction have undergone significant changes in the fifth edition of the DSM and its revised version. These changes include the single diagnosis of graded severity of Opioid Use Disorder (OUD) and the inclusion of craving as a new criterion. One of the most controversial changes was the exclusion of tolerance and withdrawal symptoms criteria when opioids are prescribed and under appropriate medical supervision, as in the chronic pain population on long-term opioid treatment (≥ 90 days). Under these conditions, both criteria are considered common physiological adaptations and not indicative of addiction. Withdrawal symptoms, however, are of particular importance, as they have been identified as the primary factor that maintains opioid use and triggers compulsive seeking and use in the chronic pain population, replacing the initial motivation of pain relief. Moreover, there is a lack of empirical evidence to support these changes and to further investigate the influence of these diagnostic criteria on opioid addiction. Given the high comorbidity of opioid addiction and chronic pain with other psychological problems, research is also needed to explore possible underlying transdiagnostic mechanisms.

The objectives of this Dissertation were informed by all these facts. The first general objective analyzed the experience of withdrawal symptoms, exploring variables related to their severity and different latent subgroups of patients with these symptoms, through three observational cross-sectional studies using comparative and latent class analyses. The second general objective examined diagnostic and transdiagnostic predictors of opioid addiction severity over a 12-month period by conducting two observational prospective studies using multinomial repeated measures mixed models.

The results indicated that patients with moderate to severe withdrawal symptoms reported longer duration of opioid treatment and higher levels of pain intensity and interference, as well as higher rates of craving, anxiety and depressive symptoms, and psychotropic medication use. In addition, two latent subgroups of patients with withdrawal syndrome were found: those with (45.2%) and those without (54.8%)

psychological distress. Patients with psychological distress showed higher rates of opioid misuse, high-dose opioid use, side effects, anxiolytics use, and tobacco use. Furthermore, three latent subgroups of patients were identified according to different types of withdrawal symptoms: patients with low probabilities of experiencing any symptoms (27.1%), patients with high probabilities of experiencing psychological symptoms (58.3%) and patients with high probabilities of experiencing physical and psychological symptoms (14.6%). As the diversity of withdrawal symptoms increased, pain intensity and interference were higher, as was the prevalence of anxiety and depression symptoms and opioid misuse. Overall, greater severity of withdrawal symptoms, also accounting for the psychological distress and the different types of symptoms, was associated with moderate-severe Prescription OUD (POUD). On the other hand, the rates of moderate-severe POUD doubled over the 12-month period, reaching 31%. Among the various diagnostic factors analyzed, withdrawal symptoms severity emerged as the strongest predictor, followed by craving intensity. In contrast, tolerance was the only predictor of mild POUD. Regarding the transdiagnostic factors, the inability to experience anticipatory pleasure, obsessive-compulsive behaviors, emotion dysregulation, and poor sleep quality predicted moderate-severe POUD, whereas cognitive control played a key role in predicting both mild and moderate-severe disorder.

The findings of this Dissertation address gaps in the scientific literature and provide a more comprehensive understanding of the diagnostic and transdiagnostic factors that influence opioid addiction severity in the chronic pain population. This knowledge may aid in the development of more accurate assessments for early detection of addiction risk and more targeted treatments that improve efficacy and effectiveness outcomes in this population.

Parte teórica





Adicción a fármacos opioides en población con dolor crónico

SARA RODRÍGUEZ ESPINOSA

1.1. Opioides y dolor

1.1.1. Fármacos opioides: una perspectiva histórica

Los fármacos opioides derivan originalmente del opio, una sustancia con propiedades analgésicas y sedantes procedente de los extractos del jugo de la adormidera *Papaver somniferum* (Koob et al., 2023). El uso del opio parece remontarse a finales del tercer milenio a.C. por parte de los sumerios de Mesopotamia, que inicialmente utilizaban la adormidera (conocida como “hul gil”, planta de la alegría) como euforizante en rituales religiosos. Asimismo, existen indicios de su uso como sedante ya en el siglo XVI a.C. en el Antiguo Egipto (Brownstein, 1993; Krikorian, 1975). Sin embargo, la primera referencia documentada de las propiedades medicinales del opio se encuentra en la obra *De historia plantarum* de Teofrasto en el siglo III a.C. (Match, 1915; Prioreshi et al., 1998; Teofrasto, 1988). El opio se ha utilizado para tratar diversas afecciones a lo largo de la historia, incluyendo el dolor, la diarrea, la tos, enfermedades oculares y del oído, así como para actuar como sedante. Un amplio uso terapéutico que no ha estado exento del potencial abusivo del opio desde sus inicios (Brownstein, 1993; Duarte, 2005; Match, 1915; Prioreshi et al., 1998; Stefano et al., 2017).

Aunque desde el siglo XVI se encuentran manuscritos en diferentes regiones describiendo el abuso y tolerancia del opio, la obra *The mysteries of opium reveal'd* de Jones (1700) supone una de las primeras publicaciones en reportar, además de los usos y efectos del opio, la abstinencia asociada al cese de su consumo crónico y a los efectos adversos relacionados con su uso excesivo, como euforia inicial, enajenación mental, pérdida de memoria, sudores fríos, vómitos, e incluso la muerte (Koob et al., 2023; Stefano et al., 2017). Una publicación que también ofrecía claves que anticipaban los conocimientos actuales, los efectos del opio no se manifiestan del mismo modo en todas las personas y su intensidad puede variar según la dosis, la constitución individual, u otras circunstancias (Stefano et al., 2017).

El siglo XIX constituye un periodo fundamental en el desarrollo de los fármacos opioides. La síntesis de la morfina, un alcaloide derivado del opio, en 1805 por Sertürner marcó un hito en la historia de la farmacología al ser el primer principio activo que se lograba aislar de una planta. Un avance al que le siguió en 1832 la síntesis de otro alcaloide del opio, la codeína (Match, 1915; Schmitz, 1985; Stefano et al., 2017). No obstante, no fue hasta el desarrollo de un método más eficiente de aislar la morfina y la introducción de la aguja y jeringa hipodérmicas cuando se generalizó su uso (Gregory, 1831; Hamilton & Baskett, 2000; Stefano et al., 2017). La morfina empezó a utilizarse en intervenciones quirúrgicas menores y en el tratamiento del dolor postoperatorio, dolor agudo asociado a lesiones y dolor recurrente, un uso potenciado por la necesidad de tratar a los soldados heridos en las Guerras de Crimea, Civil Estadounidense y Franco-Prusiana. Junto con esta generalización, se empezó a documentar el desarrollo de dependencia física en aquellos tratados de forma crónica con morfina y los casos de sobredosis, convirtiéndose en un problema tanto médico como social (Boysen et al., 2023; Brownstein, 1993; Duarte, 2005; Meldrum, 2003; Stefano et al., 2017).

En 1874, con el objetivo de mejorar las propiedades de la morfina, Wright alteró su estructura molecular y sintetizó la diacetilmorfina, conocida como heroína. La heroína se comercializó como un antitusivo y analgésico no adictivo, recomendándose como tratamiento de la adicción a la morfina. Sin embargo, posteriormente se encontró que, además de presentar una potencia superior a la de la morfina, su potencial adictivo era aún mayor (Boysen et al., 2023; Brownstein, 1993; Meldrum, 2003). Por ello, a principios del siglo XX empezaron a implementarse restricciones legales en Europa y Estados Unidos para controlar la producción, distribución y uso de los opioides, incluida la heroína, limitando su disponibilidad a contextos médicos bajo prescripción. Dichas restricciones promovieron el desarrollo del mercado ilegal de heroína, que aumentó tras la Segunda Guerra Mundial y tuvo su auge a finales de siglo, especialmente asociado al uso recreativo en movimientos contraculturales (Kolodny et al., 2015; Seddon, 2007; Vadivelu et al., 2018).

Durante el siglo XX, las consecuencias a nivel médico y económico tanto de la Primera como de la Segunda Guerra Mundial también impulsaron la investigación en la síntesis de nuevos opioides, incluyendo derivados sintéticos cuya estructura no estaba relacionada con la morfina. Se derivaron diversos principios activos como la oximorfona, oxicodona, hidromorfona, meperidina, metadona, hidrocodona, fentanilo o pentazocina,

entre otros (Boysen et al., 2023; Duarte, 2005; Meldrum, 2003; Stanley, 2014). Además, en este periodo se descubrió la existencia de receptores endógenos de opioides (μ , δ , κ , y nociceptina/orfanina FQ) y de sus ligandos peptídicos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), distintos de los alcaloides como la morfina. Un descubrimiento clave que, además de permitir una mayor comprensión del sistema opioide endógeno y su implicación en la regulación del dolor, el estrés, la respuesta emocional, el procesamiento de recompensas y la activación autonómica, sentó las bases para el desarrollo y la administración de fármacos opioides con acción agonista y/o antagonista en los receptores endógenos (p. ej., la buprenorfina) para tratar de mitigar la tolerancia, la dependencia y otros efectos secundarios asociados sin comprometer el efecto analgésico (Duarte, 2005; Koob et al., 2023; McDonald & Lambert, 2013). Estos avances en farmacología y neurociencia, acompañados del aumento de la demanda de alivio del dolor, tuvieron un impacto significativo en la prescripción de fármacos opioides a finales de la década de 1990 y principios de la década del 2000.

El monográfico sobre dolor oncológico de la World Health Organization en 1986 y la posterior consideración del dolor como el *quinto signo vital* por la American Pain Society en 1995 (Campbell, 1996) destacaron la importancia de tratar de forma proactiva todas las formas de dolor para aliviar el sufrimiento, incluida la prescripción de opioides a largo plazo y en dosis elevadas. Por un lado, el monográfico sobre dolor oncológico impulsó el uso de la escalera analgésica para su tratamiento, que se basaba en la prescripción inicial de fármacos no opioides, a la que seguían gradualmente los opioides débiles y los opioides fuertes, especialmente en pacientes que reportaban dolor de moderado a grave. Además, se recomendaba el aumento en las dosis de opioides hasta conseguir un alivio significativo y mantenido del dolor y ante la aparición de síntomas de dependencia física, como la tolerancia y los síntomas de abstinencia (World Health Organization [WHO], 1986).

A pesar de que estas directrices se plantearon inicialmente para el dolor oncológico, comenzaron a aplicarse al tratamiento del dolor crónico no oncológico tras las críticas recibidas por la infrautilización de los opioides (Jones et al., 2018; Melzack, 1990). Asimismo, considerar el dolor como un signo vital llevó a los organismos reguladores estadounidenses de acreditación sanitaria y control de medicamentos a exigir la evaluación y el tratamiento del dolor con opioides, reduciendo la supervisión

reglamentaria de los facultativos con altas tasas de prescripción y estableciendo estas prácticas como requisito para que los centros sanitarios pudieran recibir fondos de subvención estatales (Jones et al., 2018; Tompkins et al., 2017). Por otro lado, el foco se centró también en el uso de opioides como tratamiento del dolor crónico no oncológico tras reportarse bajas tasas de adicción (0,03–0,05%; Cheatle, 2015; Jones et al., 2018; Kolodny et al., 2015). Sin embargo, esta premisa se basó en dos publicaciones con bajo rigor científico en pacientes hospitalizados con dolor agudo y en pacientes con dolor crónico (Portenoy & Foley, 1986; Porter & Jick, 1980).

Todo ello, junto con la influencia ejercida por la industria farmacéutica, que promovió el uso de opioides como una opción terapéutica humanitaria y recurrió a consultores médicos remunerados que avalaban los beneficios y la seguridad de estos fármacos, y la introducción de nuevas fórmulas (p. ej., la oxycodona de liberación prolongada OxyContin), provocó un aumento exponencial de las prescripciones de opioides. Un aumento en las prescripciones que, sumado a la producción y el consumo ilícito de opioides sintéticos, ha generado un incremento en las tasas de adicción, morbilidad y mortalidad que persiste hasta la actualidad (Boysen et al., 2023; Cheatle, 2015; Jones et al., 2018; Koob et al., 2023).

1.1.2. Opioides como tratamiento del dolor

Los opioides han estado estrechamente vinculados a su uso como analgésicos para aliviar el dolor prácticamente desde su descubrimiento. En este sentido, la perspectiva histórica refleja también el amplio uso terapéutico de los opioides, abarcando desde el tratamiento del dolor agudo hasta el tratamiento del dolor asociado a procedimientos quirúrgicos, el dolor oncológico y el dolor crónico, cada uno de ellos con características diferenciadas.

1.1.2.1. Caracterización del dolor: un enfoque en el dolor crónico

El dolor es, según la International Association for the Study of Pain (IASP), “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o semejante a un daño tisular real o potencial” en la que influyen factores biológicos, psicológicos y sociales (Raja et al., 2020). Atendiendo a su fisiopatología, el dolor se clasifica en: *dolor nociceptivo*, que se produce por la activación de los nociceptores ante un daño real o amenaza de daño en un tejido no neural; *dolor neuropático*, causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial; y *dolor nociplástico*, que surge de una alteración de la nocicepción a pesar de no encontrar evidencia de daño tisular real o inminente ni de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial (Finnerup et al., 2022; Jensen et al., 2011; Kosek et al., 2016). Además, en función de su duración, este dolor puede ser *agudo* si dura entre unos segundos y tres meses, o *crónico* si persiste durante más de tres meses de forma continua o recurrente (Finnerup et al., 2022; Treede et al., 2019).

El dolor crónico, más que un simple síntoma, representa una entidad clínica con un curso propio (Raja et al., 2020). Por un lado, se define como un síndrome primario en el que el dolor se localiza en una o más regiones anatómicas y produce discapacidad funcional y malestar emocional significativos, lo que se manifiesta en la interferencia en las actividades de la vida diaria, en una menor participación social y en síntomas como la ira, la frustración, la ansiedad y el estado de ánimo depresivo. Sin embargo, el dolor crónico también puede ser secundario a una enfermedad subyacente (Treede et al., 2019).

El dolor crónico primario abarca patologías como el dolor crónico generalizado (p. ej., fibromialgia) y el síndrome de dolor regional complejo, así como el dolor

musculoesquelético (p. ej., dolor lumbar, cervical o de las extremidades), dolor visceral (p. ej., dolor epigástrico, abdominal o vesical), dolor orofacial y cefalea, que a su vez pueden ser secundarios a otra enfermedad (p. ej., osteoartritis, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson; Aziz et al., 2019; Nicholas et al., 2019; Perrot et al., 2019; Treede et al., 2019). Por su parte, el dolor crónico secundario engloba también a otras patologías como el dolor neuropático (p. ej., dolor asociado a una lesión medular o cerebral, neuralgia postherpética o del trigémino), el dolor postraumático y postquirúrgico y el dolor crónico oncológico, referido al causado por el propio cáncer, ya sea el tumor primario o las metástasis, o por su tratamiento (Scholz et al., 2019; Treede et al., 2019).

1.1.2.2. Epidemiología del dolor crónico y factores de riesgo

El dolor crónico es un importante problema de salud pública que no sólo repercute a nivel individual en la morbilidad y la calidad de vida de quienes lo padecen, sino que tiene un impacto significativo a nivel social, sanitario y económico (Dueñas et al., 2016). Globalmente, representa una de las principales causas de carga de enfermedad y años de vida con discapacidad, lo que supone un elevado coste tanto directo como indirecto para el sistema sanitario (Dueñas et al., 2016; Ferrari et al., 2024; Institute for Health Metrics and Evaluation, 2024; Park et al., 2016). El dolor crónico se asocia de forma independiente con una mayor utilización de los servicios sanitarios, incluyendo un uso más frecuente de la atención ambulatoria, un mayor número de visitas médicas y estancias hospitalarias más prolongadas (Alonso-García & Sarría-Santamera, 2020; Fatoye et al., 2023; Park et al., 2016). Además, su impacto en el ámbito laboral es sustancial, ya que provoca una reducción de la productividad y la eficiencia, absentismo, bajas laborales, jubilación anticipada o pérdida del empleo (Alonso-García & Sarría-Santamera, 2020; Dueñas et al., 2016).

Todo ello explica que los costes atribuibles al dolor crónico se estimen en España entre los 9 y 16 mil millones de euros anuales, lo que representa entre un 0,7% y un 2,5% del Producto Interior Bruto nacional (Alonso-García & Sarría-Santamera, 2020; Torralba et al., 2014). Por otro lado, el dolor crónico también se ha relacionado con tasas superiores de mortalidad a largo plazo, principalmente entre los pacientes que experimentan un deterioro en su calidad de vida y estado psicológico (Vartiainen et al., 2022).

La prevalencia del dolor crónico no oncológico se sitúa entre el 16,6% y el 43,5% a nivel mundial, siendo aproximadamente del 17% en España (Dahlhamer et al., 2018; Dueñas et al., 2015; Fayaz et al., 2016; Kamerman et al., 2020; Nahin, 2021; Sá et al., 2019; Torralba et al., 2014; Yong et al., 2022). Además, entre el 6,9% y el 12,4% de la población adulta presentan dolor crónico de alto impacto, entendido como aquel que provoca una discapacidad de moderada a grave al limitar los principales ámbitos de la vida diaria, incluyendo las actividades de autocuidado, laborales, sociales y recreativas (Dahlhamer et al., 2018; Fayaz et al., 2016; Nahin, 2021; Rikard, 2023).

1.1.2.3. Factores de riesgo del dolor crónico

Se ha investigado sobre los factores sociodemográficos, físicos, psicológicos y del estilo de vida que podrían estar implicados en la génesis, curso e impacto del dolor crónico (Mills et al., 2019). Por un lado, el dolor crónico se ha asociado con una mayor edad y con un menor nivel socioeconómico, incluyendo un nivel educativo más bajo, menores ingresos económicos y la situación laboral de desempleo. Asimismo, se han encontrado mayores tasas de prevalencia en mujeres y en personas sin pareja estable, ya sean solteras, divorciadas o viudas (Falasinnu et al., 2023; Macfarlane et al., 2015; Mills et al., 2019; Rikard, 2023; Weissman et al., 2022; Zelaya et al., 2020). A nivel demográfico, también se ha señalado una mayor prevalencia de dolor crónico en zonas no metropolitanas (Rikard, 2023; Zelaya et al., 2020). Sin embargo, los resultados no son concluyentes en cuanto al origen étnico: mientras que algunos estudios apuntan hacia tasas más elevadas en grupos étnicos minoritarios, como poblaciones indígenas o ciertas subpoblaciones hispanas (Nahin, 2021; Rikard, 2023), y otros en poblaciones de origen caucásico (Zelaya et al., 2020), algunos estudios no han encontrado diferencias significativas (Macfarlane et al., 2015).

Por otro lado, el dolor crónico no sólo representa una entidad clínica compleja en sí misma, sino que también se caracteriza por una alta comorbilidad con otras patologías crónicas, como las enfermedades cardiovasculares y respiratorias o la diabetes mellitus, así como con problemas psicológicos, especialmente la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño (De La Rosa et al., 2024; Falasinnu et al., 2023; Hebert et al., 2024; Mills et al., 2019). Además, las experiencias traumáticas en la infancia, la violencia interpersonal, tanto física como psicológica, y el trastorno de estrés postraumático

también se posicionan como factores de riesgo (Fishbain et al., 2017; Mills et al., 2019). Por último, respecto a los factores relacionados con el estilo de vida, se ha asociado el dolor crónico con la obesidad y el consumo de sustancias, particularmente el tabaco y el alcohol (Falasinnu et al., 2023; Hebert et al., 2024; Mills et al., 2019).

1.1.2.4. Tratamiento del dolor crónico

Las características y los diversos factores relacionados con el dolor crónico evidencian su naturaleza multidimensional, que a su vez afecta de forma generalizada en todos los aspectos de la vida de las personas que lo padecen (Mills et al., 2019). Por ello, el tratamiento del dolor crónico se orienta a aumentar la calidad de vida, la funcionalidad y la participación en las actividades de la vida diaria del paciente desde un enfoque de atención individualizada, más que meramente a reducir de forma significativa la intensidad del dolor (Cohen et al., 2021; U.S. Department of Health and Human Services, 2019). Existen diferentes tratamientos farmacológicos y no farmacológicos cuyo abordaje integrado y multidisciplinar (*i. e.*, implicando a profesionales de la medicina, enfermería, psicología, fisioterapia, terapia ocupacional y/o trabajo social) parece, además, mejorar los resultados en relación con el dolor (diferencia de medias estandarizada [DME] entre -0,21 y -0,60) y la discapacidad asociada (DME entre -0,23 y -0,43), con un tamaño del efecto de pequeño a moderado (Brecht et al., 2020; Cohen et al., 2021; Gatchel et al., 2014; Kamper et al., 2014; Skelly et al., 2020, 2022).

El tratamiento farmacológico con antiepilépticos (p. ej., gabapentina, pregabalina), antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (p. ej., duloxetina, venlafaxina) se ha mostrado como el tratamiento de primera elección del dolor crónico neuropático con una calidad de la evidencia de moderada a alta, seguido de los anestésicos locales (p. ej., lidocaína, capsaicina) en el tratamiento de la alodinia asociada a este tipo de dolor. Los antiinflamatorios no esteroideos también se sitúan como el tratamiento de elección de la osteoartritis u otras patologías inflamatorias. Sin embargo, los analgésicos no opioides (p. ej., paracetamol) y los relajantes musculares no se han mostrado eficaces en el tratamiento del dolor no neuropático (Cashin et al., 2023; Cohen et al., 2021; Finnerup et al., 2015; Machado et al., 2015; McDonagh et al., 2020; Selph et al., 2022). En cuanto al tratamiento con analgésicos opioides, que se abordará con mayor detalle más adelante, se han encontrado tasas de éxito modestas para reducir la

intensidad del dolor y la discapacidad asociada, con una calidad de la evidencia variable de muy baja a alta (Cashin et al., 2023; Chou et al., 2020; Cohen et al., 2021).

El tratamiento médico no farmacológico incluye, por un lado, el tratamiento intervencionista, que abarca técnicas como la radiofrecuencia, los bloqueos facetarios y simpáticos o las inyecciones epidurales de esteroides, así como el tratamiento quirúrgico, que comprende procedimientos como artroplastias, discectomías o la implantación de neuroestimuladores. En general, no se han encontrado buenas tasas de éxito en la mejora del dolor y la funcionalidad, con una calidad de la evidencia baja dada la dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados y controlados con este tipo de tratamientos (Cohen et al., 2021).

Respecto al tratamiento psicológico, la terapia cognitivo-conductual ha mostrado una mayor eficacia tanto en el alivio del dolor (diferencia media [DM] entre -0,55 y -0,78 en una escala de 0 a 10 y DME entre -0,09 y -0,22) como en la discapacidad (DME entre -0,12 y -0,32) y el estrés (DME entre -0,09 y -0,34) relacionados, siendo el tamaño del efecto pequeño y la calidad de la evidencia moderada (Cohen et al., 2021; Skelly et al., 2020, 2022; Williams et al., 2020). En pacientes con dolor crónico, esta terapia se centra en identificar y modificar las creencias negativas, los pensamientos repetitivos y catastróficos y los comportamientos desadaptativos relacionados con el dolor, así como en proporcionar estrategias de regulación emocional y potenciar las habilidades para la resolución de problemas y la activación conductual (Williams et al., 2020). Por el contrario, la terapia conductual y la terapia de aceptación y compromiso no han demostrado beneficios en comparación con controles activos o con el tratamiento habitual del dolor crónico, con una calidad de la evidencia de muy baja a moderada (Cohen et al., 2021; Williams et al., 2020).

Por otro lado, el entrenamiento físico (p. ej., entrenamiento aeróbico, de fuerza, de flexibilidad o de equilibrio, yoga y pilates) ha mostrado, en líneas generales, beneficios en la reducción del dolor y en la mejora de la función física, particularmente a corto plazo, siendo la calidad de la evidencia baja. Sin embargo, los resultados han sido variables durante los periodos de seguimiento y en función del tipo de intervención (Cohen et al., 2021; Geneen et al., 2017; Skelly et al., 2020, 2022).

Tratamiento con fármacos opioides

Entre los diferentes tratamientos del dolor crónico, los fármacos opioides adquieren una relevancia particular, dadas las tendencias en su prescripción desde finales de la década de 1990 y principios de la década del 2000 hasta la actualidad y atendiendo a los resultados sobre su eficacia y efectividad en el manejo del dolor y las consecuencias asociadas. En este sentido, los datos más recientes indican que las tendencias globales en las prescripciones de fármacos opioides en la última década han sido heterogéneas, observándose cambios más pronunciados en los países con altos ingresos per cápita en comparación con los de ingresos medios y bajos. En conjunto, se han reportado aumentos significativos del consumo de opioides prescritos en regiones que previamente presentaban un nivel de consumo bajo o medio como Europa, Sudamérica y Asia, mientras que ha disminuido en regiones de alto consumo como Norteamérica y Oceanía, y se ha mantenido relativamente estable en Centroamérica y África (Jayawardana et al., 2021; Ju et al., 2022). Concretamente, España ha sido uno de los países que ha experimentado un aumento de mayor magnitud, duplicándose la dosis diaria de opioides por 1000 habitantes al día de 9,91 en 2010 a 22,26 en 2022 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2024; Jayawardana et al., 2021; Ju et al., 2022).

Los pacientes con dolor crónico representan una de las principales poblaciones que reciben estas prescripciones de opioides (Béliveau et al., 2021; Macfarlane et al., 2020; Shah et al., 2017; Zajacova et al., 2023), destacando especialmente las prescripciones a largo plazo (≥ 90 días), cuya prevalencia se sitúa entre el 2,3% y el 46% en función del país (Birke et al., 2017; Black-Tiong et al., 2021; Grelz et al., 2022; Moyo et al., 2023; Song et al., 2022; Stokes et al., 2019; Vogt et al., 2023). A pesar de este uso extendido de los opioides como tratamiento a largo plazo del dolor crónico, no existe evidencia suficiente que respalde su eficacia y efectividad.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados indican efectos entre pequeños y moderados a corto y medio plazo en la reducción de la intensidad del dolor (DM en una escala de 0 a 10 entre -0,46 y -0,80 y DME entre -0,41 y -0,55) y la discapacidad (DM entre -0,42 y -0,58 y DME entre -0,14 y -0,25) y en la mejora de la función física (DM entre 0,07 y 0,31), pero no de la función psicológica, en comparación con placebo y fármacos no opioides. Sin embargo, el tratamiento con fármacos opioides también se ha relacionado con la aparición de eventos

adversos (riesgo relativo entre 1,34 y 1,89; Abdel Shaheed et al., 2022; Bialas et al., 2020; Cashin et al., 2023; Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). Además, los resultados sobre los efectos de los opioides a largo plazo son limitados debido a la falta de ensayos clínicos que superen las 12 semanas de duración, aunque también apuntan a que su eficacia analgésica no es superior a la de otros fármacos no opioides (Bialas et al., 2020; Nury et al., 2022). Todo ello concuerda con los resultados de estudios observacionales previos, que tampoco respaldan la efectividad de estos fármacos a largo plazo (Chou et al., 2015, 2020; Licciardone et al., 2024; Saïdi et al., 2018).

El tratamiento a largo plazo con opioides se ha asociado a su vez a diversas consecuencias negativas. Entre ellas destaca la hiperalgesia inducida por opioides, definida como una sensibilidad aumentada al dolor por la exposición a opioides, así como numerosos eventos adversos, como estreñimiento, náuseas, vómitos, prurito, mareos, somnolencia, fatiga, sofocos o aumento de la sudoración (Chou et al., 2015, 2020; Els et al., 2017; Higgins et al., 2019; Nury et al., 2022). Asimismo, el consumo prolongado de opioides también se ha relacionado con un mayor riesgo de uso problemático de opioides, adicción y sobredosis en la población con dolor crónico (Bedson et al., 2019; Chou et al., 2015, 2020; Edlund et al., 2014).

Por todas estas razones, las guías clínicas (Dowell et al., 2022) no recomiendan los opioides como tratamiento de primera línea o rutinario para el dolor crónico. A su vez, señalan que las prescripciones a largo plazo sólo deben considerarse en caso de que los beneficios superen a los riesgos asociados a este tratamiento, lo que implica monitorizar si los pacientes experimentan una mejora mantenida del dolor y la funcionalidad, así como la aparición de eventos adversos o signos de adicción.



1.2. Adicción a opioides

1.2.1. Diagnóstico de la adicción a opioides

El potencial adictivo del opio y de sus derivados opioides se ha puesto de manifiesto desde sus primeros usos (Boysen et al., 2023; Stefano et al., 2017). No obstante, hasta la segunda mitad del siglo XX no se reconoce la adicción a opioides como una categoría diagnóstica independiente. En las primeras ediciones tanto de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) de la World Health Organization como del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM, por sus siglas, en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la American Psychiatric Association, la adicción a opioides se consideraba un síntoma de los trastornos de la personalidad y de la conducta (Cruz & Rafful, 2022).

La CIE-8 (WHO, 1967) es el manual que incorporó por primera vez la dependencia de drogas de forma independiente. Siguiendo esta misma línea, posteriormente, el DSM-III (American Psychiatric Association [APA], 1980) incluyó la dependencia y el abuso de opioides como categorías diagnósticas diferenciadas, lo que se mantuvo en el DSM-IV (APA, 1994) y en su versión revisada (DSM-IV-TR; APA, 2000). Sin embargo, al igual que para otras sustancias psicoactivas, esta distinción se ha eliminado en las ediciones más recientes del DSM-5 (APA, 2013) y DSM-5-TR (APA, 2022), considerando un único diagnóstico, el Trastorno por Consumo de Opioides.

1.2.1.1. Dependencia y abuso de opioides: perspectiva del DSM-IV

El DSM-IV (APA, 1994) y el DSM-IV-TR (APA, 2000) distinguen entre los dos diagnósticos de dependencia y abuso para categorizar de forma diferenciada el patrón de uso compulsivo de opioides frente al patrón de uso desadaptativo.

La dependencia se refiere al conjunto de signos y síntomas fisiológicos, cognitivos y conductuales relacionados con el consumo compulsivo y continuado de opioides a pesar de sufrir problemas clínicamente significativos relacionados con dicho consumo. Este trastorno incluye, por un lado, los dos criterios diagnósticos de tolerancia y síntomas de abstinencia, que reflejan la dependencia fisiológica relacionada especialmente con la autoadministración repetida de opioides. Otros cinco criterios diagnósticos recogen los comportamientos que caracterizan el patrón de consumo compulsivo: la necesidad de consumir el opioide en cantidades superiores o durante más tiempo del previsto inicialmente; el deseo persistente o los esfuerzos fracasados de controlar o abandonar el consumo; el invertir mucho tiempo en actividades necesarias para conseguir el opioide, consumirlo o recuperarse de sus efectos (p. ej., visitar a varios médicos para conseguir más recetas); la reducción o el abandono de actividades sociales, laborales o recreativas importantes debido al consumo; y el continuar consumiendo el opioide a pesar de que esté causando o exacerbando un problema físico o psicológico. El diagnóstico de dependencia se establece cuando, de los siete criterios, se cumplen tres o más en los últimos 12 meses (APA, 1994, 2000).

El abuso se define por un patrón de consumo desadaptativo caracterizado por las consecuencias negativas recurrentes y significativas derivadas del consumo continuado del opioide. Esta categoría diagnóstica incluye cuatro criterios: incumplimiento repetido de obligaciones importantes en el trabajo, la escuela o el hogar; consumo en situaciones físicamente peligrosas (p. ej., conducir u operar maquinaria pesada); problemas legales recurrentes; y mantener el consumo a pesar de que esté causando o exacerbando problemas sociales o interpersonales. El diagnóstico de abuso se determina cuando se cumple uno o más criterios en los últimos 12 meses, siempre que no se cumplan los criterios para la dependencia de opioides (APA, 1994, 2000).

Esta distinción ponía de manifiesto que, aunque ambos trastornos estaban relacionados, la dependencia era considerada más grave dada la jerarquía en el diagnóstico. El diagnóstico de dependencia con el DSM-IV y DSM-IV-TR demostró ser fiable y válido con indicadores como el propio consumo, el deterioro del funcionamiento, el uso de tratamientos y la comorbilidad. Sin embargo, la fiabilidad y validez del abuso disminuía cuando se diagnosticaba de forma jerárquica. Por otro lado, también se cuestionó la concepción del abuso como una condición de menor gravedad, ya que algunos de sus criterios implicaban problemas clínicamente graves. Además, se encontró

que la jerarquía de la dependencia sobre el abuso dejaba casos sin diagnóstico, conocidos como “huérfanos diagnósticos” (*i. e.*, los casos que cumplían dos criterios de dependencia y ninguno de abuso no eran elegibles para el diagnóstico, pero podían indicar una condición más grave que el abuso). Por todo ello, y atendiendo a los resultados de análisis factoriales que mostraron que todos los criterios se agrupaban en un factor o en dos factores altamente correlacionados, se propuso la combinación de los criterios para representar un único trastorno (Hasin et al., 2013).

1.2.1.2. Trastorno por Consumo de Opioides: perspectiva del DSM-5

El DSM-5 (APA, 2013) y DSM-5-TR (APA, 2022) abordaron la controversia sobre los diagnósticos diferenciados de dependencia y abuso, al unificarlos en un único diagnóstico: el Trastorno por Consumo de Opioides (TCO). El diagnóstico del TCO mantiene en su mayoría los criterios anteriores de dependencia y abuso, a excepción del criterio de problemas legales recurrentes asociados al consumo, que se eliminó por su baja prevalencia y discriminación (Hasin et al., 2013; Peer et al., 2013). Las últimas ediciones del DSM también han incorporado el criterio de craving, el cual se refiere al deseo intenso o ansia de consumo (APA, 2013, 2022). Esta inclusión que se debe a la contribución del craving a la mejora psicométrica en la evaluación de los trastornos por consumo de sustancias, así como a su papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento de dichos trastornos (Hasin et al., 2013; Shmulewitz et al., 2023).

Por otro lado, a diferencia de la clasificación dicotómica anterior, el diagnóstico del TCO refleja diferentes niveles de gravedad basados en sus 11 criterios: *trastorno leve* si se cumplen entre dos y tres criterios, *trastorno moderado* entre cuatro y cinco y *trastorno grave* a partir de seis criterios (APA, 2013, 2022). Otro de los cambios más significativos en el diagnóstico del TCO ha sido la exclusión de los criterios de tolerancia y síntomas de abstinencia cuando el consumo de opioides se produce bajo prescripción y supervisión médica adecuada (APA, 2013, 2022), como es el caso de los pacientes con dolor crónico en tratamiento con fármacos opioides. La justificación de este cambio reside en que ambos síntomas se han considerado adaptaciones fisiológicas comunes asociadas al tratamiento con opioides y, por tanto, no serían indicativos de un trastorno adictivo (Hasin et al., 2013).

Dependencia frente a Trastorno por Consumo de Opioides

La aplicación de todos los cambios introducidos en la quinta edición del DSM ha suscitado un amplio debate sobre su conveniencia, que ha tenido un carácter más clínico que empírico (Ballantyne et al., 2019, 2020; Campbell et al., 2016; Cohen & Murnion, 2020). La mayoría de los estudios se han centrado en analizar la fiabilidad del DSM-5 y de sus categorías de gravedad frente al DSM-IV, obteniéndose un grado de acuerdo de sustancial a excelente (κ de Cohen [κ] = 0,67–0,98; Coeficiente de Correlación Intraclass = 0,86–0,87; Denis et al., 2015; Hasin et al., 2020; Livne et al., 2021; Peer et al., 2013). Los estudios en población con dolor crónico en tratamiento con opioides prescritos son limitados, aunque apuntan a un grado de acuerdo menor (Boscarino et al., 2015; Degenhardt et al., 2015). En este sentido, se ha encontrado una fiabilidad de baja a moderada cuando se considera el TCO a partir del nivel *leve* de gravedad (κ = 0,38–0,52), mientras que sustancial con el nivel de *moderado a grave* (κ = 0,69–0,70; Degenhardt et al., 2015). No obstante, se ha sugerido que la inclusión del nivel *leve* podría ser beneficiosa a la hora de implementar intervenciones preventivas y terapéuticas breves que disminuyan la probabilidad de desarrollar un trastorno de mayor gravedad (Livne et al., 2021). Además, estos resultados de fiabilidad han sido consistentes tanto con y sin las restricciones en los criterios de tolerancia y síntomas de abstinencia (Degenhardt et al., 2015), lo que denota la necesidad de un análisis más exhaustivo de su papel en el TCO también en pacientes que consumen opioides bajo prescripción y supervisión médica.

Otros estudios se han focalizado en la validez y fiabilidad de criterios diagnósticos específicos, entre los cuales el craving ha sido el principal objeto de análisis empírico (Hasin et al., 2020; Kervran et al., 2020; Peer et al., 2013; Shmulewitz et al., 2023). Por el contrario, falta investigación que ahonde en la contribución de estos criterios específicos al diagnóstico del TCO, particularmente aquellos que han experimentado cambios, como el craving, la tolerancia y los síntomas de abstinencia, y en la población con dolor crónico (Strigo et al., 2022).

Criterios diagnósticos

Las investigaciones que han examinado las propiedades psicométricas de los criterios diagnósticos de craving, tolerancia y síntomas de abstinencia del DSM-5 en la evaluación del TCO, así como su asociación con variables de consumo de opioides y relacionadas con el dolor crónico, han obtenido los siguientes resultados:

a) Craving. Tal y como se ha mencionado, el craving se posiciona como un criterio central en el diagnóstico de los diferentes trastornos por consumo de sustancias del DSM-5, incluido el TCO (Gauld et al., 2023). Este criterio ha demostrado su validez concurrente y predictiva (p. ej., con el número de días de consumo y otros instrumentos de medida del craving y del consumo problemático) y una fiabilidad sustancial ($\kappa = 0,69-0,73$), así como también ha mostrado una carga factorial ($\lambda = 0,84$) y discriminación ($a = 3,03$) altas y dificultad baja ($b = -1,24$) en análisis psicométricos. Además, se ha identificado que entre el 9,9% y el 29,0% de las personas con diagnóstico de TCO cumplen el criterio de craving del DSM-5, una cifra que alcanza el 86,3% entre aquellos que reciben tratamiento ambulatorio (Hasin et al., 2020; Kervran et al., 2020; Peer et al., 2013; Shmulewitz et al., 2023).

Investigaciones previas han señalado que niveles más altos de craving se relacionan con el consumo posterior de opioides, las recaídas y con una mayor gravedad del trastorno en personas que reciben tratamiento por adicción a opioides (Ellis et al., 2022; McHugh et al., 2014; Northrup et al., 2015; Preston et al., 2018; Shmulewitz et al., 2023; Ware et al., 2022). El craving también se ha asociado con un mayor riesgo de uso problemático de opioides prescritos (Esteve et al., 2024; Garland & Howard, 2014; Martel et al., 2014; Toor et al., 2022) y con el diagnóstico de TCO (Coloma-Carmona et al., 2018; Garland, Froeliger, Passik, et al., 2013) en pacientes con dolor crónico. En esta población, el craving no sólo se manifiesta como el deseo intenso o ansia de consumir opioides, sino también como el ansia de tomar más medicación de la prescrita y los pensamientos recurrentes sobre la próxima dosis (Wasan et al., 2012).

Además, los pacientes con dolor crónico no experimentan craving simplemente por la intensidad elevada del dolor o sus fluctuaciones diarias, ya que se ha observado una asociación débil entre estas variables (Martel et al., 2016; Wasan et al., 2012). Esto sugiere que el craving está influenciado a su vez por otras características del paciente. Se

ha encontrado que las fluctuaciones diarias del estado de ánimo, el afecto negativo y los antecedentes de otros trastornos por consumo de sustancias predicen niveles más altos de craving. Del mismo modo, las elevaciones diarias de los síntomas de abstinencia de opioides también predicen una mayor intensidad del craving, tanto de forma directa como de forma indirecta a través de la catastrofización del dolor (*i. e.*, la tendencia a rumiar, magnificar y sentir desesperanza frente al dolor) y del afecto negativo (Bruneau et al., 2021; Martel et al., 2014, 2016; van Rijswijk et al., 2019).

b) Tolerancia. La tolerancia es un criterio básico que se define como la necesidad de consumir una dosis considerablemente mayor del opioide para conseguir el efecto deseado y también como la disminución notable de su efecto con el consumo continuado de la dosis habitual. El grado en el que se desarrolla la tolerancia presenta una gran variabilidad de unas personas a otras, aunque ésta no debe confundirse con las diferencias individuales en la sensibilidad inicial a los efectos del opioide (APA, 2013, 2022). A nivel psicométrico, el criterio de tolerancia ha mostrado una fiabilidad sustancial en la evaluación del TCO ($\kappa = 0,65-0,69$), una carga factorial moderada con el diagnóstico unidimensional del DSM-5 ($\lambda = 0,61$), una buena discriminación ($a = 1,41$) y una dificultad baja ($b = -1,61$). Las tasas de prevalencia del criterio de tolerancia oscilan entre el 9,7% y el 25,5% en personas con TCO, ascendiendo al 84,7% en pacientes que se encuentran en tratamiento por este trastorno (Hasin et al., 2020; Kervran et al., 2020).

La influencia específica de la tolerancia en el TCO no se ha explorado en gran medida y los estudios al respecto son muy limitados. Sin embargo, análisis previos de clases latentes con los criterios diagnósticos de este trastorno en muestras con y sin consumo problemático de opioides prescritos han identificado un subgrupo de individuos que principalmente presentan tolerancia y cuya gravedad del TCO es, en su mayoría, leve (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024). Asimismo, se ha observado que la tolerancia es más pronunciada en pacientes con dolor crónico que reciben tratamiento con opioides a largo plazo y que muestran un riesgo alto de consumo problemático de estos fármacos, en comparación con aquellos que presentan un riesgo bajo (Carpenter et al., 2019). Unos hallazgos que subrayan la importancia de ahondar en la influencia de la tolerancia en el desarrollo y la progresión del TCO, incluso en la población con dolor crónico que consume opioides prescritos como tratamiento.

c) Síntomas de abstinencia. El síndrome de abstinencia de opioides es un criterio fundamental que se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas tanto físicos como psicológicos que incluyen estado de ánimo disfórico, náuseas, vómitos, dolores musculares, lagrimeo, rinorrea, dilatación de las pupilas, piloerección, sudoración, diarrea, bostezos, fiebre o insomnio, entre otros (APA, 2013, 2022). Estos síntomas aparecen en un plazo variable de minutos a días tras la interrupción del consumo, la reducción de la dosis habitual o incluso entre las tomas del opioide. Una aparición que se produce por la disminución de las concentraciones sanguíneas o tisulares del opioide cuando se ha mantenido un consumo intenso y prolongado en el tiempo (APA, 2013, 2022; Kosten & Baxter, 2019). La gravedad de los síntomas de abstinencia depende a su vez de la dosis, la potencia y la vida media del opioide, de la duración y la frecuencia de consumo, así como de las características específicas de cada individuo (Kosten & Baxter, 2019; Pergolizzi et al., 2020).

Este criterio del DSM-5 no sólo incluye los síntomas de abstinencia en sí mismos, sino también el consumo del opioide (o de alguna sustancia similar) con el fin de aliviar o evitar la aparición de dichos síntomas (APA, 2013, 2022). El criterio de síntomas de abstinencia, de forma similar al craving, también ha demostrado ser central y, por tanto, tener una gran influencia en el resto de los criterios diagnósticos, especialmente en el TCO (Gauld et al., 2023). Por otro lado, los estudios psicométricos señalan una fiabilidad sustancial ($\kappa = 0,66-0,73$), una carga factorial ($\lambda = 0,81$) y una discriminación ($\alpha = 2,96$) altas, así como una dificultad baja ($b = -1,46$) de este criterio. El porcentaje de personas que presentan TCO y cumplen el criterio de síntomas de abstinencia varía del 10,4% al 25,5%, mientras que se eleva al 90,1% entre quienes están bajo tratamiento (Hasin et al., 2020; Kervran et al., 2020).

Los síntomas de abstinencia parecen jugar un papel crucial en el consumo prolongado y continuado de opioides, así como en el desarrollo y la cronificación de la adicción (Ballantyne et al., 2019). Se ha señalado que estos síntomas son un factor determinante en el consumo problemático persistente de opioides, por encima de otros factores como la búsqueda de euforia o el afrontamiento de circunstancias difíciles (Cicero & Ellis, 2017). Además, representan uno de los principales obstáculos para abandonar el consumo y contribuyen a que éste se reinicie tanto en pacientes en tratamiento por TCO como en aquellos con dolor crónico (Rieb et al., 2016). Asimismo,

evitar los síntomas de abstinencia se sitúa como la razón fundamental para mantener el consumo de opioides en pacientes con dolor crónico, independientemente del alivio del dolor (Weiss et al., 2014; Weiss & Rao, 2017).

A pesar de que las últimas ediciones del DSM (APA, 2013, 2022) consideran que los síntomas de abstinencia son una adaptación fisiológica común asociada al tratamiento prescrito con opioides, se ha encontrado que una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia se asocia de forma fuerte y significativa con el TCO en población con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con estos fármacos, incluso después de controlar variables como la edad, la intensidad del dolor y el consumo de psicofármacos u otras sustancias, como ansiolíticos, antidepresivos o tabaco (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019). Estudios previos en esta población han destacado que los pacientes que experimentan síntomas de abstinencia más graves durante el tratamiento del TCO muestran, a su vez, mayores niveles de síntomas de ansiedad y depresión, así como una mayor intensidad e interferencia del dolor en el funcionamiento diario (Wilson et al., 2018). Del mismo modo, los síntomas de abstinencia de opioides también se han relacionado con el consumo de otras sustancias y trastornos asociados (p. ej., benzodiazepinas, tabaco o cannabis) en población con y sin dolor crónico (Bergeria et al., 2020; Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019; Mannelli et al., 2013; Stein et al., 2016).

1.2.2. Epidemiología de la adicción a opioides

Según la última actualización del estudio Global Burden of Disease (Ferrari et al., 2024), la prevalencia estandarizada por edad de la adicción a opioides se estima en 198,5 personas por cada 100.000 habitantes, lo que representa un incremento del 24,8% en la última década. Asimismo, se ha observado un aumento en la incidencia, con 24,5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y una tasa de cambio del 10,4%. En términos de carga de enfermedad, entre las distintas enfermedades, lesiones y trastornos que analiza este estudio, la adicción a opioides representa globalmente un 0,7% del total de años vividos con discapacidad y un 0,2% del total de años de vida perdidos por mortalidad prematura (Ferrari et al., 2024).

Unos datos que concuerdan con el hecho de que las personas con adicción a opioides presenten un alto riesgo de mortalidad tanto por causas directas, como la sobredosis, e indirectas, entre las que se incluyen el consumo concomitante de otras sustancias, el suicidio y las enfermedades infecciosas (p. ej., hepatitis C o VIH), cardiovasculares y respiratorias (Bahji et al., 2020; Fonseca-Pedrero & Al-Halabí, 2024; Hser et al., 2017; Kelty & Hulse, 2018; Tweed et al., 2022). Por otro lado, la adicción a opioides también supone una carga económica sustancial tanto a nivel sanitario como social. Esta carga deriva de la disminución de la calidad de vida de esta población, el aumento en el uso de los servicios sanitarios (p. ej., ingresos hospitalarios y visitas a urgencias) y los gastos asociados, los costes del sistema judicial, la pérdida de productividad laboral y la mortalidad prematura (Florence et al., 2021; Kelty & Hulse, 2018; Murphy, 2020).

Respecto a la población con dolor crónico, las tasas de prevalencia de adicción a opioides se sitúan entre el 4,1% y el 63,3% (Boscarino et al., 2015; Campbell et al., 2020; Coloma-Carmona et al., 2018; Degenhardt et al., 2015; Hasin et al., 2022; López-Arteaga et al., 2023; Moyo et al., 2023; Orhurhu et al., 2019; Vowles et al., 2015). Esta amplia variabilidad se debe a las diferencias en el diseño de los estudios, que varían según el objetivo principal, el método de evaluación de la adicción a opioides (p. ej., el uso de distintos sistemas de clasificación diagnóstica como el DSM-IV, DMS-5, CIE-10 o CIE-11) o las características de la muestra, incluyendo aspectos como el tiempo mínimo en tratamiento con opioides (p. ej., desde los 30 a los 90 días), la procedencia de los participantes (p. ej., unidades de dolor, atención primaria y registros electrónicos de sistemas sanitarios y comunitarios) y el tamaño de la muestra (Voon et al., 2017; Vowles et al., 2015). No obstante, la prevalencia de la adicción a opioides es alta en la población con dolor crónico. Por lo tanto, es fundamental abordar esta problemática, especialmente considerando que la coexistencia de ambas condiciones deteriora la calidad de vida, agrava los síntomas y complica el tratamiento (Archambault et al., 2024; Dennis et al., 2015).

1.2.3. Factores de riesgo de la adicción a opioides

Diversos factores de riesgo se han identificado como determinantes clave en el desarrollo de la adicción a opioides, tanto en la población general como en la población con dolor crónico. Entre los factores sociodemográficos, destacan tener una menor edad, ser hombre, no estar casado, tener un menor nivel educativo, estar en situación de desempleo y residir en zonas con deprivación comunitaria debido a la falta de recursos, servicios y oportunidades (Campbell et al., 2020; Cochran et al., 2014; Katz et al., 2013; Kendler et al., 2023; Stalter et al., 2023). Del mismo modo, la adicción a opioides también se ha relacionado con la conducta criminal y con la exposición a eventos traumáticos, principalmente durante la infancia, como el haber sufrido abuso físico, psicológico y/o sexual, el abandono, el divorcio o el fallecimiento de los progenitores, o el haber sido testigo de violencia (Boscarino et al., 2015; Kendler et al., 2023; López-Arteaga et al., 2023; Santo Jr et al., 2022).

En cuanto a los factores de riesgo clínicos, se ha encontrado que un mayor uso de los servicios sanitarios, el consumo de un mayor número de medicaciones concomitantes (p. ej., ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos o anticonvulsivos) y el presentar otras condiciones médicas (p. ej., artritis, hipertensión, arterosclerosis o enfermedades cardiovasculares, hepáticas y gastrointestinales) predicen el desarrollo de la adicción tras el inicio en el consumo de opioides (Cochran et al., 2014; Katz et al., 2013; Klimas et al., 2019). Además, aunque estudios transversales previos han relacionado una mayor intensidad e interferencia del dolor con la adicción a opioides en pacientes con dolor crónico (Boscarino et al., 2015; Coloma-Carmona et al., 2018; López-Arteaga et al., 2023), la catastrofización del dolor parece tener un peso importante en el desarrollo de este trastorno a largo plazo (Campbell et al., 2020). Por otro lado, ciertas características del tratamiento con opioides también se han asociado con el desarrollo de la adicción, especialmente el consumo de dosis más altas y de opioides de liberación prolongada (p. ej., el fentanilo) y una mayor duración del tratamiento con estos fármacos (Campbell et al., 2020; Cochran et al., 2014; Klimas et al., 2019; Papadomanolakis-Pakis et al., 2021; Stalter et al., 2023).

Por último, cabe mencionar que presentar un diagnóstico previo de otros problemas psicológicos se posiciona como un factor de riesgo determinante y, en particular, los

trastornos por consumo de sustancias (incluyendo alcohol, benzodiazepinas, tabaco, cannabis, cocaína o metanfetaminas), la depresión, la ansiedad y los trastornos de personalidad, psicóticos y de síntomas somáticos (Campbell et al., 2020; Cochran et al., 2014; Katz et al., 2013; Kendler et al., 2023; Klimas et al., 2019; Stalter et al., 2023).

1.2.4. Modelos teóricos de la adicción a opioides

La etiopatogenia de la adicción a opioides es compleja y, de acuerdo con la evidencia empírica disponible, existe una amplia variedad de factores que parecen estar implicados. Este escenario ha impulsado la formulación de distintos modelos teóricos que tratan de esclarecer los mecanismos y procesos subyacentes. Entre ellos, cobra especial relevancia el *modelo biopsicosocial* (Engel, 1977) al proporcionar un enfoque integrador que enfatiza en la importancia equitativa de los factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales. Este modelo subraya que el desarrollo, la progresión y la cronificación de las adicciones se explicarían por la interacción de todos estos factores (Skewes & Gonzalez, 2013).

La naturaleza multidimensional que defiende el modelo biopsicosocial se evidencia, a su vez, en los distintos factores de riesgo de la adicción a opioides anteriormente descritos. No obstante, en la mayoría de la investigación en la que se fundamentan los modelos teóricos predomina la perspectiva neurobiológica. En este contexto, destacan la *teoría del proceso oponente* (Solomon & Corbit, 1974) y los modelos que se derivan de ésta, el modelo de *alostasis* (Koob & Le Moal, 1997) y el modelo de las *tres etapas del ciclo de adicción* (Koob & Volkow, 2010). La teoría del proceso oponente postula que el consumo de opioides inicialmente produce un efecto placentero, como euforia o alivio del dolor, al que le sigue un proceso oponente para contrarrestarlo y restaurar la homeostasis (Solomon & Corbit, 1974). Sin embargo, con el consumo repetido y prolongado de opioides, se producen adaptaciones neuronales en los sistemas nociceptivo y de recompensa para mantener la homeostasis, dando lugar a un nuevo estado de equilibrio conocido como alostasis. La alostasis se caracteriza por un debilitamiento del efecto placentero inicial y una intensificación y prolongación del proceso oponente. Como resultado, se produce un estado de hiperalgesia e hiperkatefeia

(i. e., síntomas emocionales negativos como disforia, ansiedad e irritabilidad) durante la abstinencia que conduce, por refuerzo negativo, al mantenimiento del consumo y a las conductas de búsqueda y consumo problemático de opioides (Koob, 2020; Koob & Volkow, 2016; Shurman et al., 2010).

De forma similar, el modelo de las tres etapas del ciclo de adicción conceptualiza la adicción a opioides como el progreso a través del ciclo de *atracción/intoxicación*, *abstinencia/afecto negativo* y *preocupación/anticipación* (i. e., craving). Estas etapas se retroalimentan e intensifican, principalmente por refuerzo negativo, con el consumo prolongado de opioides y producen asimismo adaptaciones neuronales (Koob, 2020; Koob & Volkow, 2010, 2016). Además, en la población con dolor crónico que recibe tratamiento a largo plazo con fármacos opioides, se ha hipotetizado que la principal vía de entrada para la progresión a la adicción es el estado alostático que se produce durante la etapa de abstinencia/afecto negativo. Se ha sugerido que este estado provoca a su vez una experiencia clínica de tolerancia que va más allá de la desensibilización de los receptores opioides, lo que también podría contribuir al desarrollo de la adicción (Ballantyne et al., 2019; Ballantyne & Koob, 2021; Manhapra, 2022).

Estos modelos reflejan que la adicción a opioides podría explicarse, en parte, por el refuerzo negativo, ya que el consumo se mantendría para evitar o aliviar el estado desagradable que se produce durante la abstinencia. En esta misma línea, otra teoría explicativa especialmente relevante es la hipótesis de la *automedicación* (Khantzian, 1985, 1997), que plantea que el consumo y abuso de opioides surge como una forma de aliviar los estados emocionales negativos y dolorosos. Esto concuerda con el mayor riesgo de desarrollar adicción a opioides que presentan los pacientes con dolor crónico con un mayor afecto negativo y comorbilidad psiquiátrica, como ansiedad y depresión (van Rijswijk et al., 2019). Se ha sugerido que estos pacientes, además de tener dificultades en la regulación emocional, disponen de un repertorio limitado de estrategias de afrontamiento adaptativas, lo que les lleva a realizar un consumo problemático de estos fármacos para manejar tanto los estados emocionales negativos como el dolor (Lutz et al., 2018; Martel et al., 2018; Passik & Lowery, 2011).

Otro modelo de referencia es la *teoría de la patología del refuerzo* (Bickel et al., 2011, 2014, 2019), que se fundamenta en los principios de la *economía conductual* (Hursh, 1980, 1984; Thaler, 1980). La economía conductual integra conceptos de la

psicología y la economía para analizar las condiciones que afectan al comportamiento y a la toma de decisiones. Estas condiciones incluyen la demanda, referida a la cantidad de un producto que se compra a un precio determinado; el precio unitario, que engloba la relación coste-beneficio, tanto a nivel económico como de esfuerzo o tiempo invertido; y el coste de oportunidad, que representa la pérdida de reforzadores alternativos (Bickel et al., 2011, 2014).

La teoría de la patología del refuerzo establece que la adicción a opioides está determinada, en cierta medida, por el valor excesivo que los opioides adquieren como reforzadores inmediatos, un fenómeno vinculado al descuento excesivo de los reforzadores futuros, es decir, la disminución de su valor debido a la demora en el tiempo. Este descuento por demora hace que, con el consumo prolongado de opioides, se muestre una preferencia creciente por los reforzadores breves, intensos e inmediatos, mientras que las consecuencias negativas a largo plazo y los reforzadores menos intensos, pero sostenidos en el tiempo, pierdan valor e influencia en las decisiones y comportamientos presentes (Bickel et al., 2014; Bickel & Athamneh, 2020; González-Roz et al., 2020). En este sentido, los pacientes con dolor crónico recurrirían al consumo problemático de opioides para obtener un alivio instantáneo del dolor, del estado de ánimo negativo o de los síntomas de abstinencia, sin valorar las consecuencias negativas a largo plazo, como la adicción, la hiperalgesia inducida por opioides o el deterioro de la calidad de vida. Asimismo, considerarían en menor medida las recompensas futuras, incluyendo el control del dolor a través de estrategias más efectivas y con menores efectos adversos a largo plazo, como los fármacos no opioides coadyuvantes o las intervenciones psicológicas (Elman & Borsook, 2016; Tompkins et al., 2016).

Todos estos modelos proponen distintos procesos neurobiológicos, cognitivos, emocionales, motivacionales y conductuales que parecen contribuir al desarrollo y curso de la adicción a opioides. Sin embargo, estos modelos no son suficientes para explicar la etiopatogenia, la complejidad y la comorbilidad de los trastornos adictivos, por lo que se requiere un análisis más profundo que explore otros mecanismos y procesos que puedan ser, al mismo tiempo, comunes a otros problemas psicológicos. Un hecho que ha fomentado nuevos enfoques de investigación, como el de los factores transdiagnósticos, que ayuden a aumentar su comprensión, así como a mejorar los tratamientos (Ray et al., 2023; Yücel et al., 2019).

1.2.5. Tratamiento de la adicción a opioides

El tratamiento de la adicción a opioides abarca tanto el tratamiento farmacológico como su combinación con intervenciones psicológicas. Sin embargo, la investigación se ha centrado principalmente en los tratamientos farmacológicos, aplicados en su mayoría en el contexto de la adicción a la heroína. En consecuencia, los ensayos clínicos son limitados en el caso de la adicción a fármacos opioides y, particularmente, en la población con dolor crónico que recibe tratamiento con estos fármacos (Blanco & Volkow, 2019; Nielsen et al., 2022).

1.2.5.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de elección para la adicción a fármacos opioides es la terapia de mantenimiento con agonistas opiáceos, que consiste en la administración de opioides de acción prolongada para reducir los síntomas de abstinencia y el craving, prevenir el uso no prescrito o ilícito de opioides y reducir el riesgo de sobredosis. Entre los fármacos utilizados se encuentran la metadona, un agonista total de los receptores de opioides μ , y la buprenorfina, un agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores κ . La combinación de buprenorfina con naloxona, un antagonista de los receptores μ , es otra alternativa terapéutica que también ayuda a minimizar el potencial de uso problemático del tratamiento (American Society of Addiction Medicine [ASAM], 2020; Blanco & Volkow, 2019; Bruneau et al., 2018; Dowell et al., 2022).

En cuanto a la eficacia de la terapia de mantenimiento, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados controlados no han mostrado diferencias significativas entre la metadona y la buprenorfina en relación con la prevalencia del consumo ilícito de opioides, según las medidas objetivas (p. ej., resultado positivo en un test de orina). Además, aunque se ha encontrado una prevalencia menor de consumo ilícito autoinformado en los pacientes tratados con metadona, esta diferencia no se ha mantenido respecto al número de días de consumo. Del mismo modo, tampoco se han observado diferencias en las tasas de retención, efectos secundarios, conductas de riesgo, eventos adversos ni en el funcionamiento físico y psicológico (Nielsen et al., 2022). Estos resultados han sido similares en la población con dolor crónico y adicción a opioides, en la que, además de observarse una reducción significativa del número de días de consumo de opioides y de

la intensidad del craving, se ha encontrado una disminución de la intensidad del dolor y un aumento de la funcionalidad con ambos tratamientos, pero sin diferencias sustanciales entre ellos (Neumann et al., 2013, 2020).

No obstante, la buprenorfina se recomienda como tratamiento de primera elección debido a su perfil de seguridad superior y a una dosificación más flexible que la metadona (Bruneau et al., 2018). Por otro lado, la terapia de mantenimiento con buprenorfina ha mostrado una menor prevalencia del consumo ilícito de opioides, mayores tasas de retención y menores eventos adversos que el tratamiento con naltrexona (un antagonista de los receptores μ y κ) y el tratamiento de desintoxicación con buprenorfina (Nielsen et al., 2022). Sin embargo, cabe señalar que la calidad de la evidencia que respalda estos resultados varía de muy baja a moderada. Esto se debe a la limitada cantidad de ensayos clínicos que se centran en la adicción a fármacos opioides y no a la heroína, al reducido tamaño de las muestras y a las altas tasas de abandono, que, por ejemplo, alcanzan cifras cercanas al 48% en los ensayos con pacientes con dolor crónico (Neumann et al., 2013, 2020; Nielsen et al., 2022).

1.2.5.2. Tratamiento farmacológico en combinación con intervención psicológica

Las guías clínicas también enfatizan la importancia de evaluar las necesidades psicosociales de los pacientes con adicción a opioides y de incorporar un tratamiento psicosocial en combinación con el farmacológico en base a ello (ASAM, 2020; Bruneau et al., 2018; Dowell et al., 2022). Sin embargo, la evidencia disponible sobre estas intervenciones es todavía limitada. Un ensayo clínico multicéntrico previo comparó la eficacia del tratamiento de desintoxicación con buprenorfina para la adicción a opioides prescritos, administrado solo o en combinación con una intervención de counseling que incluía la prevención de recaídas. Los resultados no arrojaron diferencias significativas entre ambas condiciones, tanto en la muestra total como en el subgrupo de pacientes con dolor crónico, siendo las tasas de éxito en la abstinencia inferiores al 10% después del tratamiento y en el seguimiento a los 42 meses (Potter et al., 2015; Weiss et al., 2011, 2015; Weiss & Rao, 2017).

En contraste, los ensayos clínicos realizados específicamente en población con dolor crónico han mostrado resultados más prometedores. Por un lado, en los pacientes

en terapia de mantenimiento con metadona, la terapia cognitivo-conductual ha logrado mayores tasas de abstinencia de uso no prescrito de opioides a las 12 semanas en comparación con una condición de control activo basada en counseling. Además, se ha observado una reducción de la intensidad y la interferencia del dolor, aunque sin diferencias entre los grupos de tratamiento (Barry et al., 2019). De manera similar, otro ensayo clínico realizado con pacientes en terapia de mantenimiento con metadona que, en este caso, incluía una intervención basada en el tratamiento cognitivo conductual de tercera generación combinada con entrenamiento en mindfulness, ha reportado una disminución significativa en el número de días de consumo ilícito de opioides y otras sustancias, en el craving, en el dolor y en los síntomas de ansiedad y depresión, así como una mejora en el bienestar y el funcionamiento social a las 16 semanas (Cooperman et al., 2021; Garland et al., 2019). Unos efectos que también parecen mantenerse en las intervenciones que incorporan componentes digitales, como las sesiones de tratamiento online o programas autodirigidos online para el manejo del dolor (Cooperman et al., 2024; Wilson et al., 2018).

Por otro lado, en el marco de la prevención indicada, se ha encontrado que, en pacientes que aún no han desarrollado adicción pero que realizan un consumo problemático de opioides prescritos, la aplicación de este tipo de terapia, que combina técnicas cognitivo-conductuales y mindfulness, reduce el riesgo de consumo problemático, el craving, la dosis prescrita, el dolor y el malestar emocional, incluso en el seguimiento a las 36 semanas (Garland et al., 2014, 2022).

Estos hallazgos indican que la intervención psicológica, en combinación con la terapia farmacológica, parece ser eficaz en el tratamiento de la adicción a opioides. Además, la terapia psicológica por sí sola podría ser beneficiosa ante la aparición de conductas de consumo problemático en la población con dolor crónico. A pesar de ello, se requieren estudios adicionales con muestras más amplias que confirmen estos hallazgos. Asimismo, las intervenciones que incorporan componentes más específicos parecen obtener mejores resultados (p. ej., Cooperman et al., 2021; Garland et al., 2019, 2022), lo que señala a su vez la importancia de identificar los determinantes y mecanismos subyacentes al desarrollo de la adicción para diseñar tratamientos con objetivos más precisos.

1.3. Factores transdiagnósticos

El enfoque de investigación basado en los factores transdiagnósticos emerge como una alternativa ante la categorización tradicional de los trastornos mentales, que se conceptualizan dentro de categorías diagnósticas basadas en la presentación de un número y tipo determinado de síntomas que provocan malestar o un deterioro clínicamente significativo. Este enfoque tradicional se desarrolló con el objetivo de maximizar y garantizar la fiabilidad de los diagnósticos en diversos contextos. No obstante, se ha cuestionado la validez de estas categorías diagnósticas para reflejar la complejidad de los trastornos mentales, evidenciándose ciertas limitaciones en los sistemas de clasificación diagnóstica, como el DSM o la CIE (Cuthbert, 2014, 2022; Insel et al., 2010; Kozak & Cuthbert, 2016; National Institute of Mental Health [NIMH], 2024; Vilar et al., 2019):

1. Una de las principales críticas ha sido la naturaleza mayoritariamente descriptiva de estos sistemas. En ellos, los trastornos mentales se definen a partir de la agrupación de manifestaciones sintomáticas similares mediante el consenso de profesionales expertos, sin profundizar en los mecanismos subyacentes a dichos síntomas.
2. Otra de las limitaciones radica en la arbitrariedad asociada al uso de recuentos de síntomas para realizar un diagnóstico, ya que los pacientes que no alcanzan el punto de corte establecido pueden mostrar similitudes significativas con aquellos que sí lo hacen.
3. También se han señalado problemas de heterogeneidad en los diagnósticos, ejemplificados en aquellos casos en los que, a pesar de compartir un mismo diagnóstico, se presentan características diferentes y pocos o ningún síntoma en común.
4. Esta heterogeneidad se ha visto potenciada a su vez por la alta comorbilidad, dado que es frecuente que los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno en particular también cumplan los criterios de otros trastornos diferentes.

5. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que los criterios que delimitan las categorías diagnósticas presentan una escasa capacidad predictiva de la respuesta al tratamiento.

Todos estos problemas han subrayado la importancia de adoptar un nuevo enfoque de investigación que no se limite a los sistemas de clasificación diagnóstica y que ayude a identificar los mecanismos comunes que subyacen al desarrollo y la cronificación de los síntomas clínicos de los distintos trastornos mentales, conocidos como factores transdiagnósticos (Cuthbert, 2022; Kozak & Cuthbert, 2016; NIMH, 2024).

1.3.1. Estrategia de investigación *Research Domain Criteria*

El *National Institute of Mental Health* de Estados Unidos impulsó en 2009 la estrategia de investigación *Research Domain Criteria* (RDoC) para hacer frente a los problemas derivados de los sistemas de clasificación diagnóstica (NIMH, 2024). La estrategia RDoC propone una matriz de distintos *dominios* de funcionamiento neuroconductual que incluyen mecanismos transdiagnósticos internos implicados en los trastornos mentales. Estos mecanismos transdiagnósticos, denominados *constructos*, operan en un continuo que va desde un funcionamiento típico hasta la disfunción, esta última relacionada con el desarrollo y expresión de los síntomas clínicos de dichos trastornos. Además, la matriz RDoC abarca diferentes métodos para medir los constructos, las *unidades de análisis*, que incluyen evaluaciones a nivel de genes, moléculas, células, circuitos del Sistema Nervioso Central, fisiología, comportamiento, autoinforme y paradigmas (Cuthbert, 2022; NIMH, 2024; Sanislow et al., 2019; Vilar et al., 2019).

El National Institute of Mental Health (2024) establece seis dominios dentro de la matriz RDoC, tal y como se observa en la Tabla 1, que reflejan los sistemas principales de cognición, emoción, motivación y comportamiento social en base a la literatura científica y los conocimientos actuales:

Tabla 1. Componentes de la matriz RDoC del National Institute of Mental Health (2024).

Dominios	Constructos	Unidades de análisis
Sistemas de Valencia Negativa	- Amenaza aguda (miedo) - Amenaza sostenida - Amenaza potencial (ansiedad) - Pérdida - Frustración	Genes Moléculas Células Circuitos Fisiología Comportamiento Autoinforme Paradigmas
Sistemas de Valencia Positiva	- Respuesta a la recompensa - Aprendizaje de la recompensa - Valoración de la recompensa	
Sistemas Cognitivos	- Atención - Percepción - Lenguaje - Memoria declarativa - Memoria de trabajo - Control cognitivo	
Sistemas de Arousal-Regulación	- Arousal - Ritmos circadianos - Sueño-vigilia	
Sistemas para Procesos Sociales	- Afiliación y apego - Comunicación social - Percepción y comprensión de uno mismo - Percepción y comprensión de los demás	
Sistemas Sensoriomotores	- Acciones motoras - Agencia y propiedad de las acciones volitivas - Hábito sensoriomotor - Patrones motores innatos	

1. ***Sistemas de Valencia Negativa.*** Son los sistemas responsables de dar respuestas de protección ante estímulos, situaciones y contextos aversivos, incluyendo constructos como la amenaza aguda (miedo), sostenida y potencial (ansiedad), la pérdida y la frustración por falta de refuerzo. La sensibilidad a la ansiedad, la intolerancia a la incertidumbre o los comportamientos de indefensión son algunos ejemplos de disfunción en estos sistemas.
2. ***Sistemas de Valencia Positiva.*** Se encargan, por el contrario, de las respuestas de aproximación hacia estímulos, situaciones y contextos motivacionales positivos. Estos sistemas engloban la propia respuesta a la recompensa, con sus componentes de anticipación, respuesta inicial y saciación ante la recepción repetida; el aprendizaje de la recompensa, reflejado tanto en los procesos de aprendizaje probabilístico y por refuerzo, como en los errores de predicción de recompensa y la adquisición de hábitos; y la valoración de la recompensa, que implica el cómputo del valor de un reforzador en función de su magnitud, valencia, predictibilidad, retraso en la recepción y costes percibidos del esfuerzo necesario para obtenerlo. Ejemplos de sintomatología relacionada con la función alterada en estos sistemas son la anhedonia (*i. e.*, incapacidad para experimentar placer a través de reforzadores naturales) y los comportamientos compulsivos o aberrantes.
3. ***Sistemas Cognitivos.*** Son los sistemas que abarcan los procesos de atención, percepción sensorial, lenguaje, memoria declarativa y memoria de trabajo, así como el control cognitivo, referido a la selección de objetivos, la selección de respuestas adecuadas e inhibición de las inadecuadas y el control del rendimiento. Un funcionamiento alterado en este dominio se puede manifestar en síntomas como los problemas de memoria, las alucinaciones visuales o auditivas, las dificultades para mantener o cambiar el foco de atención o la inflexibilidad cognitiva.
4. ***Sistemas de Arousal-Regulación.*** Son los responsables de generar la activación de los sistemas neuronales en función del contexto y de proporcionar una regulación homeostática, incluyendo los ritmos circadianos, los estados de sueño-vigilia y el arousal evocado por estímulos externos e internos (p. ej., estímulos cognitivos o emocionales). El insomnio, la somnolencia, los estados de hiperactivación o hipoactivación, la reactividad sensorial y las dificultades en la

regulación de la activación emocional son ejemplos de disfunciones en estos sistemas.

5. **Sistemas para Procesos Sociales.** Son aquellos que median las respuestas en entornos interpersonales de diversa índole e incluyen la afiliación, el apego, la comunicación social y la percepción y comprensión de uno mismo y de los demás respecto a estados cognitivos y emocionales, rasgos y habilidades. Algunas manifestaciones clínicas asociadas a este dominio son el retraimiento social, la anhedonia social (*i. e.*, dificultades para experimentar placer en las interacciones y en las recompensas sociales) y las dificultades para interpretar correctamente las señales sociales (p. ej., expresiones faciales).
6. **Sistemas Sensoriomotores.** Son los encargados del control y la ejecución de las conductas motoras y de su perfeccionamiento durante el aprendizaje y desarrollo. Los comportamientos estereotipados, los tics, la apraxia o la inmovilidad catatónica ejemplifican alteraciones en el funcionamiento de estos sistemas (NIMH, 2024; Vilar et al., 2019).

El objetivo de la estrategia RDoC es proporcionar un marco de investigación que, en lugar de centrarse únicamente en síndromes clínicos observados, refleje los avances en genética, neurociencia y ciencias del comportamiento para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales. En definitiva, promueve un nuevo enfoque que permita realizar una detección precoz e implementar estrategias preventivas, así como establecer objetivos terapéuticos más precisos, identificar subgrupos específicos de pacientes para seleccionar tratamientos más efectivos y aumentar la correspondencia entre los resultados de la investigación y las decisiones clínicas (Cuthbert, 2014; Insel et al., 2010; NIMH, 2024; Sanislow et al., 2019).

1.3.2. Adicción a opioides desde una perspectiva transdiagnóstica

La investigación en adicciones precisa de un enfoque transdiagnóstico que ayude a identificar los mecanismos comunes implicados tanto en la vulnerabilidad como en la cronicidad de los trastornos por consumo de sustancias, que a su vez aumentan la susceptibilidad a comorbilidades (Fernández-Artamendi et al., 2024; Rogers, Garey, et al., 2021; Sanislow et al., 2019; Yücel et al., 2019). Asimismo, una mayor comprensión de estos mecanismos contribuiría a aumentar la efectividad de los tratamientos, ya que las intervenciones transdiagnósticas parecen generalizar los efectos del tratamiento entre diferentes trastornos comórbidos (Borgne et al., 2017; Ditre et al., 2019; Rogers, Garey, et al., 2021).

Estudios de revisión y consenso de expertos en el ámbito de las adicciones han propuesto distintos constructos de la matriz RDoC como los principales factores transdiagnósticos subyacentes a los trastornos por consumo de sustancias, destacando el papel clave de los Sistemas de Valencia Positiva, los Sistemas Cognitivos y los Sistemas de Arousal-Regulación (Ray et al., 2023; Yücel et al., 2019). Por un lado, se ha señalado la importancia del procesamiento de recompensas en sus distintos niveles de respuesta, aprendizaje y valoración, y en particular de la anticipación y el error de predicción de la recompensa y la compulsividad dentro de la formación de los hábitos. El control cognitivo, especialmente la selección e inhibición de respuestas y la toma de decisiones basada en preferencias, así como la regulación de la activación en términos de estrés y regulación emocional también se posicionan como constructos fundamentales (Ray et al., 2023; Yücel et al., 2019). A pesar de ello, la evidencia empírica es todavía limitada, incluyendo la relacionada con la adicción a opioides. No obstante, los estudios empíricos previos son congruentes y apuntan a la relevancia de los mecanismos de procesamiento de recompensas, cognitivos y de regulación en el uso problemático de opioides y el TCO (p. ej., Bjork et al., 2022; Garland et al., 2020; Groenewald et al., 2020; Rogers, Garey, et al., 2021; Tolomeo et al., 2018).

Estos mecanismos transdiagnósticos operan de forma transversal y también parecen estar involucrados tanto en la experiencia de dolor como en los factores de riesgo asociados, incluyendo la catastrofización del dolor, la ansiedad o la depresión. Además, se ha sugerido que podrían moderar el efecto que estos factores de riesgo tienen sobre el

dolor. En el contexto de la población con dolor crónico, la disfunción en estos mecanismos parece exacerbar la intensidad, la interferencia y el afecto negativo relacionados con el dolor, el consumo de sustancias y los problemas psicológicos, complicando así el tratamiento y empeorando los resultados clínicos (Borgne et al., 2017; Elman & Borsook, 2016; Rogers, Garey, et al., 2021).

1.3.2.1. Sistemas de Valencia Positiva

Respecto a los Sistemas de Valencia Positiva, las alteraciones en el procesamiento de las recompensas, especialmente en el procesamiento anticipatorio (Balodis & Potenza, 2015; Garfield et al., 2016; Yücel et al., 2019), como la anhedonia, se han asociado con el consumo crónico de opioides y en dosis más altas, con una mayor intensidad del craving y con el TCO (Koob, 2022; Petrie et al., 2022; Stull et al., 2022). Se ha señalado también que la tendencia a mostrar anhedonia es superior en el TCO frente a otros trastornos por consumo de sustancias (Stull et al., 2022). Además, estudios previos han encontrado niveles mayores de anhedonia en muestras de pacientes con adicción a opioides ilícitos y de prescripción (Garfield et al., 2017; Huhn et al., 2016; Lubman et al., 2018), así como en muestras de pacientes con dolor crónico que realizan un consumo problemático de los fármacos opioides, en comparación con aquellos que cumplen la prescripción médica (Garland et al., 2015, 2020).

Por otro lado, se ha sugerido que la anhedonia, a través del refuerzo negativo, contribuye a la búsqueda y al consumo compulsivo de sustancias (Koob, 2022). En este sentido, los pacientes en tratamiento por adicción a opioides con más pensamientos obsesivos y conductas compulsivas han mostrado mayores niveles de craving, tanto por el propio consumo de los opioides prescritos como por el alivio de estados negativos, incluido el dolor (Ashrafioun, 2016). Unos resultados que concuerdan con otros estudios que han asociado la compulsividad y el trastorno obsesivo-compulsivo con el consumo de sustancias y el TCO (Tiyatiye & Akosile, 2024; Tolomeo et al., 2018; Virtanen et al., 2022).

1.3.2.2. Sistemas Cognitivos

Los Sistemas Cognitivos se posicionan como otro de los dominios clave de la estrategia RDoC al relacionarse tanto con la adicción a opioides como con el dolor crónico (Garland, Froeliger, Passik, et al., 2013; Nazarian et al., 2021; Yücel et al., 2019). En particular, se han observado disfunciones en el control cognitivo en personas diagnosticadas con TCO, reflejadas en déficits en el control de la atención, la activación cognitiva, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio y la memoria de trabajo, así como en una mayor impulsividad cognitiva y en dificultades en la planificación, la toma de decisiones y la resolución de problemas (Baldacchino et al., 2012; Bjork et al., 2022; Nazarian et al., 2021; Nikraftar et al., 2021; Saroj et al., 2020; Wang et al., 2022; Ye et al., 2024). Asimismo, se ha señalado que los déficits cognitivos, de forma similar a las alteraciones en el procesamiento de recompensas, contribuyen a un sesgo atencional aumentado hacia los estímulos relacionados con los opioides y a una inhibición de las respuestas inadecuadas disminuida, lo que impulsaría el craving y la búsqueda y el consumo compulsivo de los opioides (Nazarian et al., 2021; Ye et al., 2024).

Sin embargo, los estudios que analizan el control cognitivo en la población con dolor crónico en tratamiento con fármacos opioides son escasos, especialmente en pacientes con TCO, y han mostrado resultados contradictorios y no concluyentes (Nazarian et al., 2021). Mientras algunos indican que el tratamiento con opioides en esta población se asocia con un deterioro de algunos aspectos del control cognitivo (Kurita et al., 2012; Sicras-Mainar et al., 2020), otros sugieren una mejora moderada o la ausencia de cambios significativos (Haythornthwaite et al., 1998; Jamison et al., 2003; Tassain et al., 2003). No obstante, se han encontrado déficits en el control cognitivo específicamente en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides que presentan un uso problemático de estos fármacos (Garland & Howard, 2021).

1.3.2.3. Sistemas de Arousal-Regulación

Dentro de los Sistemas de Arousal-Regulación, el factor transdiagnóstico de regulación emocional ha sido objeto de estudio en mayor medida entre los pacientes con dolor crónico en tratamiento con opioides. Por una parte, diversos estudios han asociado una mayor dificultad para regular las emociones (*i. e.*, la desregulación emocional) con

el consumo problemático de opioides en esta población (Aaron et al., 2020; Garland et al., 2017; Hudak et al., 2021, 2022; Lutz et al., 2018; Nauser et al., 2020; Oberleitner et al., 2019; Rogers, Garey, et al., 2021; Rogers, Orr, et al., 2021). Además, aunque la desregulación emocional correlaciona con una mayor intensidad e interferencia del dolor y con el afecto negativo relacionado con éste, su asociación con el consumo problemático de estos fármacos se mantiene significativa incluso después de controlar estas variables (Aaron et al., 2022; Lutz et al., 2018; Nauser et al., 2020; Rogers, Garey, et al., 2021). La desregulación emocional se posiciona a su vez como un factor mediador entre la sintomatología ansiosa y depresiva y el consumo problemático de opioides en pacientes con dolor crónico (Rogers, Orr, et al., 2021). De acuerdo con ello, las dificultades en la regulación emocional parecen relacionarse con el consumo de sustancias como un mecanismo de afrontamiento de los estados emocionales desagradables y con una capacidad reducida para controlar la conducta en contextos emocionalmente intensos (Bakhshaie et al., 2019; Weiss et al., 2022).

Por otro lado, la desregulación emocional, así como los déficits en el procesamiento cognitivo y de recompensas, también se han vinculado con el sueño, otro constructo central de los Sistemas de Arousal-Regulación (Greenwald et al., 2021; Langstengel & Yaggi, 2022). Las alteraciones de sueño (p. ej., la pobre calidad de sueño, el retraso en su inicio, los problemas para mantenerlo o el insomnio) están implicadas tanto en el TCO como en el dolor crónico (Bjork et al., 2022; Greenwald et al., 2021; Husak & Bair, 2020; Langstengel & Yaggi, 2022; Mukherjee et al., 2021) y, aunque se ha indicado que esta relación podría ser bidireccional, el sueño podría actuar como un factor de vulnerabilidad en el desarrollo del TCO (Groenewald et al., 2020). En esta línea, se ha observado que presentar de forma crónica un sueño insuficiente, no reparador o insomnio en la adolescencia predice de manera significativa el consumo problemático de opioides prescritos en la edad adulta (Groenewald et al., 2020). Asimismo, a pesar de que los estudios en pacientes con dolor crónico son limitados, los resultados encontrados respaldan la asociación entre las alteraciones de sueño y el consumo problemático de opioides y la gravedad del TCO (Boscarino et al., 2015; Hah et al., 2017).



1.4. Justificación de la investigación

Los criterios diagnósticos de la adicción a opioides han experimentado cambios significativos en la quinta edición del DSM. Entre estos cambios, además de la inclusión del criterio de craving, destaca la eliminación de los criterios de tolerancia y síntomas de abstinencia en condiciones en las que los opioides se consumen bajo prescripción y supervisión médica, como ocurre en la población con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con estos fármacos (APA, 2013, 2022; Hasin et al., 2013). Sin embargo, falta evidencia empírica que respalde estos cambios y estudios que analicen el impacto de dichos criterios en el TCO y en su gravedad, lo que es clave para desarrollar y optimizar el diseño de las intervenciones preventivas y del tratamiento (Strigo et al., 2022). Existen, por lo tanto, importantes lagunas de conocimiento que es fundamental que la investigación aborde y examine en mayor profundidad:

1. Faltan estudios que analicen la experiencia de los síntomas de abstinencia en pacientes con dolor crónico, así como las variables relacionadas.

Los síntomas de abstinencia se han identificado como el principal factor que mantiene el consumo de opioides y desencadena las conductas compulsivas de búsqueda y consumo en población con dolor crónico, reemplazando a la motivación inicial de aliviar el dolor (Evans & Cahill, 2016; Patel & Kosten, 2019; Pergolizzi et al., 2020; Weiss et al., 2014; Weiss & Rao, 2017). Además, en un estudio previo se ha encontrado que la mayor gravedad de los síntomas de abstinencia interdosis, aquellos que se experimentan entre las tomas de los opioides, muestra una asociación fuerte con el TCO en pacientes en tratamiento a largo plazo con estos fármacos (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019).

No obstante, se requieren estudios que ahonden en mayor medida en las variables asociadas a estos síntomas y a su gravedad, explorando su relación con las características del tratamiento con opioides y con indicadores de riesgo de adicción, como el craving o las conductas de consumo problemático, con el dolor y también con la interferencia que

éste tiene en la vida diaria de los pacientes, así como con otros problemas psicológicos, incluidos los síntomas de ansiedad y depresión. Este análisis resulta especialmente relevante puesto que la mayoría de los estudios sobre síntomas de abstinencia se han realizado en pacientes que reciben terapia farmacológica de mantenimiento o desintoxicación para la adicción a opioides (Bienek et al., 2019; Dunn et al., 2015; Glasper et al., 2008; Kurita et al., 2018; Wilson et al., 2018).

2. Entre los pacientes con dolor crónico que presentan síntomas de abstinencia, es necesario identificar subgrupos con perfiles de mayor riesgo.

La mayoría de los estudios sobre los síntomas de abstinencia de opioides, como los previamente mencionados, han utilizado el enfoque más generalizado en la investigación: el *enfoque centrado en la variable*. Este enfoque asume que todas las personas dentro de una misma muestra conforman un único grupo homogéneo. Sin embargo, es necesario también adoptar un *enfoque centrado en la persona* que contemple las interacciones entre múltiples variables que puedan influirse mutuamente, permitiendo identificar con mayor precisión subgrupos de pacientes con perfiles de alto riesgo (Howard & Hoffman, 2018).

Este análisis más específico debe considerar, a su vez, variables directamente relacionadas con el dolor crónico, como la intensidad y la interferencia del dolor, y sus factores de riesgo —especialmente problemas psicológicos como la ansiedad o la depresión, dada la alta comorbilidad—, así como factores que aumentan la probabilidad de realizar un consumo problemático de los opioides que esta población recibe como tratamiento, como el craving (De La Rosa et al., 2024; Esteve et al., 2024; Garland & Howard, 2014; Martel et al., 2014; Mills et al., 2019; Toor et al., 2022). Identificar estos subgrupos de alto riesgo podría facilitar la implementación de estrategias específicas de prevención y tratamiento beneficiosas para estos pacientes.

3. Es necesario explorar la existencia de perfiles diferenciados en la experiencia de los síntomas de abstinencia de opioides en la población con dolor crónico.

Los síntomas de abstinencia de opioides, tal y como se ha mencionado a lo largo de la introducción, abarcan un conjunto de distintos signos y síntomas tanto físicos como psicológicos (APA, 2013, 2022). La limitada investigación que existe sobre estos

síntomas se ha focalizado en su análisis de forma global, adoptando un enfoque centrado en la variable y sin profundizar en las posibles diferencias en la experiencia de los distintos tipos de síntomas. A pesar de ello, algunos estudios previos, tanto en personas con y sin dolor crónico, han examinado desde un enfoque centrado en la persona los síntomas de abstinencia de sustancias como la nicotina, el alcohol y el cannabis (Coughlin et al., 2021; Driessen et al., 2005; Xian et al., 2005).

Estos estudios han mostrado, en general, resultados consistentes, identificando ciertos subgrupos diferenciados: personas con probabilidades bajas de experimentar cualquier síntoma de abstinencia, personas con probabilidades altas de experimentar síntomas físicos y psicológicos, y personas con probabilidades altas de experimentar principalmente síntomas de abstinencia psicológicos (p. ej., agitación, inquietud y ansiedad). Unos hallazgos que señalan la importancia de explorar posibles perfiles diferenciados en la experiencia de los síntomas de abstinencia de opioides, incluyendo a la población con dolor crónico en tratamiento con estos fármacos.

Asimismo, es fundamental investigar la asociación de estos perfiles con el consumo problemático de opioides y el TCO, así como con el propio tratamiento con opioides (p. ej., dosis y potencia del fármaco) y otras características de los pacientes, como el dolor, los problemas psicológicos o el consumo de sustancias psicoactivas (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019; Kosten & Baxter, 2019; Pergolizzi et al., 2020; Wilson et al., 2018).

4. Faltan estudios longitudinales que analicen la capacidad predictiva de los síntomas de abstinencia, la tolerancia y el craving en la gravedad del Trastorno por Consumo de Opioides en pacientes con dolor crónico.

Como se ha comentado, los síntomas de abstinencia desempeñan un papel clave en el mantenimiento del consumo de opioides y, a pesar de haber sido eliminados como criterio diagnóstico en el DSM-5 para pacientes con dolor crónico en tratamiento prolongado con opioides, han mostrado una asociación significativa con el TCO en esta población (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019). Sin embargo, la evidencia existente es transversal, lo que resalta la necesidad de llevar a cabo

estudios con diseños longitudinales que examinen la capacidad predictiva de estos síntomas en el TCO y en su gravedad a largo plazo.

Por su parte, estudios transversales previos con muestras de consumidores de opioides han encontrado que la tolerancia se asocia mayormente con el TCO de gravedad leve (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024). No obstante, se requieren estudios longitudinales que analicen el impacto específico de la tolerancia en la gravedad del trastorno en la población con dolor crónico, sobre todo, teniendo en cuenta que ha sido otro de los criterios eliminados sin suficiente evidencia empírica que lo justifique. Por otro lado, también son necesarios estudios que evalúen el potencial predictivo a largo plazo del nuevo criterio de craving en el diagnóstico del TCO del DSM-5, especialmente considerando los resultados de investigaciones previas que indican que el craving predice el posterior consumo problemático de opioides en pacientes con dolor crónico (Garland & Howard, 2014; Martel et al., 2014; Toor et al., 2022).

5. Son necesarios estudios que exploren los factores transdiagnósticos relacionados con la gravedad del Trastorno por Consumo de Opioides a largo plazo en población con dolor crónico.

Dada la alta comorbilidad y los problemas de heterogeneidad asociados a los diagnósticos actuales, es importante incorporar un nuevo enfoque de investigación, como el que promueve la estrategia RDoC, que permita identificar los mecanismos transdiagnósticos que subyacen al TCO y a su gravedad (Cuthbert, 2022; Rogers, Garey, et al., 2021; Yücel et al., 2019). Además, identificar estos mecanismos podría ayudar a desarrollar tratamientos más eficaces y efectivos para la población con dolor crónico mediante el establecimiento de objetivos más precisos y transversales, ya que se ha encontrado que aquellos tratamientos que incorporan componentes más específicos obtienen mejores resultados (Cooperman et al., 2021; Garland et al., 2019, 2022).

6. Es necesario ahondar en los factores transdiagnósticos implicados en el procesamiento de recompensas y en los procesos cognitivos y reguladores

Finalmente, aunque la investigación sobre los factores transdiagnósticos es todavía limitada, adquieren especial relevancia los factores implicados en el procesamiento de

recompensas, el control cognitivo, la regulación emocional y el sueño, debido a la relación que han mostrado tanto con el consumo problemático y la adicción a opioides como con la experiencia de dolor (Husak & Bair, 2020; Langstengel & Yaggi, 2022; Nazarian et al., 2021; Ray et al., 2023; Rogers, Garey, et al., 2021; Yücel et al., 2019).

Todas estas lagunas de conocimiento han guiado la realización y los objetivos de la presente Tesis Doctoral, cuyo propósito es aportar evidencia empírica a la literatura científica existente que aumente la comprensión del papel de los síntomas de abstinencia, la tolerancia y el craving en la adicción a opioides en la población con dolor crónico, así como de los mecanismos transdiagnósticos implicados. Con todo ello, se pretende proporcionar resultados que, en un futuro, faciliten el diseño, desarrollo e implementación de estrategias de detección temprana e intervenciones preventivas que reduzcan el riesgo de desarrollar adicción, así como de tratamientos con objetivos más precisos y adaptados a las necesidades específicas de esta población con el fin de mejorar su eficacia y efectividad.





Parte empírica





Adicción a fármacos opioides en población con dolor crónico

SARA RODRÍGUEZ ESPINOSA

2.1. Objetivos

Las lagunas de conocimiento existentes en la literatura científica sobre la adicción a fármacos opioides y los factores asociados en la población con dolor crónico han orientado los objetivos de esta Tesis Doctoral.

Objetivo general 1. Analizar la experiencia de los síntomas de abstinencia en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con fármacos opioides.

- **Objetivo específico 1.** Analizar los factores sociodemográficos, clínicos y psicológicos relacionados con la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides.
- **Objetivo específico 2.** Identificar subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia de opioides a partir del craving, la ansiedad, la depresión, la intensidad y la interferencia del dolor.
- **Objetivo específico 3.** Explorar la asociación de los subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia con factores sociodemográficos, clínicos y de consumo de opioides y otras sustancias.
- **Objetivo específico 4.** Identificar patrones latentes de síntomas de abstinencia de opioides.
- **Objetivo específico 5.** Explorar la asociación de los patrones latentes de síntomas de abstinencia con factores sociodemográficos, clínicos, psicológicos y de consumo de otras sustancias.

Objetivo general 2. Analizar los factores diagnósticos y transdiagnósticos que predicen la adicción a opioides en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

- **Objetivo específico 6.** Analizar el poder predictivo de la tolerancia, los síntomas de abstinencia y el craving sobre la gravedad de la adicción a opioides.
- **Objetivo específico 7.** Analizar el poder predictivo de la capacidad para experimentar placer anticipatorio, la conducta obsesivo-compulsiva, el control cognitivo, la regulación emocional y el sueño sobre la gravedad de la adicción a opioides.

A continuación, en la Tabla 2 se presentan los estudios incluidos para alcanzar cada uno de los objetivos planteados:



Tabla 2. Estudios incluidos para alcanzar los objetivos de esta Tesis Doctoral.

Estudios	Objetivos	Tipo de estudio
Estudio 1. <i>Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population.</i>	Objetivo general 1 Objetivo específico 1	Transversal
Estudio 2. <i>Profile of chronic pain patients with opioid withdrawal syndrome according to psychological factors: a Latent Class Analysis.</i>	Objetivo general 1 Objetivo específico 2 Objetivo específico 3	Transversal
Estudio 3. <i>Differential experience of interdose withdrawal during long-term opioid therapy and its association with patient and treatment characteristics: a Latent Class Analysis in chronic pain population.</i>	Objetivo general 1 Objetivo específico 4 Objetivo específico 5	Transversal
Estudio 4. <i>Tolerance, interdose withdrawal symptoms, and craving predict Prescription Opioid-Use Disorder severity in chronic pain patients: a three-wave prospective study.</i>	Objetivo general 2 Objetivo específico 6	Longitudinal prospectivo
Estudio 5. <i>Transdiagnostic factors predicting Prescription Opioid-Use Disorder severity: a 12-month prospective study in patients on long-term opioid therapy for chronic pain.</i>	Objetivo general 2 Objetivo específico 7	Longitudinal prospectivo



2.2. Materiales y métodos

Esta Tesis Doctoral se ha desarrollado en el marco de dos proyectos de investigación de los que se derivan cada uno de los objetivos generales. El primer objetivo general (estudios transversales 1, 2 y 3) se enmarca en el proyecto *Evaluación del abuso de fármacos opioides en pacientes crónicos*, financiado por la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana, dentro de las ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación para la mejora de la atención del paciente crónico complejo y del paciente susceptible de cuidados paliativos, cuyo beneficiario e investigador principal fue el Dr. José Luis Carballo (referencia: PCC-18/13). El segundo objetivo general (estudios longitudinales prospectivos 4 y 5) está vinculado a un contrato predoctoral para el desarrollo del proyecto de tesis *Aplicación de la estrategia Research Domain Criteria al Trastorno por Consumo de Opioides en población con dolor crónico*, financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España a través de las ayudas de Formación de Profesorado Universitario (referencia: FPU19/04089).

Ambos proyectos se han llevado a cabo en la Unidad de Conductas Adictivas e Intervención Breve del Centro de Psicología Aplicada de la Universidad Miguel Hernández de Elche y en la Unidad del Dolor del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España.

2.2.1. Participantes

La muestra general de participantes incluidos en esta Tesis Doctoral está formada por pacientes con dolor crónico no oncológico en tratamiento con fármacos opioides. Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes fueron comunes para todos los objetivos establecidos. En este sentido, se requería una edad mínima de 18 años para poder participar, presentar dolor persistente o recurrente durante al menos seis meses y estar en tratamiento a largo plazo con opioides, definido como aquel con una duración mínima de 90 días (Dowell et al., 2022). Por su parte, se consideraron como criterios de exclusión los diagnósticos de cáncer, trastornos psiquiátricos graves (como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o los trastornos de la personalidad) y enfermedades neurodegenerativas (como la enfermedad de Parkinson o el Alzheimer), así como la incapacidad para proporcionar datos de autoinforme. Asimismo, para poder alcanzar los objetivos específicos 6 y 7, en los estudios longitudinales prospectivos 4 y 5 se estableció como criterio adicional que los participantes siguieran recibiendo tratamiento con opioides a lo largo de todo el periodo de seguimiento de 12 meses de duración.

Las características específicas de los participantes de cada uno de los estudios se detallan a continuación:

Estudio transversal 1

El primer estudio incluyó a 404 pacientes, de los cuales el 70,3% ($n = 284$) eran mujeres, con una media de edad de 59,44 años (desviación típica [DT] = 13,70). Estos pacientes presentaban dolor crónico durante una media de 8,98 años (DT = 9,06), principalmente en la zona de la espalda (51,5%, $n = 208$), las piernas (15,6%, $n = 63$) y el cuello y los hombros (14,6%, $n = 59$). Además, llevaban una media de 26,59 meses (DT = 34,21) en tratamiento con fármacos opioides, siendo la dosis diaria de 40,44 miligramos de morfina equivalente (MME; DT = 50,61). Los opioides prescritos con mayor frecuencia fueron el tramadol (47,3%, $n = 191$), el tapentadol (22,3%, $n = 90$), la oxicodona (22,3%, $n = 90$) y el fentanilo (21,8%, $n = 88$).

Estudio transversal 2

La muestra del segundo estudio consistió en 221 pacientes con síndrome de abstinencia de opioides. En este caso, la media de edad fue de 57,91 años (DT = 13,61) y el 68,3% ($n = 151$) eran mujeres. Por término medio, estos pacientes llevaban experimentando dolor crónico durante 9,87 años (DT = 9,08), generalmente en la zona de la espalda (50,7%, $n = 112$), el cuello y los hombros (18,1%, $n = 40$) y las piernas (13,1%, $n = 29$). La duración media del tratamiento con opioides fue de 31,13 meses (DT = 39,74) y la dosis diaria promedio de 42,79 MME (DT = 55,99), siendo el tramadol (42,5%, $n = 94$), el fentanilo (32,6%, $n = 72$) y la oxicodona (25,3%, $n = 56$) los principales fármacos opioides prescritos.

Estudio transversal 3

Un total de 391 pacientes participaron en el tercer estudio, en su mayoría mujeres (70,3%, $n = 275$) y con una media de edad de 59,46 años (DT = 13,61). Estos pacientes llevaban padeciendo dolor durante una media de 8,88 años (DT = 9,01), destacando la espalda (51,4%, $n = 201$), las piernas (15,6%, $n = 61$) y el cuello y los hombros (14,8%, $n = 58$) como las principales zonas de dolor. El tiempo promedio de tratamiento con fármacos opioides de estos pacientes fue de 27,75 meses (DT = 34,44) y la dosis diaria de 40,09 MME (DT = 50,68). Entre los fármacos más consumidos se encontraban el tramadol (47,1%, $n = 184$), el fentanilo (24,6%, $n = 95$) y la oxicodona (22,5%, $n = 88$).

Estudio longitudinal prospectivo 4

En el cuarto estudio se seleccionó una muestra de 62 pacientes a lo largo de todo el periodo de seguimiento de 12 meses, con una media de edad de 57,62 años (DT = 11,20) y un 66,1% ($n = 41$) de mujeres. Estos pacientes llevaban experimentando dolor durante una media de 8,87 años (DT = 7,64), siendo la principal zona de dolor la espalda (61,3%, $n = 38$), seguida del cuello y los hombros (12,9%, $n = 8$) y las piernas (11,3%, $n = 7$). En cuanto al tratamiento con fármacos opioides, la duración media fue de 47,81 meses (DT = 51,74), con una dosis diaria promedio de 62,96 MME (DT = 53,70). Además, el tapentadol (37,1%, $n = 23$), el tramadol (22,6%, $n = 14$) y la oxicodona (11,3%, $n = 7$) fueron los principios activos prescritos en mayor medida.

Estudio longitudinal prospectivo 5

Por último, el quinto estudio incluyó a 67 pacientes durante todo el periodo de seguimiento de 12 meses, de los cuales el 64,2% ($n = 43$) fueron mujeres, con una media de edad de 57,34 años ($DT = 10,87$). Estos pacientes llevaban padeciendo dolor crónico durante una media de 9,21 años ($DT = 7,85$), destacando la espalda (62,7%, $n = 42$), el cuello y los hombros (13,4%, $n = 9$) y las piernas (10,4%, $n = 7$) como las zonas principales de dolor. Por otro lado, la duración media del tratamiento con opioides fue de 48,91 meses ($DT = 51,14$), la dosis diaria de 58,16 MME ($DT = 52,76$) y los principios activos más prescritos fueron el tapentadol (37,3%, $n = 25$), el tramadol (24,4%, $n = 15$) y la oxicodona (13,4%, $n = 9$), generalmente en formulaciones de liberación prolongada (82,1%, $n = 55$).

2.2.2. Variables e instrumentos de medida

Con el fin de alcanzar los objetivos planteados, en primer lugar, se recopiló información general sobre las características sociodemográficas y los datos clínicos y de consumo de sustancias de los participantes a través de instrumentos *ad hoc*. Por otro lado, se utilizaron instrumentos de medida previamente validados para evaluar el dolor, la adicción a opioides, otras variables psicológicas y los factores transdiagnósticos.

2.2.2.1. Características sociodemográficas

Se recogieron datos relativos a la edad, el sexo, el estado civil, el nivel académico y la situación laboral de los pacientes con ítems elaborados *ad hoc*.

2.2.2.2. Datos clínicos y de consumo de sustancias psicoactivas

Datos clínicos. Se obtuvo información sobre el diagnóstico de dolor, la duración en años del dolor crónico, el número de especialistas médicos visitados y la cantidad y tipo de fármacos prescritos consumidos, tanto opioides como otros medicamentos, incluyendo los ansiolíticos, los hipnóticos y los antidepresivos.

Tratamiento con fármacos opioides. Se registraron los meses en tratamiento con opioides, las dosis diarias consumidas, los principios activos, el tipo de liberación (corta o prolongada) y la clasificación de los opioides (débil, fuerte o combinación de ambos). Las dosis de los opioides se convirtieron a miligramos de morfina equivalente (MME) para facilitar la comparación entre los diferentes principios activos (American Pain Society, 2016; Dowell et al., 2022). Además, se registró si los pacientes presentaban efectos secundarios asociados al consumo de opioides utilizando un ítem de respuesta dicotómica (sí/no).

Consumo de otras sustancias psicoactivas. Se recogió el consumo de alcohol, tabaco y cannabis en el último mes mediante ítems de respuesta dicotómica (sí/no).

2.2.2.3. Variables relacionadas con el dolor

El instrumento *Brief Pain Inventory* (BPI; Daut et al., 1983), en su validación española (Badia et al., 2003), se utilizó para evaluar el nivel percibido de *intensidad e interferencia del dolor* en las últimas 24 horas. La dimensión de intensidad del dolor consta de cuatro ítems que miden el dolor máximo, mínimo, medio y actual, mientras que la dimensión de interferencia incluye siete ítems que miden el impacto del dolor en la actividad general, el trabajo, el caminar, el sueño, el estado de ánimo, la capacidad de disfrutar y las relaciones interpersonales. Estos ítems se puntúan en una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 (ningún dolor/no interfiere) a 10 (el peor dolor imaginable/interfiere por completo). En cuanto a la puntuación total de cada dimensión, para los estudios transversales 1, 2 y 3, se calculó con la suma de todos los ítems (rango total de intensidad: 0–40; rango total de interferencia: 0–70), mientras que, para los estudios longitudinales prospectivos 4 y 5, a partir de la media de la suma (rango total de cada dimensión: 0–10). A nivel psicométrico, el BPI ha demostrado una buena consistencia interna tanto para la dimensión de intensidad del dolor (alfa de Cronbach [α] = 0,87) como para la de interferencia (α = 0,89).

El BPI también se utilizó para identificar la *zona de dolor* principal mediante un diagrama corporal, así como para evaluar la *efectividad del tratamiento del dolor* percibida con un ítem en una escala EVA de 0 (ningún alivio) a 100 (alivio total).

2.2.2.4. Adicción a opioides y variables relacionadas

Trastorno por Consumo de Opioides. El Trastorno por Consumo de Opioides (TCO) se evaluó a partir de los nueve criterios diagnósticos incluidos en el DSM-5 (APA, 2013) y en su versión revisada, el DSM-5-TR (APA, 2022). Siguiendo las directrices establecidas, se excluyeron los criterios de tolerancia y síntomas de abstinencia para el diagnóstico, dado que todos los pacientes consumían opioides prescritos bajo supervisión médica periódica. En los estudios transversales 1, 2 y 3, el trastorno se clasificó en *no moderado-grave* (0–3 criterios diagnósticos) y *moderado-grave* (4–9 criterios). En cambio, en los estudios longitudinales prospectivos 4 y 5, se consideraron tres categorías de gravedad: *ausencia* de TCO (0–1 criterio), *TCO leve* (2–3 criterios) y *TCO moderado-grave* (4–9 criterios).

Craving. El craving de opioides se evaluó, en los estudios transversales 1, 2 y 3, con la versión española de la *Cocaine Craving Scale* (CCS; Weiss et al., 1995) adaptada al consumo de opioides prescritos, tal y como se ha realizado en estudios previos en población con dolor crónico y en pacientes con adicción a opioides (Martel et al., 2014, 2016; McHugh et al., 2014; Wasan et al., 2012). Esta escala está formada por cinco ítems puntuados en una escala EVA de 0 (ningún deseo/en absoluto/ninguna urgencia) a 9 (extremadamente intenso/demasiado a menudo/estoy seguro de que lo consumiría) que recogen la intensidad del deseo de consumir opioides tanto en el momento actual como en las últimas 24 horas, incluyendo situaciones en las que ha sido provocado por estímulos del entorno. En este caso, una puntuación igual o superior a uno indica la presencia de craving (rango total: 0–45). Respecto a la fiabilidad, la escala CCS ha mostrado una buena consistencia interna ($\alpha = 0,82$) en su versión original.

Por otro lado, en el estudio longitudinal prospectivo 4, el craving se evaluó concretamente con la versión en español de la adaptación de Martel et al. (2014, 2016) de la CCS. La *Opioid Craving Scale* (OCS) consta de tres ítems puntuados en una EVA de 0 (ningún deseo/en absoluto) a 100 (extremadamente intenso/demasiado a menudo) que reflejan la intensidad del deseo o ansia de consumir el fármaco opioide, la frecuencia con la que se piensa en la próxima dosis y la intensidad del deseo de consumir una dosis mayor de la prescrita en las últimas 24 horas. Una puntuación más alta en la OCS indica una mayor intensidad del craving de opioides (rango total: 0–300). Además, esta adaptación de la CCS ha demostrado una consistencia interna alta ($\alpha = 0,96$).

Tolerancia. La tolerancia a los opioides se evaluó con un ítem dicotómico (sí/no) basado en el criterio diagnóstico del DSM-5 y DSM-5-TR para el TCO. Este criterio refleja la necesidad de aumentar significativamente la dosis del opioide para conseguir el efecto inicial o deseado, así como la reducción notable del efecto tras el consumo continuado de la misma dosis (APA, 2013, 2022).

Síntomas de abstinencia. Los síntomas de abstinencia interdosis de opioides se evaluaron mediante la escala *Adjective Rating Scale for Withdrawal* (ARSW; Amass et al., 2000), en su validación española (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & van-der Hofstadt, 2019). Esta escala está formada por 16 ítems con diferentes síntomas de abstinencia (p. ej., calambres musculares, bostezos frecuentes, náuseas e irritabilidad) que el paciente califica en una escala de nueve puntos según su gravedad (0 = ninguno, 9 = grave; rango total: 0–144), referidos a las últimas 24 horas. Además, las instrucciones originales de la ARSW se adaptaron para evaluar específicamente los síntomas de abstinencia experimentados entre las tomas de los opioides. Esta escala ha demostrado una estructura factorial unidimensional, una buena consistencia interna ($\alpha = 0,85$) y una asociación positiva y significativa con la gravedad del TCO en su validación española en población con dolor crónico.

Consumo problemático de opioides. Para evaluar el consumo problemático de opioides prescritos en el estudio transversal 1, se utilizó un instrumento *ad hoc* de dos ítems de respuesta dicotómica (sí/no) que abordaban tanto el aumento como la reducción de la dosis de opioides fuera de la pauta prescrita.

El *Prescription Opioid Misuse Index* (POMI; Knisely et al., 2008), en su validación española (Coloma-Carmona & Carballo, 2023), se utilizó en los estudios transversales 2 y 3. Este instrumento consta de seis ítems de respuesta dicotómica (sí/no) que recogen diferentes conductas de consumo problemático de fármacos opioides: el aumento de las dosis, la reducción del tiempo entre las tomas, las renovaciones anticipadas de recetas, la búsqueda del fármaco a través de múltiples especialistas médicos, la sensación de euforia o placer tras el consumo y el consumo por razones diferentes a las prescritas. Una puntuación en el POMI (rango total: 0–6) superior a uno es indicativa de un consumo problemático de opioides. Este instrumento ha mostrado una consistencia interna

aceptable (omega categórico = 0,62) en su validación española en población con dolor crónico.

2.2.2.5. Síntomas de ansiedad y depresión

La escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; Zigmond & Snaith, 1983), en su validación española (Quintana et al., 2003), se utilizó para evaluar los síntomas de ansiedad y de depresión en la última semana. Esta escala incluye siete ítems para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión puntuados en una escala Likert de 0 a 3 con diferentes opciones de respuesta descriptivas (rango total de cada subescala: 0–21). Puntuaciones más altas reflejan una sintomatología de mayor gravedad, considerándose una puntuación de 7 o superior indicativa de síntomas de ansiedad, mientras que de 8 o superior indicativa de síntomas de depresión. La HADS ha demostrado una buena consistencia interna para ambas subescalas ($\alpha = 0,86$) en su validación española.

2.2.2.6. Factores transdiagnósticos

Experiencia de placer anticipatorio. La subescala de placer anticipatorio de la *Temporal Experience of Pleasure Scale* (TEPS-ANT; Gard et al., 2006), traducida al español, se utilizó para evaluar la capacidad de anticipar y experimentar placer ante eventos o experiencias futuras. Esta subescala consta de 10 ítems valorados en una escala Likert de seis puntos (1 = totalmente en desacuerdo, 6 = totalmente de acuerdo) que hacen referencia a la espera de eventos emocionantes y actividades placenteras con entusiasmo y a la anticipación de placer ante las comidas favoritas. Puntuaciones más altas en el TEPS-ANT reflejan una mayor capacidad para experimentar placer de forma anticipada (rango total: 10–60). Esta subescala presenta, a su vez, una consistencia interna adecuada ($\alpha = 0,74$).

Conducta obsesivo-compulsiva. La versión revisada del *Obsessive-Compulsive Inventory* (OCI-R; Foa et al., 2002), traducida al español, se utilizó para evaluar la frecuencia de obsesiones y una variedad de compulsiones (lavado, verificación, orden, acumulación y neutralización) relacionadas con experiencias cotidianas en el último mes. El OCI-R está formado por 18 ítems puntuados en una escala Likert de cinco puntos (0 =

nada, 4 = muchísimo), cuyas puntuaciones más altas indican niveles más elevados de conducta obsesivo-compulsiva (rango total: 0–72). Este instrumento ha demostrado una consistencia interna excelente ($\alpha = 0,90$), en el estudio de validación de la versión revisada.

Control cognitivo. La subescala de control del esfuerzo de la versión corta en español del *Adult Temperament Questionnaire* (ATQ-EC; Evans & Rothbart, 2007) se utilizó para evaluar el control cognitivo a través de las dimensiones de control de la activación, control de la atención y control inhibitorio. Esta subescala incluye 19 ítems valorados en una escala Likert de siete puntos (1 = extremadamente en desacuerdo, 7 = completamente de acuerdo) que reflejan la capacidad para llevar a cabo una acción a pesar de que exista una fuerte tendencia a evitarla, la capacidad de mantener y desviar la atención en función de la situación y la capacidad para inhibir conductas inapropiadas. Puntuaciones más altas en el ATQ-EC implican un mayor control cognitivo (rango total: 19–133). En cuanto a la fiabilidad, las dimensiones de la subescala de control del esfuerzo de la versión original del ATQ han mostrado una consistencia interna de aceptable a buena ($\alpha = 0,66–0,88$).

Regulación emocional. La versión corta de la escala *Difficulties in Emotion Regulation Scale* (DERS-18; Victor & Klonsky, 2016), traducida al español, se utilizó para identificar las dificultades en la regulación de las emociones. La DERS-18 consta de 18 ítems puntuados en una escala Likert de cinco puntos (1 = casi nunca, 5 = casi siempre) que evalúan la falta de conciencia, claridad y aceptación de las emociones, la dificultad para implementar estrategias adaptativas de regulación emocional y la dificultad para perseguir objetivos o controlar los impulsos cuando se experimentan emociones desagradables. Puntuaciones más altas en el DERS-18 indican una mayor desregulación emocional (rango total: 18–90). A nivel psicométrico, la versión corta de esta escala ha mostrado una consistencia interna excelente ($\alpha = 0,91$).

Sueño. El *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Buysse et al., 1989), en su versión breve validada al español (B-PSQI; Sancho-Domingo et al., 2021), se utilizó para evaluar la calidad de sueño en el último mes. Este instrumento está formado por seis ítems que abordan las dimensiones de latencia, duración, eficiencia y alteraciones de sueño, así como la calidad subjetiva de sueño. Cada dimensión se valora en una escala Likert de 0

a 3, indicando puntuaciones más altas una peor calidad de sueño (rango total: 0–15). El B-PSQI ha demostrado una consistencia interna adecuada ($\alpha = 0,79$) en el estudio de validación de la versión breve.

2.2.3. Procedimiento

Los dos proyectos de investigación de los que derivan los cinco estudios de esta Tesis Doctoral fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Elche (números de registro: DPS-JCC-01-13 y PI 101/2021) y por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche (número de registro: ADH.DES.JCC.SRE.23).

Los procedimientos de reclutamiento de participantes y recogida de datos fueron, en su mayor parte, comunes a los diferentes estudios. En general, los participantes se reclutaron a partir de un muestreo no probabilístico de conveniencia en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Elche. Esta unidad ofrece tratamiento médico especializado para el dolor crónico, tanto farmacológico como con técnicas intervencionistas (p. ej., radiofrecuencia de facetas o bloqueos nerviosos periféricos), de forma ambulatoria. Aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y mostraron interés en participar, recibieron información detallada sobre el proyecto de investigación correspondiente y firmaron el consentimiento informado. La participación fue completamente voluntaria y sin compensación económica o de otro tipo. Todos los datos se recogieron mediante entrevistas individuales de evaluación realizadas por psicólogos en la propia unidad durante el horario de consulta.

Junto con este procedimiento común, los estudios contaron con características específicas en cuanto al diseño y las evaluaciones, orientadas a alcanzar los objetivos planteados. Los estudios 1, 2 y 3 tuvieron un diseño observacional transversal y se llevaron a cabo entre marzo de 2014 y septiembre de 2019, con sesiones de evaluación de 30 minutos de duración. Por su parte, los estudios 4 y 5 presentaron un diseño observacional longitudinal prospectivo y se realizaron entre diciembre de 2021 y abril de

2024, incluyendo evaluaciones iniciales y seguimientos a los 6 y 12 meses con sesiones de 90 minutos de duración.

2.2.4. Análisis de datos

El análisis de los datos se llevó a cabo con los programas estadísticos *IBM SPSS Statistics* v.25 (IBM Corporation, 2017), *Mplus* v.8.3 (Muthén & Muthén, 2019) y *R* v.4.3.3 (R Core Team, 2024) para alcanzar cada uno de los objetivos establecidos. En general, se realizaron análisis descriptivos y comparativos, análisis de clases latentes, regresiones logísticas y modelos mixtos multinomiales de medidas repetidas. Además, se estableció un nivel de confianza del 95% para todos estos análisis.

2.2.4.1. Análisis descriptivos y comparativos

Los análisis descriptivos se realizaron para aportar información sobre las características de los participantes de cada estudio, obteniéndose medias con desviaciones típicas y frecuencias con porcentajes. Los análisis comparativos incluyeron, por un lado, la prueba chi-cuadrado (χ^2) para las variables no continuas, junto con sus tamaños del efecto ϕ (ϕ) y V de Cramer (pequeño > 0,10, mediano > 0,30, grande > 0,50) para las comparaciones de dos y tres o más grupos, respectivamente (objetivos específicos 1–5). Las pruebas t de Student (estudios longitudinales prospectivos 4 y 5) y la alternativa no paramétrica de U de Mann-Whitney (Z ; estudios transversales 1 y 2), con su tamaño del efecto r de Rosenthal (pequeño > 0,10, mediano > 0,30, grande > 0,50), se ejecutaron para analizar las diferencias en variables continuas entre dos grupos. Por su parte, para comparar variables continuas entre tres grupos, se utilizó el análisis de varianza ANOVA de un factor (F ; estudio transversal 3 y estudio longitudinal prospectivo 5) y la alternativa no paramétrica ANOVA de Welch (estudio transversal 3), con sus respectivas pruebas *post hoc* de Scheffé y Games-Howell, así como sus tamaños del efecto omega cuadrado de Hays (ω^2 ; pequeño > 0,01, mediano > 0,06, grande > 0,14) y omega cuadrado estimado ($\text{est.}\omega^2$; Cohen, 2013). Las pruebas no paramétricas se utilizaron para aquellas variables que no cumplieron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Por otro

lado, se aplicó la corrección de Bonferroni al nivel de significación estadística ($\alpha = 0,05$) en las comparaciones entre variables relacionadas para reducir el error tipo I. Asimismo, en los análisis comparativos con variables que presentaban valores perdidos al azar, se optó por la eliminación *pairwise deletion*, un método que ha demostrado ser menos sesgado en estos casos (Kang, 2013).

2.2.4.2. Análisis de clases latentes

Se realizaron análisis de clases latentes (LCA, por sus siglas en inglés, *Latent Class Analysis*) para identificar subgrupos de pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con fármacos opioides. Para examinar las características diferenciales de los pacientes con síndrome de abstinencia en el estudio transversal 2, se ejecutaron modelos que incluían los indicadores de craving de opioides, ansiedad, depresión, intensidad e interferencia del dolor. Por otro lado, para analizar la experiencia diferencial de los síntomas de abstinencia interdosas en el estudio transversal 3, los 16 tipos de síntomas de abstinencia de la escala ARSW fueron los indicadores del modelo. La estimación de los parámetros de cada modelo se llevó a cabo mediante el método de máxima verosimilitud con errores estándar. A la hora de seleccionar el modelo con un mejor ajuste a los datos según el número de clases latentes, se consideraron la prueba de log-verosimilitud (*log-likelihood test*) y los criterios de información de Akaike y Bayesiano (AIC y BIC, por sus siglas en inglés, *Akaike y Bayesian Information Criteria*). Un mejor ajuste del modelo se evidencia en valores más altos de la prueba de log-verosimilitud y en valores más bajos del AIC y del BIC. Además, se utilizaron las pruebas de razón de verosimilitud (LRT, por sus siglas en inglés, *likelihood ratio test*) *bootstrapped*, *Vuong-Lo-Mendell-Rubin* y *Lo-Mendell-Rubin ajustada* para corroborar la decisión sobre el modelo más adecuado. En este sentido, los LRT significativos ($p < 0,05$) indican un ajuste superior del modelo estimado frente al modelo con una clase menos, el cual se rechaza. Asimismo, se obtuvo la entropía para evaluar la precisión en la clasificación de las clases latentes, donde los valores cercanos a 1 indican una mayor separación entre las clases y, por ende, una mayor precisión del modelo.

2.2.4.3. Análisis de regresión logística

Los análisis de regresión logística se utilizaron para determinar las variables demográficas, clínicas, psicológicas y/o de consumo de sustancias que mostraban una asociación más fuerte con la gravedad de los síntomas de abstinencia y con la pertenencia a las clases latentes previamente identificadas. Se ejecutaron regresiones logísticas binarias en los estudios transversales 1 y 2 y una regresión logística multinomial en el estudio transversal 3, considerando como variables criterio la gravedad de los síntomas de abstinencia (dicotomizados en *no moderado-graves* y *moderado-graves* a partir de la puntuación media de la muestra en la ARSW) y las clases latentes. En estas regresiones, se incluyeron como variables predictoras aquellas en las que se habían encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los análisis comparativos, introduciéndolas en un único paso. Además, se calcularon las *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

2.2.4.4. Modelos mixtos multinomiales de medidas repetidas

El poder predictivo de los factores diagnósticos y transdiagnósticos en la gravedad del TCO durante el periodo de evaluación de 12 meses se analizó mediante modelos mixtos multinomiales de medidas repetidas. Los modelos mixtos se caracterizan por incorporar tanto efectos fijos, que permanecen constantes para todas las observaciones, como efectos aleatorios, que varían para cada observación. Concretamente, los modelos incluyeron interceptos aleatorios (*i. e.*, se permite que el intercepto, que refleja el valor inicial de la variable criterio, difiera entre los participantes) para captar la variabilidad individual en la gravedad del TCO en la evaluación inicial. Estos modelos fueron multinomiales, dada la naturaleza ordinal de la variable criterio (el TCO categorizado como *no*, *leve* y *moderado-grave*), y de medidas repetidas, ya que incorporaron medidas en tres momentos temporales (tiempo 1: evaluación inicial; tiempo 2: seguimiento a los 6 meses; tiempo 3: seguimiento a los 12 meses) y los posibles cambios a lo largo del tiempo tanto en las variables predictoras como en la variable criterio.

En el estudio longitudinal prospectivo 4, se consideraron las variables predictoras de tolerancia, síntomas de abstinencia y craving de opioides, mientras que, en el estudio longitudinal prospectivo 5, se consideraron la experiencia de placer anticipatorio, la

conducta obsesivo-compulsiva, el control cognitivo, la regulación emocional y el sueño. En primer lugar, en ambos estudios se ejecutaron modelos independientes con cada una de las variables predictoras, controlando el tiempo (tiempo 1, tiempo 2 y tiempo 3) y su interacción con las predictoras (p. ej., tiempo 2 $\times$ síntomas de abstinencia). Asimismo, se ejecutaron modelos independientes ajustados con covariables que se han identificado como factores de riesgo del TCO en población con dolor crónico. Se introdujeron de forma simultánea las covariables invariantes en el tiempo de edad y sexo, y las covariables variables en el tiempo de MME/día, meses en tratamiento con opioides, intensidad e interferencia del dolor (estudios longitudinales prospectivos 4 y 5), así como los síntomas de ansiedad y depresión (estudio longitudinal prospectivo 4). En estos modelos ajustados no se incluyó la interacción entre el tiempo y las variables predictoras, ya que dicha interacción no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en ninguno de los modelos independientes no ajustados. Adicionalmente, se obtuvieron modelos ajustados con todas las variables predictoras de forma conjunta para identificar cuáles tenían un mayor impacto en la predicción de la gravedad del TCO. Se calcularon los coeficientes de regresión (β), los valores p y las OR con sus intervalos de confianza del 95% para todos los modelos tras centrar las variables predictoras continuas por la media general (Hamaker & Muthén, 2020).

Por otra parte, se comprobaron los supuestos de los modelos mixtos atendiendo a los valores atípicos, puntos influyentes, multicolinealidad (correlaciones de Pearson y biserial-puntual), normalidad (gráficos Q-Q y prueba de Shapiro-Wilk), independencia de los residuos (función de autocorrelación y prueba de Durbin-Watson) y homogeneidad de las varianzas de los residuos (prueba de Levene). Además, se analizó su ajuste mediante la prueba de log-verosimilitud y los criterios de información AIC y BIC.

2.3. Resultados

Los resultados de los proyectos de investigación recogidos en esta Tesis Doctoral se publicaron en cinco estudios. En este apartado, se resumen los principales hallazgos obtenidos en cada uno de ellos. Los estudios al completo están incluidos en el Anexo.

2.3.1. Experiencia diferencial de los síntomas de abstinencia de opioides

Estudio transversal 1

Objetivo específico 1: Analizar los factores sociodemográficos, clínicos y psicológicos relacionados con la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides.

Con el objetivo de analizar los factores relacionados con la gravedad de los síntomas de abstinencia interdosas, en primer lugar, se dicotomizaron las puntuaciones de la escala ARSW a partir de la media de la muestra (punto de corte ≥ 49). Los resultados revelaron que el 47,8% ($n = 193$) de los pacientes en tratamiento a largo plazo con opioides presentaban *síntomas de abstinencia moderado-graves*. En el análisis comparativo se encontró que estos pacientes, en comparación con aquellos con *síntomas de abstinencia no moderado-graves*, se caracterizaban por ser significativamente más jóvenes, llevar más meses en tratamiento con opioides y en dosis diarias de MME más altas, consumir con mayor frecuencia otros psicofármacos, reportar una mayor intensidad e interferencia del dolor, así como por presentar con mayor frecuencia síntomas de ansiedad y depresión, craving y TCO moderado-grave ($p < 0,05$). Además, el tamaño del efecto de estas diferencias osciló de pequeño a mediano en las diferentes variables ($\phi/r = 0,12-0,44$).

Por otro lado, a partir de la regresión logística binaria, se identificó que una mayor gravedad del TCO (OR [IC 95%] = 2,82 [1,61–4,93]), los síntomas de ansiedad (OR [IC

95%] = 2,21 [1,24–3,94]] y depresión (OR [IC 95%] = 1,81 [1,04–3,17]), la interferencia del dolor (OR [IC 95%] = 1,05 [1,03–1,07]) y el tiempo en tratamiento con opioides (OR [IC 95%] = 1,01 [1,00–1,02]) fueron las variables que se asociaron con más fuerza a los síntomas de abstinencia moderado-graves ($p < 0,05$).

Estudio transversal 2

Objetivo específico 2: Identificar subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia de opioides a partir del craving, la ansiedad, la depresión, la intensidad y la interferencia del dolor.

Para identificar subgrupos latentes de pacientes con dolor crónico y síndrome de abstinencia de opioides se realizó un LCA. Este análisis mostró que el modelo de dos clases latentes (entropía = 0,70) ofrecía el mejor ajuste y resultaba más relevante e interpretable a nivel clínico al mostrar diferencias sustanciales entre las clases. Por un lado, se encontró un subgrupo latente de pacientes que era más propenso a experimentar *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* (45,2%, $n = 100$), mientras que el otro subgrupo tendía a experimentar *síndrome de abstinencia sin distrés psicológico* (54,8%, $n = 121$). La clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* se caracterizó por probabilidades altas de presentar craving de opioides y síntomas de ansiedad y depresión (57,9%–98,8%), en contraste con las probabilidades más bajas en la clase *síndrome de abstinencia sin distrés psicológico* (23,6%–41,3%). La clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* reportó, a su vez, mayores niveles promedio de intensidad e interferencia del dolor ($p < 0,001$).

Objetivo específico 3: Explorar la asociación de los subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia con factores sociodemográficos, clínicos y de consumo de opioides y otras sustancias.

Al examinar los factores asociados con la pertenencia a cada clase latente mediante análisis comparativos, se encontró que los pacientes de la clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* eran significativamente más jóvenes, visitaban a un mayor número de especialistas médicos, consumían en mayor medida dosis altas de opioides (≥ 50 MME), ansiolíticos y tabaco, y presentaban con más frecuencia efectos secundarios

de los opioides, consumo problemático de estos fármacos y TCO moderado-grave ($p < 0,05$), con tamaños del efecto pequeños ($\phi/r = 0,14-0,29$). Asimismo, en la regresión logística binaria se encontró que el TCO moderado-grave (OR [IC 95%] = 2,64 [1,41–4,94]) y el consumo de tabaco (OR [IC 95%] = 2,28 [1,51–4,53]) eran las variables más fuertemente relacionadas con la pertenencia a la clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* ($p < 0,05$).

Estudio transversal 3

Objetivo específico 4: Identificar patrones latentes de síntomas de abstinencia de opioides.

Se realizó un LCA con los diferentes síntomas de abstinencia de opioides recogidos en la escala ARSW para identificar patrones latentes de síntomas de abstinencia interdosos en los pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides. El LCA mostró que el modelo con el mejor ajuste a los datos correspondía al de tres clases latentes (entropía = 0,87). Estas clases reflejaron la existencia de un subgrupo latente de pacientes con *síntomas de abstinencia leves* (27,1%; $n = 106$), otro con *síntomas de abstinencia moderados* (58,3%; $n = 228$) y un tercer subgrupo con *síntomas de abstinencia graves* (14,6%; $n = 57$). Los pacientes de la clase *síntomas de abstinencia leves* mostraron probabilidades bajas de experimentar cualquier síntoma (0,8%–32,4%), mientras que los pacientes de la clase *síntomas de abstinencia graves* presentaron probabilidades altas de reportar los diferentes tipos de síntomas (54,5%–100%). Por su parte, la clase *síntomas de abstinencia moderados* destacó por unas probabilidades más altas de experimentar síntomas psicológicos (p. ej., depresión o tristeza, irritabilidad, nerviosismo y sueño irregular) frente a unas probabilidades más bajas de síntomas físicos (p. ej., náuseas, moqueo, estornudos frecuentes y calambres abdominales).

Objetivo específico 5: Explorar la asociación de los patrones latentes de síntomas de abstinencia con factores sociodemográficos, clínicos, psicológicos y de consumo de otras sustancias.

El análisis comparativo entre las tres clases latentes permitió determinar los factores asociados con la pertenencia a cada una de ellas. De este modo, se observó que los

pacientes de la clase *síntomas de abstinencia graves* eran significativamente más jóvenes y presentaban mayores tasas de consumo de opioides combinados y ansiolíticos, así como de craving, que los pacientes de las otras dos clases ($p < 0,05$). Además, estos pacientes reportaron efectos secundarios de los opioides con mayor frecuencia que aquellos con *síntomas de abstinencia leves*, y mostraron tasas más altas de consumo de tabaco en comparación con los pacientes con *síntomas de abstinencia moderados* ($p < 0,05$). Por otro lado, cabe destacar que en la mayoría de las variables se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las tres clases latentes. En este sentido, a medida que aumentaba la gravedad de los síntomas de abstinencia, los pacientes llevaban más meses recibiendo tratamiento con opioides, experimentaban mayor intensidad e interferencia del dolor y presentaban con mayor frecuencia síntomas de ansiedad y depresión, consumo problemático de opioides y TCO moderado-grave ($p = 0,001$). Los tamaños del efecto para estas diferencias oscilaron entre pequeños y grandes ($V = 0,14-0,37$; $\omega^2/\text{est.}\omega^2 = 0,03-0,18$).

Por último, en la regresión logística multinomial realizada para conocer las variables que se relacionaban en mayor medida con cada clase latente, se encontró que, en comparación con la clase *síntomas de abstinencia leves*, las variables más fuertemente asociadas con la pertenencia a la clase *síntomas de abstinencia moderados* fueron el TCO moderado-grave (OR [IC 95%] = 3,34 [1,53–7,26]), los síntomas de ansiedad (OR [IC 95%] = 2,58 [1,36–4,89]) y la intensidad del dolor (OR [IC 95%] = 1,05 [1,01–1,10]). Por su parte, los síntomas de ansiedad (OR [IC 95%] = 5,15 [1,54–17,26]), el TCO moderado-grave (OR [IC 95%] = 4,26 [1,53–11,92]), el consumo de opioides combinados (OR [IC 95%] = 3,92 [1,15–13,31]), el consumo problemático de opioides (OR [IC 95%] = 3,13 [1,23–7,92]), la intensidad (OR [IC 95%] = 1,08 [1,01–1,15]) e interferencia del dolor (OR [IC 95%] = 1,06 [1,02–1,10]) y el tiempo en tratamiento con opioides (OR [IC 95%] = 1,02 [1,01–1,03]) mostraron una mayor asociación con la clase *síntomas de abstinencia graves*. Sin embargo, la interferencia del dolor (OR [IC 95%] = 1,05 [1,01–1,08]) y el tiempo en tratamiento con opioides (OR [IC 95%] = 1,01 [1,01–1,02]) fueron las únicas variables que presentaron una asociación más robusta con los *síntomas de abstinencia graves* frente a los *moderados*.

2.3.2. Predictores diagnósticos y transdiagnósticos de la adicción a opioides

Estudio longitudinal prospectivo 4

Objetivo específico 6: Analizar el poder predictivo de la tolerancia, los síntomas de abstinencia y el craving sobre la gravedad de la adicción a opioides.

Al analizar longitudinalmente los factores diagnósticos relacionados con la gravedad de la adicción a opioides en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con estos fármacos durante un periodo de 12 meses, se encontró que, inicialmente, el 64,5% ($n = 40$) de los pacientes no cumplían los criterios diagnósticos del TCO, mientras que el 19,4% ($n = 12$) presentaban TCO leve y el 16,1% ($n = 10$) de moderado a grave. En el seguimiento realizado a los 6 meses, se identificó una disminución en la proporción de pacientes sin el trastorno (51,6%, $n = 32$) y de aquellos que presentaban TCO leve (17,7%, $n = 11$), en contraste con las tasas de TCO moderado-grave que se duplicaron (30,6%, $n = 19$). Unas tasas que, además, se mantuvieron estables en el seguimiento a los 12 meses.

Según los resultados de los modelos mixtos, los distintos factores diagnósticos analizados influyeron en la gravedad del TCO. Los modelos ajustados con covariables mostraron que, de forma independiente, una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia (OR_{Leve} [IC 95%] = 1,03 [1,01–1,07]; OR_{M-G} [IC 95%] = 1,09 [1,05–1,13]) y del craving (OR_{Leve} [IC 95%] = 1,01 [1,00–1,02]; OR_{M-G} [IC 95%] = 1,02 [1,01–1,02]) predecían tanto el TCO leve como el moderado-grave, a diferencia de la tolerancia (OR [IC 95%] = 4,33 [1,70–11,00]) que se asoció exclusivamente con el trastorno leve. No obstante, al incluir los tres criterios diagnósticos de forma conjunta en un mismo modelo, la tolerancia (OR [IC 95%] = 3,38 [1,26–9,01]) destacó como el único predictor significativo del TCO leve. Por su parte, los síntomas de abstinencia (OR [IC 95%] = 1,08 [1,04–1,12]) y, en menor medida, el craving (OR [IC 95%] = 1,01 [1,00–1,02]) se mantuvieron como predictores del TCO moderado-grave.

Además, entre las distintas covariables, tan sólo una menor edad y una mayor gravedad de la sintomatología depresiva se asociaron a largo plazo con el trastorno moderado-grave ($p < 0,05$). Respecto al efecto del tiempo, en comparación con la

evaluación inicial, a los 6 y 12 meses de seguimiento los pacientes presentaron una mayor probabilidad de padecer TCO moderado-grave ($p < 0,05$), pero no leve.

Estudio longitudinal prospectivo 5

Objetivo específico 7: Analizar el poder predictivo de la capacidad para experimentar placer anticipatorio, la conducta obsesivo-compulsiva, el control cognitivo, la regulación emocional y el sueño sobre la gravedad de la adicción a opioides.

El análisis de los factores transdiagnósticos relacionados longitudinalmente con la gravedad del TCO a lo largo de un periodo de 12 meses mostró, en primer lugar, que el 62,7% ($n = 42$) de los pacientes con dolor crónico en tratamiento prolongado con opioides no presentaron TCO en la evaluación inicial, mientras que el 19,4% ($n = 13$) cumplieron los criterios diagnósticos de TCO leve y el 17,9% ($n = 12$) de moderado-grave. A los 6 meses de seguimiento, la proporción de pacientes sin el trastorno descendió al 50,7% ($n = 34$) y la de aquellos con TCO leve disminuyó ligeramente al 17,9% ($n = 12$). En cambio, la proporción de pacientes con TCO moderado-grave casi se duplicó, alcanzando el 31,3% ($n = 21$). Además, estas tasas se mantuvieron prácticamente constantes a los 12 meses de seguimiento.

Tras ejecutar modelos mixtos para conocer el poder predictivo de los factores transdiagnósticos, los modelos ajustados con covariables que incluyeron cada factor transdiagnóstico de manera independiente revelaron que, a excepción de la conducta obsesivo-compulsiva (OR [IC 95%] = 1,02 [0,99–1,06]), una menor capacidad para experimentar placer anticipatorio (OR [IC 95%] = 0,93 [0,89–0,98]), un menor control cognitivo (OR [IC 95%] = 0,93 [0,91–0,96]), una mayor desregulación emocional (OR [IC 95%] = 1,06 [1,03–1,10]) y una peor calidad de sueño (OR [IC 95%] = 1,25 [1,07–1,45]) predecían el TCO moderado-grave, pero no la gravedad leve de este trastorno ($p > 0,05$). Entre todos estos factores transdiagnósticos, una vez incluidos de forma conjunta en un único modelo, la capacidad de experimentar placer anticipatorio y el control cognitivo fueron los que se asociaron con más fuerza al trastorno. La capacidad de experimentar placer anticipatorio (OR [IC 95%] = 0,94 [0,89–0,99]) se mantuvo como predictor significativo del TCO moderado-grave, mientras que el control cognitivo

destacó como predictor del TCO leve (OR [IC 95%] = 0,96 [0,93–0,99]), además del TCO moderado-grave (OR [IC 95%] = 0,94 [0,90–0,98]).

Por otro lado, una menor edad y una mayor interferencia del dolor fueron las únicas covariables que se asociaron a largo plazo con el trastorno moderado-grave ($p < 0,05$). Asimismo, en cuanto al efecto del tiempo, los pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar un TCO moderado-grave, frente a no cumplir con los criterios del trastorno, tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento, en comparación con la evaluación inicial ($p < 0,05$).





2.4. Discusión

Con el fin de abordar las lagunas de conocimiento existentes en la literatura científica, esta Tesis Doctoral perseguía los objetivos generales de analizar la experiencia de los síntomas de abstinencia en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con fármacos opioides, así como identificar los factores diagnósticos y transdiagnósticos predictores de la adicción a opioides en esta población. Estos objetivos se han abordado en cinco estudios, cuyos resultados se han descrito en el apartado anterior. De ellos, se derivan algunas novedades y aportaciones a las lagunas existentes, que se contrastan con la literatura científica previa a lo largo de este apartado. Asimismo, se señalan las principales limitaciones y posibles líneas futuras de investigación.

2.4.1. Discusión de los estudios incluidos

Estudio transversal 1

Objetivo específico 1: Analizar los factores sociodemográficos, clínicos y psicológicos relacionados con la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides.

En el primer estudio incluido, cerca de la mitad de los pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides presentaron síntomas de abstinencia moderado-graves (Boscarino et al., 2011; Wilson et al., 2018). De acuerdo con estudios previos, aunque la gravedad de estos síntomas no difirió según el sexo (Back et al., 2011; Dunn et al., 2015; Elliott & Jones, 2019; McHugh et al., 2013), sí se asoció con una menor edad, del mismo modo que en el consumo problemático de opioides y el TCO (Blanco & Volkow, 2019; Cragg et al., 2019; Samples et al., 2018; Webster, 2017). Los pacientes con síntomas de abstinencia más graves reportaron también un consumo de mayores dosis de opioides y una mayor duración del tratamiento, lo que coincide con que la evitación de los síntomas de abstinencia se sitúe como una de las principales razones para mantener

o reiniciar el consumo de opioides (Cicero & Ellis, 2017; Rieb et al., 2016; Weiss et al., 2014). Asimismo, investigaciones previas en muestras con TCO han relacionado una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia con niveles más elevados de craving, un estado desagradable que parece intensificarse durante la abstinencia y desencadenar el consumo de opioides (Klein & Seppala, 2019; Northrup et al., 2015). Además, los síntomas de abstinencia parecen potenciar el craving, especialmente, a través de la intensificación del afecto negativo. Este craving, junto con la percepción de los efectos hedónicos y calmantes de los opioides, desencadenaría las conductas de consumo problemático como una forma de aliviar dicho malestar. Todo ello no sólo contribuiría al desarrollo del TCO, sino que también exacerbaría los síntomas de abstinencia, conduciendo a su vez a un agravamiento del trastorno y reforzando así el ciclo de la adicción (Bruneau et al., 2021; Elliott & Jones, 2019; Frimerman et al., 2021; Martel et al., 2014). Esto podría explicar las mayores tasas de craving, así como de TCO moderado-grave, observadas en los pacientes con dolor crónico que presentan síntomas de abstinencia moderado-graves.

Otro de los hallazgos más notables fue que, en contraste con planteamientos previos sobre el consumo de opioides prescritos bajo supervisión (Hasin et al., 2013), la gravedad de los síntomas de abstinencia no difirió entre los pacientes que siguieron la pauta prescrita y aquellos que no. Esto sugiere que la gravedad de estos síntomas, en lugar de estar asociada simplemente con el incumplimiento de la pauta prescrita, podría estar relacionada en mayor medida con la frecuencia de consumo problemático de opioides (Elliott & Jones, 2019) y con otras variables. De hecho, se encontró una asociación significativa entre los síntomas de abstinencia moderado-graves y mayores niveles de intensidad e interferencia del dolor, así como con los síntomas de ansiedad y depresión y un mayor consumo de psicofármacos. Unos resultados que coinciden con estudios previos en pacientes con dolor crónico (Elkader et al., 2009; Wilson et al., 2018) y en consumidores de opioides y otras sustancias psicoactivas (Cousijn & van Duijvenvoorde, 2018; Manning et al., 2018; Mateu-Gelabert et al., 2017; Rogers et al., 2019). Además, el análisis de regresión mostró que los síntomas de ansiedad y depresión, junto con la mayor gravedad del TCO, fueron las variables que se asociaron con más fuerza a los síntomas de abstinencia moderado-graves. Esto subraya la necesidad de evaluar variables psicológicas antes de iniciar el tratamiento con opioides y durante el mismo (Carballo et al., 2016; Dowell et al., 2016), especialmente en los tratamientos a largo plazo, dado

su vínculo con un mayor riesgo de eventos adversos y TCO (Herring et al., 2019; Patel & Kosten, 2019; Thomson et al., 2016).

Los hallazgos de este estudio resaltan las características del paciente con dolor crónico asociadas a la experiencia de síntomas de abstinencia de mayor gravedad y, por tanto, con una mayor probabilidad de presentar TCO, tal y como se ha señalado previamente (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019). En este sentido, parece esencial considerar el estado psicológico no sólo para abordar el TCO, sino también durante el tratamiento prolongado con opioides del dolor crónico (Heiwe et al., 2011; Jamison et al., 2013; Kurita et al., 2018; Welsch et al., 2019).

Estudio transversal 2

Objetivo específico 2: Identificar subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia de opioides a partir del craving, la ansiedad, la depresión, la intensidad y la interferencia del dolor.

El segundo estudio, que examinó la existencia de diferentes subgrupos de pacientes con dolor crónico y síndrome de abstinencia, identificó dos clases latentes: aquellos con distrés psicológico (45,2%), caracterizados por presentar craving de opioides, síntomas de ansiedad y depresión, y una mayor intensidad e interferencia del dolor, y aquellos sin distrés psicológico (54,8%). Un hallazgo similar a otros estudios que han encontrado una clase latente de pacientes con dolor crónico que muestran afecto negativo, mayor intensidad del dolor, menor funcionalidad o problemas relacionados con el consumo de opioides (Banta-Green et al., 2009; Peacock et al., 2016).

Objetivo específico 3: Explorar la asociación de los subgrupos latentes de pacientes con síndrome de abstinencia con factores sociodemográficos, clínicos y de consumo de opioides y otras sustancias.

Ambas clases latentes no mostraron diferencias en cuanto al sexo, en contraste con lo señalado previamente (Dunn et al., 2015; Elliott & Jones, 2019; Peacock et al., 2016). No obstante, los pacientes de la clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* fueron más jóvenes (Banta-Green et al., 2009; Peacock et al., 2016) y, aunque reportaron

una efectividad del tratamiento similar a la otra clase, visitaron a un mayor número de especialistas médicos, un patrón que se ha observado en pacientes con dolor crónico de alto impacto con mayores niveles de dolor y problemas psicológicos (Pitcher et al., 2019).

Los hallazgos de este estudio ponen de relieve la relación de las variables psicológicas con el síndrome de abstinencia, pero también con el consumo de opioides y su consumo problemático. Aunque el síndrome de abstinencia está influido tanto por la dosis como por la duración del consumo (Pergolizzi et al., 2020), un mayor porcentaje de los pacientes con distrés psicológico consumieron dosis altas de opioides y experimentaron efectos secundarios, en línea con investigaciones previas (Carpenter et al., 2019; Elsesser & Cegla, 2017; Wasan et al., 2015). Sin embargo, no se hallaron diferencias en cuanto a la duración del tratamiento entre los pacientes con y sin distrés psicológico, lo que podría estar relacionado con el hecho de que ambas clases latentes presentaban síndrome de abstinencia (Kosten & Baxter, 2019). En cambio, la clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico* sí que destacó por las prevalencias más altas de consumo problemático de opioides y, especialmente, del TCO (Barry et al., 2016; Coloma-Carmona et al., 2018; Martel et al., 2014; Wasan et al., 2015). Esta clase latente mostró asimismo tasas más altas de consumo de tabaco y ansiolíticos, lo que es congruente con otros estudios que subrayan la asociación entre el afecto negativo, la intensidad e interferencia del dolor con el consumo de ambas sustancias (Elrashidi et al., 2018; Nielsen et al., 2015; Powers et al., 2021).

Entre las diferentes variables analizadas, se encontró que el TCO y el consumo de tabaco mostraban una relación más robusta con la pertenencia a la clase *síndrome de abstinencia con distrés psicológico*. Estudios previos en población con dolor crónico también han demostrado que un peor estado psicológico y de dolor, así como una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia, se asocian con una mayor probabilidad de cumplir los criterios del TCO (Coloma-Carmona et al., 2018; Merrill et al., 2012). Los síntomas de abstinencia se han relacionado, a su vez, con el consumo de tabaco, que se posiciona como una estrategia para afrontar el afecto negativo y el craving (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019; Rhodes & Gottfredson, 2020). En este sentido, se ha hipotetizado que, una vez desarrollado el TCO, se produciría un círculo vicioso en el que los síntomas de abstinencia se acompañan de estados desagradables, caracterizados por el craving, el afecto negativo y la hiperalgesia, que podrían conducir al consumo problemático y en mayores dosis de opioides (Garland,

Froeliger, Zeidan, et al., 2013; Patel & Kosten, 2019; Pergolizzi et al., 2020). Todo ello, daría lugar a un síndrome de abstinencia más complejo y, en consecuencia, agravar el trastorno. Además, estas relaciones estarían mediadas parcialmente por el consumo de tabaco, ya que parece predecir el malestar asociado a los síntomas de abstinencia y aumentar el riesgo de consumo de mayores dosis de opioides, de craving y del TCO (Cheatle et al., 2018; Mannelli et al., 2013; Young-Wolff et al., 2017).

A la vista de estos resultados, parece fundamental la combinación de tratamientos farmacológicos y psicológicos en pacientes con dolor crónico que presentan síndrome de abstinencia de opioides, incluyendo estrategias para promover el abandono del consumo de tabaco (Barry et al., 2019; Garland et al., 2014; López-Durán et al., 2024; Morris & Garver-Apgar, 2020).

Estudio transversal 3

Objetivo específico 4: Identificar patrones latentes de síntomas de abstinencia de opioides.

Los resultados del tercer estudio revelaron tres clases latentes de pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides que experimentaban síntomas de abstinencia interdosis de forma diferencial: *síntomas de abstinencia leves* (27,1%), *síntomas de abstinencia moderados* (58,3%), caracterizados en su mayoría por síntomas psicológicos, y *síntomas de abstinencia graves* (14,6%). Más del 70% de los pacientes experimentaron síntomas de mayor gravedad, siendo la clase de *síntomas de abstinencia moderados* la más prevalente. Un hallazgo similar al de estudios previos de clases latentes con síntomas de abstinencia de otras sustancias psicoactivas, como el cannabis, la nicotina y el alcohol (Coughlin et al., 2021; Driessen et al., 2005; Xian et al., 2005).

Objetivo específico 5: Explorar la asociación de los patrones latentes de síntomas de abstinencia con factores sociodemográficos, clínicos, psicológicos y de consumo de otras sustancias.

A medida que la gravedad de los síntomas de abstinencia era mayor entre las clases latentes, se encontró que los pacientes tendían a ser más jóvenes (Coughlin et al., 2021)

y a llevar más tiempo en tratamiento con opioides, lo que sugiere que los síntomas de abstinencia interdosis parecen agravarse con el consumo prolongado de estos fármacos (Kosten & Baxter, 2019). De forma similar, la prevalencia del consumo problemático de opioides, del TCO moderado-grave y de los síntomas de ansiedad y depresión, así como la intensidad e interferencia del dolor, fueron significativamente superiores conforme la gravedad de los síntomas de abstinencia entre las clases era mayor, en línea con los resultados de otras investigaciones (Bruneau et al., 2021; Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019; Elliott & Jones, 2019; Wilson et al., 2018).

Cabe destacar que los pacientes con *síntomas de abstinencia graves* presentaron el doble de prevalencia de craving (Bruneau et al., 2021; Northrup et al., 2015), lo que concuerda con hipótesis previas que sugieren que el craving, aunque aparezca tras los síntomas iniciales de abstinencia, precedería a los síntomas físicos (Koob, 2020). Un hallazgo que podría señalar que la aparición de síntomas físicos es indicativa de un síndrome de abstinencia más grave, ya que no se identificó ninguna clase latente sólo con síntomas físicos, sino que se experimentaron junto con los psicológicos. Los pacientes de la clase *síntomas de abstinencia graves* también mostraron las tasas más altas de consumo de opioides en combinación en comparación con las otras dos clases, lo que respalda las advertencias de las guías clínicas y de estudios previos sobre el riesgo de eventos adversos y la dificultad de gestionar de manera segura este tipo de prescripción (Dowell et al., 2016; Rich et al., 2020). Estos pacientes mostraron, a su vez, mayores tasas de consumo de ansiolíticos, un consumo que parece actuar como una estrategia para afrontar los propios síntomas de abstinencia y el estado psicológico y de dolor (Nielsen et al., 2015; Stein et al., 2016). Asimismo, se observó una mayor prevalencia de consumo de tabaco, que parece intensificar el malestar asociado a los síntomas de abstinencia y aumentar la probabilidad de presentar craving, consumo problemático y el TCO (Cheatle et al., 2020; Mannelli et al., 2013; Shepherd et al., 2021), a lo que también apuntan los resultados de este estudio.

Por otro lado, aunque los síntomas de abstinencia se han considerado una adaptación fisiológica común asociada al tratamiento con opioides (Degenhardt et al., 2015; Pergolizzi et al., 2020), este estudio sugiere que su gravedad y experiencia diferencial está determinada en gran medida por variables psicológicas. En pacientes con dolor crónico, se ha planteado que los síntomas de abstinencia serían la principal vía de progresión a la adicción a opioides y, entre los diferentes tipos de síntomas de abstinencia,

los psicológicos parecen ser un componente clave (Ballantyne et al., 2019; Shurman et al., 2010). Además de ser los más prevalentes, se ha señalado que los síntomas de abstinencia psicológicos son más duraderos, empeoran con la experiencia repetida y propician el consumo continuado y problemático de opioides. Estos síntomas psicológicos, a medida que se intensifican, se manifestarían junto con los síntomas físicos, agravando tanto el TCO como el estado psicológico y de dolor (Koob, 2020; Pantazis et al., 2021).

En definitiva, estos hallazgos subrayan la necesidad de evaluar los síntomas de abstinencia interdosas en pacientes con dolor crónico en tratamiento con opioides, una evaluación que no debe centrarse únicamente en los síntomas físicos, sino también en los psicológicos. Además, la relevancia de las variables psicológicas en la experiencia de los síntomas de abstinencia es tal que la ansiedad mostró la asociación más robusta con la pertenencia a la clase con *síntomas de abstinencia graves*, la cual también estaba fuertemente asociada con el TCO moderado-grave. Por tanto, resulta fundamental implementar intervenciones psicológicas para reducir el afecto negativo y prevenir la aparición o la progresión del trastorno (Barry et al., 2019; Bruneau et al., 2021; Williams et al., 2020).

Estudio longitudinal prospectivo 4

Objetivo específico 6: Analizar el poder predictivo de la tolerancia, los síntomas de abstinencia y el craving sobre la gravedad de la adicción a opioides.

El cuarto estudio puso de manifiesto que la prevalencia del TCO moderado-grave en los pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides, que inicialmente (16%) fue similar a la de estudios transversales previos (Boscarino et al., 2015; Hasin et al., 2022), se duplicó a lo largo del periodo de evaluación de 12 meses (31%). Este aumento en la gravedad del trastorno estuvo influido por los criterios diagnósticos de tolerancia, síntomas de abstinencia y craving de opioides.

Por un lado, la tolerancia resultó ser el único predictor significativo del TCO leve, lo que concuerda con otras investigaciones que han identificado un subgrupo latente de consumidores de opioides que presentan principalmente tolerancia y cumplen, en su mayoría, los criterios del trastorno leve (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024).

Además, aunque este criterio se ha eliminado del diagnóstico al considerarse una adaptación fisiológica típica durante el tratamiento con opioides supervisado (APA, 2013, 2022), las tasas de prevalencia de la tolerancia se situaron alrededor del 50%, por lo que podría no ser tan común como previamente se hipotetizaba. De hecho, la tolerancia podría ser indicativa del desarrollo del TCO en pacientes con dolor crónico, ya que parece ser uno de los primeros criterios diagnósticos que se cumplen (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024). Por tanto, su evaluación podría ser beneficiosa para identificar de forma temprana el riesgo de desarrollar el trastorno y ayudar a prevenir su progresión.

De forma similar, los síntomas de abstinencia, a pesar de ser otro de los criterios eliminados, destacaron como el predictor más fuerte de la gravedad del TCO a largo plazo, lo que es consistente con estudios prospectivos previos en consumidores de opioides (Elliott & Jones, 2019; Ware et al., 2022). Asimismo, este estudio evidencia que la experiencia de síntomas de abstinencia de mayor gravedad entre las tomas de opioides, y no sólo tras la reducción significativa de la dosis o la interrupción del consumo, está estrechamente relacionada con el TCO moderado-grave. Por lo tanto, la detección precoz, especialmente mediante el uso de autoinformes (Dunn et al., 2020), y la intervención temprana ante estos síntomas se posicionan como un primer paso esencial para prevenir el desarrollo de un TCO más grave (Dowell et al., 2022; Kosten & Baxter, 2019), incluso durante el tratamiento del dolor crónico con opioides bajo supervisión.

El craving también se mostró como un predictor significativo del TCO moderado-grave, en línea con hallazgos previos (Coloma-Carmona et al., 2018; Toor et al., 2022; Ware et al., 2022). No obstante, la magnitud de su efecto fue pequeña, lo que podría explicarse por su asociación con los síntomas de abstinencia y el afecto negativo. En este sentido, se ha observado que el incremento diario de los síntomas de abstinencia predice el aumento del craving a través del afecto negativo (Bruneau et al., 2021). Sin embargo, particularmente la sintomatología depresiva parece atenuar la relación entre el craving y el TCO en personas con dolor crónico (Toor et al., 2022; Tsui et al., 2016), lo que coincide con que los síntomas depresivos emergieran como uno de los predictores más robustos del TCO moderado-grave en este estudio. Una relación que podría explicarse por la anhedonia, un síntoma central de la depresión, que se ha vinculado con el consumo problemático de opioides como una estrategia para mantener el equilibrio hedónico y regular la disforia (Garland et al., 2020). Por el contrario, ni la intensidad ni la interferencia del dolor predijeron la gravedad del TCO a lo largo del tiempo (Campbell

et al., 2020; Martel et al., 2020), por lo que el desarrollo o progresión de este trastorno en población con dolor crónico no es simplemente atribuible al nivel de dolor o su impacto. Todos estos resultados refuerzan la importancia de evaluar el estado psicológico y de incorporar intervenciones psicológicas en el tratamiento del dolor crónico con opioides para reducir el riesgo de TCO (van Rijswijk et al., 2019).

Estudio longitudinal prospectivo 5

Objetivo específico 7: Analizar el poder predictivo de la capacidad para experimentar placer anticipatorio, la conducta obsesivo-compulsiva, el control cognitivo, la regulación emocional y el sueño sobre la gravedad de la adicción a opioides.

En el quinto estudio se observó que la prevalencia y la gravedad del TCO aumentaron durante el periodo de evaluación de 12 meses en los pacientes con dolor crónico en tratamiento prolongado con opioides, con un incremento notable en las tasas del trastorno moderado-grave, que pasaron del 18% al 30%. Además, se identificaron ciertos factores transdiagnósticos implicados en la progresión del TCO a lo largo del tiempo.

La menor capacidad para experimentar placer anticipatorio se posicionó como uno de los predictores más robustos del TCO moderado-grave, en línea con estudios previos en pacientes con dolor crónico que realizan un consumo problemático de opioides (Garland et al., 2015, 2020). La disfunción en la capacidad para experimentar placer y anticipar recompensas se ha vinculado con una menor respuesta a estímulos gratificantes y una mayor sensibilidad a estímulos aversivos, pudiendo interferir en la elección de conductas adaptativas. Esta disfunción favorecería el craving y el consumo compulsivo de opioides como una forma de restaurar el equilibrio hedónico y aliviar los estados desagradables, reforzando así el ciclo adictivo y agravando el trastorno (Balodis & Potenza, 2015; Koob, 2020; Petrie et al., 2022). Asimismo, la alteración en el procesamiento anticipatorio de recompensas se ha asociado con la conducta obsesivo-compulsiva y, en particular, con la dificultad para modificar conductas compulsivas desadaptativas por otras más adaptativas y orientadas a metas (Figuee et al., 2016; Lee et al., 2019). En este sentido, también se observó que la conducta obsesivo-compulsiva predecía el TCO moderado-grave de forma independiente, tal y como apuntan otras

investigaciones en consumidores de opioides (Nikraftar et al., 2021; Tolomeo et al., 2018; Virtanen et al., 2022). No obstante, al considerar otros factores transdiagnósticos, su influencia en el TCO parece ser mínima en la población con dolor crónico.

Por otro lado, el control cognitivo destacó como el único factor transdiagnóstico que predijo tanto el TCO leve como el moderado-grave, congruente con resultados previos en muestras de consumidores de opioides (Bjork et al., 2022; Nikraftar et al., 2021; Saroj et al., 2020; Wang et al., 2022). Este hallazgo sugiere que un menor control cognitivo, referido a un déficit en el control inhibitorio, atencional y de la activación, en los pacientes con dolor crónico estaría implicado en las primeras fases del trastorno, así como en la progresión a fases más avanzadas. Este déficit en el control cognitivo podría aumentar el sesgo atencional hacia los estímulos relacionados con los opioides y disminuir la capacidad para llevar a cabo conductas orientadas a metas a largo plazo, así como para inhibir comportamientos inapropiados. Todo ello podría impulsar el craving y el consumo problemático de opioides, exacerbando a su vez la disfunción en el control cognitivo y contribuyendo a la progresión hacia un TCO de mayor gravedad (Nazarian et al., 2021; Ye et al., 2024).

Este estudio también reveló que la disfunción en los sistemas de regulación estaba relacionada con la gravedad del trastorno. La desregulación emocional se mostró como un predictor significativo del TCO moderado-grave, lo que es consistente con estudios previos centrados en el consumo problemático de opioides en pacientes con dolor crónico (Hudak et al., 2022; Lutz et al., 2018; Rogers, Garey, et al., 2021). Además, las dificultades en la regulación emocional se han asociado con una capacidad reducida para controlar la conducta en contextos emocionalmente intensos y con un menor uso de estrategias de reevaluación emocional, lo que podría aumentar el afecto negativo y el craving, impulsando el consumo problemático de opioides para afrontar estos estados desagradables (Aaron et al., 2020; Riquino et al., 2018; Weiss et al., 2022). De forma similar, el sueño, que a su vez está involucrado en la regulación de funciones clave como el procesamiento cognitivo y de recompensas y la regulación emocional (Greenwald et al., 2021; Langstengel & Yaggi, 2022), se identificó como otro predictor del TCO. Concretamente, la peor calidad de sueño predijo el trastorno moderado-grave, tal y como se ha señalado previamente (Boscarino et al., 2015; Hah et al., 2017). Este resultado sugiere que las alteraciones del sueño no sólo podrían influir directamente en el TCO y

su gravedad, sino también a través de la disrupción del funcionamiento de otros mecanismos transdiagnósticos.

Estos hallazgos ofrecen una comprensión más específica y multidimensional del perfil de paciente con dolor crónico en tratamiento con opioides con mayor riesgo de presentar TCO y de mayor gravedad. Identificar este perfil es fundamental para la detección precoz del riesgo, así como para la implementación de estrategias preventivas y de intervenciones con objetivos más precisos y componentes más específicos que disminuyan la probabilidad de desarrollar el trastorno y que permitan mejorar la efectividad los tratamientos en esta población (Ditre et al., 2019; Yücel et al., 2019).

2.4.2. Implicaciones teóricas y clínicas de los resultados

En general, los resultados de cada uno de los estudios respaldan también las hipótesis postuladas por los modelos teóricos más relevantes de la adicción a opioides, especialmente entre los pacientes que presentan dolor crónico. Por un lado, los resultados podrían indicar una *patología del refuerzo* (Bickel et al., 2011, 2014, 2019) derivada del consumo continuado y prolongado de los opioides, en la que también influiría la falta de actividades placenteras, con la consecuente disminución de las oportunidades para obtener reforzadores, relacionada con el afecto negativo. En este contexto, los pacientes recurrirían al consumo problemático para obtener un alivio instantáneo de los síntomas de abstinencia o el afecto negativo, sin valorar las consecuencias negativas a largo plazo, como la adicción a estos fármacos (Elman & Borsook, 2016; Tompkins et al., 2016). Además, el afecto negativo parece desempeñar un papel clave en la adicción a los opioides, especialmente considerando que los síntomas de depresión aumentaron de forma significativa la probabilidad de presentar el TCO de mayor gravedad (estudio longitudinal prospectivo 4). Un hallazgo que, tal y como se ha mencionado anteriormente, podría respaldar la hipótesis de la *automedicación* (Khantzian, 1985, 1997), que sugiere que el consumo problemático de opioides surge, en parte, como una estrategia para aliviar el afecto negativo.

En cuanto a los síntomas de abstinencia, la *teoría del proceso oponente* (Solomon & Corbit, 1974) y el modelo de *alostasis* (Koob & Le Moal, 1997) plantean que estos síntomas se manifiestan junto con un estado de equilibrio alostático caracterizado por hiperalgesia e hiperkatifeia, el cual se intensifica y prolonga con el consumo continuado de opioides. Un planteamiento que coincide con la relación observada entre la gravedad de los síntomas de abstinencia y los niveles más altos de intensidad del dolor y el afecto negativo, reflejado en los síntomas de ansiedad y depresión, en los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con opioides. Además, se ha hipotetizado que este estado alostático podría conducir, a través del refuerzo negativo, al consumo problemático de estos fármacos (Koob, 2020; Koob & Volkow, 2016), lo que concuerda con la asociación significativa entre la mayor gravedad de los síntomas de abstinencia, incluido el subgrupo latente de pacientes que experimentan el síndrome de abstinencia con distrés psicológico, y las conductas de consumo problemático y el TCO moderado-grave (estudios transversales 1, 2 y 3). En comparación con los pacientes con síntomas de abstinencia más leves, aquellos con síntomas de mayor gravedad también presentan niveles más elevados de dolor y afecto negativo, produciéndose un estado particularmente desagradable que se trataría de aliviar mediante el consumo problemático de opioides como una forma de automedicación para aliviar dicho estado. No obstante, aunque los resultados apoyen el estado de hiperalgesia e hiperkatifeia que acompaña a los síntomas de abstinencia (estudios transversales 1, 2 y 3), la adicción a opioides en los pacientes con dolor crónico no parece estar determinada por la experiencia del dolor (Campbell et al., 2020; Martel et al., 2020), ya que la intensidad del dolor no predijo el TCO ni su gravedad con el tiempo (estudios longitudinales prospectivos 4 y 5).

Asimismo, el modelo de las *tres etapas del ciclo de la adicción* (Koob & Volkow, 2010) propone que este estado alostático que se produce durante la etapa de abstinencia/afecto negativo es la principal vía de progresión hacia la adicción a opioides. Este supuesto se ve reforzado al descubrir que los síntomas de abstinencia se sitúan como el predictor más fuerte del TCO moderado-grave, por encima del craving que define a la etapa de preocupación/anticipación. No obstante, los resultados encontrados sugieren que los síntomas de abstinencia estarían implicados en la progresión a las fases más avanzadas de la adicción a opioides, mientras que la tolerancia estaría implicada en la progresión a sus fases iniciales, al posicionarse como el único predictor del TCO leve (estudio longitudinal prospectivo 4). Un hallazgo que también podría respaldar la hipótesis de que

el estado alostático de hiperalgesia e hiperkatefeia contribuye, en parte, a la experiencia de tolerancia (Ballantyne & Koob, 2021; Manhapra, 2022). Considerando que la tolerancia podría no ser tan común como se había planteado previamente, al encontrarse una prevalencia aproximada del 50%, dicho estado desagradable podría influir inicialmente en la percepción de tolerancia, llevando al consumo problemático y al desarrollo de un trastorno leve. Estado que, junto con los síntomas de abstinencia, se agravaría con el tiempo y perpetraría las conductas de consumo problemático mediante el refuerzo negativo, provocando una progresión en la gravedad de la adicción.

Todo ello podría verse influido, a su vez, por la disfunción en ciertos mecanismos transdiagnósticos (Ray et al., 2023; Yücel et al., 2019), incluyendo las dificultades en la regulación emocional, las alteraciones en el procesamiento de recompensas, particularmente de la anticipación, el menor control cognitivo o la peor calidad de sueño. Unos mecanismos que se identificaron como predictores del TCO y de su gravedad en los pacientes con dolor crónico (estudio longitudinal prospectivo 5) y que podrían ayudar a explicar la complejidad y la alta comorbilidad de la adicción a opioides.

Los hallazgos de esta Tesis Doctoral ponen de manifiesto la importancia de monitorizar de forma continua el tratamiento a largo plazo con opioides para el dolor crónico, así como de evaluar la relación coste-efectividad de este tipo de prescripción. En este sentido, las directrices de las guías clínicas (ASAM, 2020; Dowell et al., 2022) desaconsejan la prescripción continua y a largo plazo de opioides y recomiendan mantener este tipo de tratamiento sólo en aquellas circunstancias en las que haya una mejora significativa y sostenida del dolor y de su interferencia, siempre y cuando no aparezcan señales de alerta temprana ni eventos adversos graves. Sin embargo, los resultados de los cinco estudios incluidos apuntan a que no hay una reducción del dolor ni de su interferencia con este tipo de tratamiento (estudios longitudinales prospectivos 4 y 5) y que la efectividad percibida es moderado-baja (estudio transversal 2), mientras que la prevalencia de los síntomas de abstinencia de moderados a graves es alta (estudios transversales 1 y 3) y las tasas de TCO moderado-grave aumentan significativamente en el tiempo (estudios longitudinales prospectivos 4 y 5).

Por lo tanto, en el tratamiento del dolor crónico con opioides resulta fundamental evaluar las señales de alerta temprana, como los síntomas de abstinencia o la tolerancia, e introducir estrategias preventivas ante éstas, como la reducción gradual de la dosis, la

incorporación de alternativas farmacológicas no opioides o de tratamientos no farmacológicos (Bruneau et al., 2018; Dowell et al., 2022). A la vista de los resultados obtenidos, adquiere especial relevancia la evaluación del estado psicológico y las intervenciones psicológicas (van Rijswijk et al., 2019), las cuales han mostrado mejoras en cuanto al dolor, la funcionalidad y el distrés emocional, así como una reducción del craving y del consumo problemático de opioides. Además, podrían ser especialmente beneficiosas las intervenciones psicológicas que incluyen componentes de tratamiento más específicos, como la reevaluación cognitiva, la atención o el procesamiento afectivo, ya que han logrado buenos resultados en el marco de la prevención indicada y en el tratamiento de la adicción en pacientes con dolor crónico (Barry et al., 2019; Cooperman et al., 2021; Garland et al., 2019, 2022; Messina & Worley, 2019). Asimismo, en aquellos pacientes que presenten adicción, también estarían indicados los tratamientos farmacológicos, como la terapia con agonistas opioides (Bruneau et al., 2018; Dowell et al., 2022; Nielsen et al., 2022).

2.4.3. Limitaciones

Los resultados encontrados en cada uno de los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral deben considerarse en el contexto de ciertas limitaciones a nivel metodológico:

Medidas de autoinforme. Todos los instrumentos utilizados fueron autoinformes, los cuales aumentan la probabilidad de sesgos como la deseabilidad social y el recuerdo. Esta limitación trató de minimizarse con la participación voluntaria y sin compensación, así como con la administración de los autoinformes a partir de entrevistas individuales presenciales. Este tipo de administración es una estrategia adecuada para detectar posibles subestimaciones o sobreestimaciones de los datos proporcionados por los participantes y muestra una alta concordancia con la historia clínica respecto al consumo de fármacos prescritos de forma continuada (Edwards, 2010; Moraes et al., 2017).

Diseño observacional. Los cinco estudios incluidos tuvieron un diseño observacional, que no permite determinar la causalidad de las asociaciones observadas. Sin embargo, este tipo de diseño es común en la investigación sobre la adicción y sus

factores relacionados dadas las limitaciones éticas de los diseños experimentales. Además, cabe destacar que todas las evaluaciones se realizaron en un contexto natural, lo que aumenta la aplicabilidad de los resultados a entornos reales y la probabilidad de que las asociaciones observadas sean representativas de la población con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides (Chan et al., 2024).

Naturaleza transversal. Los estudios 1, 2 y 3 fueron transversales, lo que impide establecer la direccionalidad de las asociaciones observadas entre la gravedad de los síntomas de abstinencia y su experiencia diferencial y las demás variables analizadas. A pesar de ello, las muestras de estos estudios fueron lo suficientemente amplias para cumplir con los tamaños mínimos requeridos para el análisis de los datos, asegurando una potencia estadística del 95% y unas tasas de error Tipo I inferiores al 5%. Asimismo, se realizaron análisis complejos, como el LCA, que permitieron clasificar con mayor precisión a los pacientes en subgrupos clínicamente significativos, proporcionando robustez a los resultados.

Tamaño muestral. Los estudios 4 y 5 incluyeron muestras pequeñas de participantes de un único entorno clínico, lo que afecta a la validez externa y generalización de los resultados. No obstante, el análisis de modelos mixtos utilizado en ambos estudios ha demostrado ser robusto e incluso conservador en cuanto a las tasas de error Tipo I ($< 5\%$) en estudios longitudinales de tres medidas con muestras pequeñas (p. ej., 60 participantes) y grupos no equilibrados (Bono et al., 2023).

Características de la muestra. Todos los participantes fueron pacientes con dolor crónico que recibían tratamiento a largo plazo con fármacos opioides, por lo que en los estudios 4 y 5 se pudieron identificar los factores diagnósticos y transdiagnósticos predictores de la gravedad del TCO, pero no de su desarrollo. Además, existía una variabilidad inicial en la gravedad del trastorno. Sin embargo, esta variabilidad se controló mediante la inclusión de interceptos aleatorios en los modelos mixtos.

Las limitaciones señaladas destacan la importancia de que futuras investigaciones incluyan estudios longitudinales prospectivos con muestras más amplias y participantes procedentes de diferentes entornos clínicos.

2.4.4. Líneas futuras de investigación

Considerando los hallazgos y limitaciones de los estudios incluidos, es fundamental que futuras investigaciones se centren en abordar estas limitaciones y profundicen en los factores determinantes del desarrollo y la progresión de la adicción a opioides, especialmente en la población con dolor crónico. A continuación, se presentan diversas líneas de investigación al respecto:

Inclusión de pacientes sin exposición previa a opioides. Es esencial que estudios futuros incluyan a pacientes con dolor crónico que no hayan estado expuestos previamente a opioides y que inicien el tratamiento con estos fármacos, con el fin de identificar los factores diagnósticos y transdiagnósticos que influyen en el desarrollo y la progresión de la adicción a opioides, así como en la aparición y evolución de los síntomas de abstinencia y las variables asociadas.

Identificación de patrones latentes en la adicción a opioides. El diagnóstico y la categorización del TCO en diferentes niveles de gravedad pueden ser heterogéneos y no capturar adecuadamente la variabilidad individual ni la presencia de posibles subgrupos de pacientes con dolor crónico que cumplan criterios diagnósticos distintos, incluso con el mismo nivel de gravedad. Por ello, también sería necesario identificar patrones latentes específicos con los criterios diagnósticos del trastorno, utilizando métodos como el análisis de clases latentes, de forma similar a lo realizado por estudios previos con consumidores de opioides (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024).

Explorar las trayectorias de la adicción a opioides. Estudios prospectivos futuros deberían profundizar en las diversas trayectorias del TCO a largo plazo en pacientes con dolor crónico, incluyendo su desarrollo, progresión de gravedad, remisión, recaída u otras trayectorias y transiciones latentes. Asimismo, sería importante identificar los factores relacionados con dichas trayectorias. Estos aspectos se podrían abordar utilizando análisis de modelos mixtos, modelos mixtos de clases latentes, análisis longitudinales de clases latentes o análisis de transición latente.

Análisis longitudinal de los síntomas de abstinencia. Se requieren estudios prospectivos que examinen la evolución temporal de los síntomas de abstinencia, considerando las posibles diferencias individuales entre los pacientes con dolor crónico

en tratamiento con opioides. Este análisis permitiría identificar también los factores que predicen la trayectoria de los síntomas de abstinencia y conocer su influencia en la progresión de la adicción a opioides.

Examinar la influencia de otros trastornos psicológicos comórbidos. Futuras investigaciones deberían enfocarse en la evaluación y el análisis de otros trastornos psicológicos comórbidos a la adicción a opioides y al dolor crónico, especialmente los trastornos por consumo de sustancias, depresivos y de ansiedad (Campbell et al., 2020; Mills et al., 2019; Stalter et al., 2023). Además, sería necesario ahondar en los posibles mecanismos transdiagnósticos comunes subyacentes para poder comprender en mayor medida las interacciones entre estos trastornos y su papel en el desarrollo y progresión de la adicción a opioides.

Desarrollo de medidas específicas para la tolerancia. Es necesario desarrollar y validar instrumentos que evalúen de forma específica la tolerancia a opioides. Estos instrumentos complementarían al criterio diagnóstico del DSM-5 y DSM-5-TR y proporcionarían una evaluación más precisa y adaptada a las características de los pacientes con dolor crónico en tratamiento con opioides.

Incorporación de medidas complementarias de los factores transdiagnósticos. Dado que todos los factores transdiagnósticos se evaluaron a partir de medidas de autoinforme, futuros estudios deberían incluir medidas complementarias que abarquen otras unidades de análisis propuestas por la estrategia RDoC, como fisiología o comportamiento, entre otras.

Análisis de otros factores transdiagnósticos. La investigación también debería explorar otros factores transdiagnósticos potencialmente implicados en la adicción a opioides, como la sensibilidad a la ansiedad, la memoria de trabajo u otros componentes del procesamiento de recompensas, como el descuento por demora (Li et al., 2021; Nazarian et al., 2021; Ramírez-Maestre et al., 2024; Rogers, Garey, et al., 2021).

Comparación con población de consumidores de opioides. Es importante analizar y comparar la experiencia de los síntomas de abstinencia y los factores diagnósticos y transdiagnósticos implicados la adicción a opioides en poblaciones distintas a los pacientes con dolor crónico, como los consumidores de opioides. Este enfoque puede permitir identificar posibles diferencias ante un mismo diagnóstico o en la disfunción de

los mecanismos transdiagnósticos, lo que puede contribuir a una evaluación más precisa del riesgo de adicción a opioides y a desarrollar tratamientos específicos adaptados a las necesidades de cada población.



2.5. Conclusiones

Esta Tesis Doctoral se ha centrado en el análisis de la experiencia de los síntomas de abstinencia y en los factores diagnósticos y transdiagnósticos que predicen la adicción en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opioides. Las siguientes conclusiones se derivan de toda la investigación realizada:

1. Los síntomas de abstinencia son más graves cuanto mayor es la duración del tratamiento con opioides prescrito para el dolor crónico.
2. Los pacientes que muestran síntomas de abstinencia de moderados a graves reportan unos niveles más altos de intensidad e interferencia del dolor.
3. La gravedad de los síntomas de abstinencia se asocia principalmente con variables psicológicas. En particular, con los síntomas de ansiedad y depresión, y en menor medida, con el craving de opioides y el consumo de psicofármacos.
4. Por otro lado, entre los pacientes con síndrome de abstinencia, se distinguen dos subgrupos latentes: aquellos que lo experimentan con distrés psicológico y aquellos que lo experimentan sin éste.
5. Los pacientes que presentan síndrome de abstinencia con distrés psicológico consumen en mayor medida dosis altas de opioides y otras sustancias psicoactivas, incluyendo los ansiolíticos y, especialmente, el tabaco. Además, se trata de un subgrupo de pacientes que muestra tasas más altas de consumo problemático de opioides y de efectos secundarios asociados al consumo.
6. Los hallazgos también revelan una experiencia diferencial en los distintos tipos de síntomas de abstinencia, en la que predominan los síntomas psicológicos.
7. En este sentido, destacan tres subgrupos latentes: pacientes con probabilidades bajas de experimentar cualquier tipo de síntoma, pacientes con probabilidades

altas de experimentar tanto síntomas físicos como psicológicos, y pacientes con probabilidades altas de experimentar específicamente síntomas psicológicos.

8. A medida que los pacientes experimentan una mayor diversidad de síntomas de abstinencia, se observa una mayor duración del tratamiento con opioides, niveles más elevados de intensidad e interferencia del dolor, así como una mayor prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión y consumo problemático de opioides.
9. Además, la experiencia de síntomas de abstinencia físicos y psicológicos se relaciona con el craving y el consumo de opioides en combinación.
10. En general, los síntomas de abstinencia, incluyendo tanto su mayor gravedad como su experiencia diferencial en función del distrés psicológico y de los distintos tipos de síntomas, también destacan por su asociación con la gravedad del Trastorno por Consumo de Opioides.
11. A largo plazo, la gravedad de los síntomas de abstinencia se sitúa, a su vez, como el predictor más fuerte del trastorno moderado-grave, seguido de la intensidad del craving.
12. En contraste, la tolerancia resulta ser el único factor diagnóstico que predice la gravedad leve del trastorno.
13. En cuanto a los factores transdiagnósticos, la disfunción en el procesamiento de recompensas y en los sistemas de regulación influyen significativamente en el Trastorno por Consumo de Opioides moderado-grave a lo largo del tiempo. Concretamente, la capacidad reducida para experimentar placer anticipatorio y, en menor medida y de forma independiente, las conductas obsesivo-compulsivas, la desregulación emocional y la peor calidad de sueño.
14. Por último, cabe destacar el papel fundamental del control cognitivo por ser el único factor transdiagnóstico capaz de predecir tanto el trastorno leve como el moderado-grave, incluso considerando otros factores.

En conclusión, estos hallazgos aportan una comprensión más amplia e integral de los factores que influyen en la adicción a opioides en la población con dolor crónico en tratamiento con estos fármacos. Además, ponen de relieve el papel fundamental de los síntomas de abstinencia y la tolerancia pese a su eliminación como criterios diagnósticos y subrayan la importancia de las variables psicológicas. Por otro lado, proporcionan un mayor conocimiento acerca de los mecanismos transdiagnósticos que podrían subyacer al desarrollo y progresión de la adicción a opioides y que podrían explicar la alta comorbilidad con otros trastornos. Un conocimiento que es esencial para orientar futuras investigaciones en el desarrollo de evaluaciones más precisas para la detección temprana del riesgo de adicción, así como en el diseño de estrategias de prevención y tratamiento más específicas que mejoren los resultados de eficacia y efectividad en esta población.





2.6. Referencias

- Aaron, R. V., Finan, P. H., Wegener, S. T., Keefe, F. J., & Lumley, M. A. (2020). Emotion Regulation as a Transdiagnostic Factor Underlying Co-occurring Chronic Pain and Problematic Opioid Use. *The American psychologist*, 75(6), 796-810. <https://doi.org/10.1037/amp0000678>
- Aaron, R. V., Jung Mun, C., McGill, L. S., Finan, P. H., & Campbell, C. M. (2022). The longitudinal relationship between emotion regulation and pain-related outcomes: Results from a large, online prospective study. *The journal of pain*, 23(6), 981-994. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.12.008>
- Abdel Shaheed, C., Awal, W., Zhang, G., Gilbert, S. E., Gallacher, D., McLachlan, A., Day, R. O., Ferreira, G. E., Jones, C. M., Ahedi, H., Tamrakar, M., Blyth, F. M., Stanaway, F., & Maher, C. G. (2022). Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Medical Journal of Australia*, 216(6), 305-311. <https://doi.org/10.5694/mja2.51392>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2024). *Utilización de medicamentos analgésicos opioides en España*. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaMmYzNzU3NzctOGFjMC00MTYwLTkyODAtNmJhZWY5YTE4MzM5IiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOjh9>
- Alonso-García, M., & Sarría-Santamera, A. (2020). The Economic and Social Burden of Low Back Pain in Spain: A National Assessment of the Economic and Social Impact of Low Back Pain in Spain. *Spine*, 45(16), E1026. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003476>

- 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. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(99\)00074-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(99)00074-5)
- American Pain Society. (2016). *Principles of Analgesic Use* (7th ed.). American Pain Society.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., Text Revision). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed., Text Revision). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- American Society of Addiction Medicine. (2020). The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. *Journal of Addiction Medicine*, 14(2S), 1. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000633>
- Archambault, L., Bertrand, K., Martel, M. O., Bérubé, M., Belhouari, S., & Perreault, M. (2024). The current state of knowledge on care for co-occurring chronic pain and opioid use disorder: A scoping review. *Journal of Clinical Nursing*, 33, 3056-3076. <https://doi.org/10.1111/jocn.17139>
- Ashrafioun, L. (2016). Prescription Opioid Craving: Relationship With Pain and Substance Use-Related Characteristics. *Substance Use & Misuse*, 51(11), 1512-1520. <https://doi.org/10.1080/10826084.2016.1188948>

- Aziz, Q., Giamberardino, M. A., Barke, A., Korwisi, B., Baranowski, A. P., Wesselmann, U., 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 visceral pain. *PAIN*, 160(1), 69. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001362>
- 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. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 37(5), 313-323. <https://doi.org/10.3109/00952990.2011.596982>
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Manuel Núñez-Olarte, J., Perulero, N., Gálvez, R., Carulla, J., & S. Cleeland, C. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Medicina Clínica*, 120(2), 52-59. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73601-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73601-X)
- Bahji, A., Cheng, B., Gray, S., & Stuart, H. (2020). Mortality Among People With Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Addiction Medicine*, 14(4), e118. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000606>
- Bakhshaie, J., Rogers, A. H., Kauffman, B. Y., Tran, N., Buckner, J. D., Ditre, J. W., & Zvolensky, M. J. (2019). Emotion dysregulation as an explanatory factor in the relation between negative affectivity and non-medical use of opioid in a diverse young adult sample. *Addictive Behaviors*, 95, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.02.025>
- Baldacchino, A., Balfour, D. J. K., Passetti, F., Humphris, G., & Matthews, K. (2012). Neuropsychological consequences of chronic opioid use: A quantitative review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2056-2068. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.006>
- Ballantyne, J. C., & Koob, G. F. (2021). Allostasis theory in opioid tolerance. *Pain*, 162(9), 2315-2319. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002280>

- Ballantyne, J. C., Sullivan, M. D., & Koob, G. F. (2019). Refractory dependence on opioid analgesics: *PAIN*, *160*(12), 2655-2660.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001680>
- Ballantyne, J. C., Sullivan, M. D., & Koob, G. F. (2020). Reply to Cohen and Murnion. *PAIN*, *161*(7), 1683. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001891>
- Balodis, I. M., & Potenza, M. N. (2015). Anticipatory Reward Processing in Addicted Populations: A Focus on the Monetary Incentive Delay Task. *Biological psychiatry*, *77*(5), 434-444. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.020>
- 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), 34-42.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.03.021>
- Barry, D. T., Beitel, M., Cutter, C. J., Fiellin, D. A., Kerns, R. D., Moore, B. A., Oberleitner, L., Madden, L. M., Liong, C., Ginn, J., & Schottenfeld, R. S. (2019). An evaluation of the feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of cognitive-behavioral therapy for opioid use disorder and chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*, *194*, 460-467.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.015>
- Barry, D. T., Cutter, C. J., Beitel, M., Kerns, R. D., Liong, C., & Schottenfeld, R. S. (2016). Psychiatric Disorders Among Patients Seeking Treatment for Co-Occurring Chronic Pain and Opioid Use Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *77*(10), 1413-1419. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09963>
- Bedson, J., Chen, Y., Ashworth, J., Hayward, R. A., Dunn, K. M., & Jordan, K. P. (2019). Risk of adverse events in patients prescribed long-term opioids: A cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *European Journal of Pain*, *23*(5), 908-922. <https://doi.org/10.1002/ejp.1357>

- Béliveau, A., Castilloux, A.-M., Tannenbaum, C., Vincent, P., de Moura, C. S., Bernatsky, S., & Moride, Y. (2021). Predictors of long-term use of prescription opioids in the community-dwelling population of adults without a cancer diagnosis: A retrospective cohort study. *CMAJ Open*, 9(1), E96-E106. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200076>
- Bergeria, C. L., Huhn, A. S., & Dunn, K. E. (2020). The impact of naturalistic cannabis use on self-reported opioid withdrawal. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 113, 108005. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2020.108005>
- Bialas, P., Maier, C., Klose, P., & Häuser, W. (2020). Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *European Journal of Pain*, 24(2), 265-278. <https://doi.org/10.1002/ejp.1496>
- Bickel, W. K., & Athamneh, L. N. (2020). A Reinforcer Pathology Perspective on Relapse. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 113(1), 48-56. <https://doi.org/10.1002/jeab.564>
- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., & Gatchalian, K. M. (2011). The Behavioral Economics and Neuroeconomics of Reinforcer Pathologies: Implications for Etiology and Treatment of Addiction. *Current psychiatry reports*, 13(5), 406-415. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0215-1>
- Bickel, W. K., Johnson, M. W., Koffarnus, M. N., MacKillop, J., & Murphy, J. G. (2014). The Behavioral Economics of Substance Use Disorders: Reinforcement pathologies and their repair. *Annual review of clinical psychology*, 10, 641-677. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153724>
- Bickel, W. K., Snider, S. E., & Mellis, A. M. (2019). Using an Experimental Medicine Approach to Identify Novel Determinants of Addiction. *Perspectives on Behavior Science*, 42(3), 385-396. <https://doi.org/10.1007/s40614-019-00215-0>
- Bienek, N., Maier, C., Kaisler, M., Michel-Lauter, B., Schwarzer, A., & Meyer-Frießem, C. H. (2019). Intensity of Withdrawal Symptoms During Opioid Taper in Patients with Chronic Pain—Individualized or Fixed Starting Dosage? *Pain Medicine*, 20(12), 2438-2449. <https://doi.org/10.1093/pm/pny320>

- Birke, H., Ekholm, O., Sjøgren, P., Kurita, G. p., & Højsted, J. (2017). Long-term opioid therapy in Denmark: A disappointing journey. *European Journal of Pain*, 21(9), 1516-1527. <https://doi.org/10.1002/ejp.1053>
- Bjork, J. M., Keyser-Marcus, L., Vassileva, J., Ramey, T., Houghton, D. C., & Moeller, F. G. (2022). Attentional function and inhibitory control in different substance use disorders. *Psychiatry Research*, 313, 114591. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114591>
- Black-Tiong, S., Gonzalez-Chica, D., & Stocks, N. (2021). Trends in long-term opioid prescriptions for musculoskeletal conditions in Australian general practice: A national longitudinal study using MedicineInsight, 2012-2018. *BMJ Open*, 11(4), e045418. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045418>
- Blanco, C., & Volkow, N. D. (2019). Management of opioid use disorder in the USA: Present status and future directions. *The Lancet*, 393(10182), 1760-1772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33078-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33078-2)
- Bono, R., Alarcón, R., Arnau, J., García-Castro, F. J., & Blanca, M. J. (2023). Robustness of Generalized Linear Mixed Models for Split-Plot Designs with Binary Data. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 39(2), 332-343. <https://doi.org/10.6018/analesps.527421>
- Borgne, M. L., Boudoukha, A. H., Petit, A., & Roquelaure, Y. (2017). Chronic low back pain and the transdiagnostic process: How do cognitive and emotional dysregulations contribute to the intensity of risk factors and pain? *Scandinavian Journal of Pain*, 17(1), 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.08.008>
- 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. <https://doi.org/10.2147/SAR.S85667>

- 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. *Journal of Addictive Diseases*, 30(3), 185-194. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.581961>
- Boysen, P. G., Patel, J. H., & King, A. N. (2023). Brief History of Opioids in Perioperative and Periprocedural Medicine to Inform the Future. *The Ochsner Journal*, 23(1), 43-49. <https://doi.org/10.31486/toj.22.0065>
- Brecht, D. M., Stephens, J., & Gatchel, R. J. (2020). Interdisciplinary Pain Management Programs in the Treatment of Pain Conditions. En C. E. Noe (Ed.), *Pain Management for Clinicians: A Guide to Assessment and Treatment* (pp. 461-489). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39982-5_18
- Brownstein, M. J. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(12), 5391-5393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC46725/>
- Bruneau, A., Frimerman, L., Verner, M., Sirois, A., Fournier, C., Scott, K., Perez, J., Shir, Y., & Martel, M. O. (2021). Day-to-day opioid withdrawal symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, 225, 108787. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108787>
- Bruneau, J., Ahamad, K., Goyer, M.-È., Poulin, G., Selby, P., Fischer, B., Wild, T. C., & Wood, E. (2018). Management of opioid use disorders: A national clinical practice guideline. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 190(9), E247-E257. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170958>
- Buyse, D. J., Reynolds, 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. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

- Campbell, G., Bruno, R., Lintzeris, N., Cohen, M., Nielsen, S., Hall, W., Larance, B., Mattick, R. P., Blyth, F., Farrell, M., & 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. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000548>
- Campbell, G., Noghrehchi, F., Nielsen, S., Clare, P., Bruno, R., Lintzeris, N., Cohen, M., Blyth, F., Hall, W., Larance, B., Hungerford, P., Dobbins, T., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2020). Risk factors for indicators of opioid-related harms amongst people living with chronic non-cancer pain: Findings from a 5-year prospective cohort study. *eClinicalMedicine*, 28. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100592>
- Campbell, J. N. (1996). APS 1995 Presidential address. *Pain Forum*, 5(1), 85-88. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(96\)80076-6](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(96)80076-6)
- Carballo, J. L., Coloma-Carmona, A., & Mrozowicz-Gaudy, D. (2016). Evaluación psicológica del abuso de fármacos opioides. *Papeles del Psicólogo*, 37(1), 7.
- Carpenter, R. W., Lane, S. P., Bruehl, S., & Trull, T. J. (2019). Concurrent and lagged associations of prescription opioid use with pain and negative affect in the daily lives of chronic pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(10), 872-886. <https://doi.org/10.1037/ccp0000402.supp>
- Cashin, A. G., Wand, B. M., O'Connell, N. E., Lee, H., Rizzo, R. R., Bagg, M. K., O'Hagan, E., Maher, C. G., Furlan, A. D., van Tulder, M. W., & McAuley, J. H. (2023). Pharmacological treatments for low back pain in adults: An overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD013815. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013815.pub2>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.05.007>

- Chan, G. C. K., Sun, T., Stjepanović, D., Vu, G., Hall, W. D., Connor, J. P., & Leung, J. (2024). Designing observational studies for credible causal inference in addiction research—Directed acyclic graphs, modified disjunctive cause criterion and target trial emulation. *Addiction*, 119(6), 1125-1134. <https://doi.org/10.1111/add.16442>
- Cheatle, M. D. (2015). Prescription Opioid Misuse, Abuse, Morbidity, and Mortality: Balancing Effective Pain Management and Safety. *Pain Medicine*, 16(suppl_1), S3-S8. <https://doi.org/10.1111/pme.12904>
- Cheatle, M. D., Falcone, M., Dhingra, L., & Lerman, C. (2020). Independent association of tobacco use with opioid use disorder in patients of European ancestry with chronic non-cancer pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 209, 107901. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107901>
- Cheatle, M. D., Gallagher, R. M., & O'Brien, C. P. (2018). Low Risk of Producing an Opioid Use Disorder in Primary Care by Prescribing Opioids to Prescreened Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Medicine: The Official Journal of the American Academy of Pain Medicine*, 19(4), 764-773. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx032>
- Chou, R., Hartung, D., Turner, J., Blazina, I., Chan, B., Levander, X., McDonagh, M., Selph, S., Fu, R., & Pappas, M. (2020). *Opioid Treatments for Chronic Pain*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556253/>
- 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. *Annals of Internal Medicine*, 162(4), 276-286. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- 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. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.3/tcicero>

- 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 and Alcohol Dependence*, 138, 202-208.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701>
- Cohen, B. H. (2013). *Explaining psychological statistics* (4th ed.). John Wiley and Sons Inc.
- Cohen, M., & Murnion, B. (2020). Does “dependence” on opioids constitute a distinct clinical state? *PAIN*, 161(7), 1682.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001892>
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082-2097.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Coloma-Carmona, A., & Carballo, J. L. (2023). Assessing Opioid Abuse in Chronic Pain Patients: Further Validation of the Prescription Opioid Misuse Index (POMI) Using Item Response Theory. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-023-01029-7>
- 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.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013>
- 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. <https://doi.org/10.1002/ejp.1305>

- 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*, 68(6), 199-204.
<https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002>
- Cooperman, N. A., Hanley, A. W., Kline, A., & Garland, E. L. (2021). A pilot randomized clinical trial of mindfulness-oriented recovery enhancement as an adjunct to methadone treatment for people with opioid use disorder and chronic pain: Impact on illicit drug use, health, and well-being. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 127, 108468. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108468>
- Cooperman, N. A., Lu, S.-E., Hanley, A. W., Puvananayagam, T., Dooley-Budsock, P., Kline, A., & Garland, E. L. (2024). Telehealth Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement vs Usual Care in Individuals With Opioid Use Disorder and Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 81(4), 338-346.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.5138>
- Coughlin, L. N., Ilgen, M. A., Jannausch, M., Walton, M. A., & Bohnert, K. M. (2021). Progression of cannabis withdrawal symptoms in people using medical cannabis for chronic pain. *Addiction*, 116(8), 2067-2075. <https://doi.org/10.1111/add.15370>
- Cousijn, J., & van Duijvenvoorde, A. C. K. (2018). Cognitive and Mental Health Predictors of Withdrawal Severity During an Active Attempt to Cut Down Cannabis Use. *Frontiers in Psychiatry*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00301>
- Cragg, A., Hau, J. P., Woo, S. A., Kitchen, S. A., Liu, C., Doyle-Waters, M. M., & Hohl, C. M. (2019). Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.04.019>
- Cruz, S. L., & Rafful, C. (2022). A Brief History of Opioids and the Evolution of Concepts Associated with Substance Use Disorders. En S. L. Cruz (Ed.), *Opioids: Pharmacology, Abuse, and Addiction* (pp. 3-23). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-09936-6_1

- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: Facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology: Forum - The Research Domain Criteria Project. *World Psychiatry*, 13(1), 28-35.
<https://doi.org/10.1002/wps.20087>
- Cuthbert, B. N. (2022). Research Domain Criteria (RDoC): Progress and Potential. *Current directions in psychological science*, 31(2), 107-114.
<https://doi.org/10.1177/09637214211051363>
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., Kerns, R., Von Korff, M., Porter, L., & Helmick, C. (2018). Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults—United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(36), 1001-1006.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Daut, R. L., Cleeland, C. S., & Flanery, R. C. (1983). Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*, 17(2), 197-210. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90143-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90143-4)
- De La Rosa, J. S., Brady, B. R., Ibrahim, M. M., Herder, K. E., Wallace, J. S., Padilla, A. R., & Vanderah, T. W. (2024). Co-occurrence of chronic pain and anxiety/depression symptoms in U.S. adults: Prevalence, functional impacts, and opportunities. *PAIN*, 165(3), 666.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003056>
- Degenhardt, L., Bruno, R., Lintzeris, N., Hall, W., Nielsen, S., Larance, B., Cohen, M., & 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.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00005-X)
- Denis, C. M., Gelernter, J., Hart, A. B., & Kranzler, H. R. (2015). Inter-observer reliability of DSM-5 substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 153, 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.019>

- Dennis, B. B., Bawor, M., Naji, L., Chan, C. K., Varenbut, J., Paul, J., Varenbut, M., Daiter, J., Plater, C., Pare, G., Marsh, D. C., Worster, A., Desai, D., Thabane, L., & Samaan, Z. (2015). Impact of Chronic Pain on Treatment Prognosis for Patients with Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9, 59-80. <https://doi.org/10.4137/SART.S30120>
- Ditre, J. W., Zale, E. L., & LaRowe, L. R. (2019). A Reciprocal Model of Pain and Substance Use: Transdiagnostic Considerations, Clinical Implications, and Future Directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 503-528. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095440>
- Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*, 315(15), 1624-1645. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1464>
- Dowell, D., Ragan, K. R., Jones, C. M., Baldwin, G. T., & Chou, R. (2022). CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain—United States, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 71(3), 1-95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Driessen, M., Lange, W., Junghanns, K., & Wetterling, T. (2005). Proposal of a comprehensive clinical typology of alcohol withdrawal—A cluster analysis approach. *Alcohol and Alcoholism*, 40(4), 308-313. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh167>
- Duarte, D. F. (2005). Opium and opioids: A brief history. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 55, 135-146. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942005000100015>
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1111/pme.12640>

- Dunn, K., Bergeria, C., Huhn, A. S., & Strain, E. C. (2020). Differences in patient-reported and observer-rated opioid withdrawal symptom etiology, time course, and relationship to clinical outcome. *Drug and Alcohol Dependence*, 215, 108212. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108212>
- Dunn, K. E., Saulsgiver, K. A., Miller, M. E., Nuzzo, P. A., & Sigmon, S. C. (2015). Characterizing opioid withdrawal during double-blind buprenorphine detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*, 151, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.02.033>
- 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. *The Clinical Journal of Pain*, 30(7), 557-564. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000021>
- Edwards, P. (2010). Questionnaires in clinical trials: Guidelines for optimal design and administration. *Trials*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-2>
- Elkader, A. K., Brands, B., Callaghan, R., & Sproule, B. A. (2009). Exploring the relationship between perceived inter-dose opioid withdrawal and patient characteristics in methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 105(3), 209-214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.07.003>
- Elliott, K. R., & Jones, E. (2019). The association between frequency of opioid misuse and opioid use disorder among youth and adults in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 73-77. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.008>
- Ellis, J. D., Mun, C. J., Epstein, D. H., Phillips, K. A., Finan, P. H., & Preston, K. L. (2022). Intra-individual variability and stability of affect and craving among individuals receiving medication treatment for opioid use disorder. *Neuropsychopharmacology*, 47(10), 1836-1843. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01352-y>
- Elman, I., & Borsook, D. (2016). Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron*, 89(1), 11-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>

- Elrashidi, M. Y., Philpot, L. M., Ramar, P., Leasure, W. B., & Ebbert, J. O. (2018). Depression and Anxiety Among Patients on Chronic Opioid Therapy. *Health Services Research and Managerial Epidemiology*, 5, 2333392818771243. <https://doi.org/10.1177/2333392818771243>
- Els, C., Jackson, T. D., Kunyk, D., Lappi, V. G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., Sharma, S., Kolahdooz, F., & 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*, 2017(10), CD012509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2>
- Elsesser, K., & Cegla, T. (2017). Long-term treatment in chronic noncancer pain: Results of an observational study comparing opioid and nonopioid therapy. *Scandinavian Journal of Pain*, 17, 87-98. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.07.005>
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Esteve, R., Barrado-Moreno, V., Ramírez-Maestre, C., Serrano-Ibáñez, E. R., de la Vega, R., Ruiz-Párraga, G. T., Sainero-Tirado, G., Fernández Baena, M., Jensen, M., & López-Martínez, A. E. (2024). Psychological profiles and prescription opioid misuse, craving, and withdrawal in people with chronic pain. *European Journal of Pain*, 28, 943-959. <https://doi.org/10.1002/ejp.2233>
- Evans, C. J., & Cahill, C. M. (2016). Neurobiology of opioid dependence in creating addiction vulnerability. *F1000Research*, 5, 1748. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.8369.1>
- Evans, D. E., & Rothbart, M. K. (2007). Developing a model for adult temperament. *Journal of Research in Personality*, 41(4), 868-888. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2006.11.002>

- Falasinnu, T., Hossain, M. B., Weber, K. A., Helmick, C. G., Karim, M. E., & Mackey, S. (2023). The Problem of Pain in the United States: A Population-Based Characterization of Biopsychosocial Correlates of High Impact Chronic Pain using the National Health Interview Survey. *The journal of pain*, 24(6), 1094-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.03.008>
- Fatoye, F., Gebrye, T., Ryan, C. G., Useh, U., & Mbada, C. (2023). Global and regional estimates of clinical and economic burden of low back pain in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11, 1098100. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1098100>
- Fayaz, A., Croft, P., Langford, R. M., Donaldson, L. J., & Jones, G. T. (2016). Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*, 6(6), e010364. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>
- Fernández-Artamendi, S., Florez Menéndez, G., Cortés-Tomás, M.-T., & Pascual Pastor, F. S. (2024). Dual pathology? Reviewing the conceptualization of comorbidity in addictions. *Adicciones*, 36(1), 3-10. <https://doi.org/10.20882/adicciones.2053>
- Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Aali, A., Abate, Y. H., Abbafati, C., Abbastabar, H., ElHafeez, S. A., Abdelmasseh, M., Abd-Elsalam, S., Abdollahi, A., Abdullahi, A., Abegaz, K. H., Zuñiga, R. A. A., Aboagye, R. G., Abolhassani, H., Abreu, L. G., Abualruz, H., Abu-Gharbieh, E., Abu-Rmeileh, N. M., ... Murray, C. J. L. (2024). Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 403(10440), 2133-2161. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
- Figee, M., Pattij, T., Willuhn, I., Luigjes, J., van den Brink, W., Goudriaan, A., Potenza, M. N., Robbins, T. W., & Denys, D. (2016). Compulsivity in obsessive–compulsive disorder and addictions. *European Neuropsychopharmacology*, 26(5), 856-868. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.003>

- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- Finnerup, N. B., Nikolajsen, L., & Rice, A. S. C. (2022). Transition from acute to chronic pain: A misleading concept? *PAIN*, *163*(9), e985. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002631>
- Fishbain, D. A., Pulikal, A., Lewis, J. E., & Gao, J. (2017). Chronic Pain Types Differ in Their Reported Prevalence of Post -Traumatic Stress Disorder (PTSD) and There Is Consistent Evidence That Chronic Pain Is Associated with PTSD: An Evidence-Based Structured Systematic Review. *Pain Medicine*, *18*(4), 711-735. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw065>
- Florence, C., Luo, F., & Rice, K. (2021). The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States, 2017. *Drug and Alcohol Dependence*, *218*, 108350. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108350>
- Foa, E. B., Huppert, J. D., Leiberg, S., Langner, R., Kichic, R., Hajcak, G., & Salkovskis, P. M. (2002). The Obsessive-Compulsive Inventory: Development and validation of a short version. *Psychological Assessment*, *14*(4), 485-496. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.14.4.485>
- Fonseca-Pedrero, E., & Al-Halabí, S. (2024). On suicidal behaviour and addictive behaviours. *Adicciones*, *36*(2), 121-128. <https://doi.org/10.20882/adicciones.2074>
- Frimerman, L., Verner, M., Sirois, A., Scott, K., Bruneau, A., Perez, J., Shir, Y., & Martel, M. O. (2021). Day-to-day hedonic and calming effects of opioids, opioid craving, and opioid misuse among patients with chronic pain prescribed long-term opioid therapy. *PAIN*, *162*(8), 2214-2224. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002220>

- Gard, D. E., Gard, M. G., Kring, A. M., & John, O. P. (2006). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *Journal of Research in Personality*, 40(6), 1086-1102.
<https://doi.org/10.1016/j.jrp.2005.11.001>
- Garfield, J. B. B., Cotton, S. M., Allen, N. B., Cheetham, A., Kras, M., Yücel, M., & Lubman, D. I. (2017). Evidence that anhedonia is a symptom of opioid dependence associated with recent use. *Drug and Alcohol Dependence*, 177, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.012>
- Garfield, J. B. B., Cotton, S. M., & Lubman, D. I. (2016). Psychometric properties, validity, and reliability of the Temporal Experience of Pleasure Scale state version in an opioid-dependent sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 238-246.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.011>
- Garland, E. L., Bryan, C. J., Nakamura, Y., Froeliger, B., & Howard, M. O. (2017). Deficits in autonomic indices of emotion regulation and reward processing associated with prescription opioid use and misuse. *Psychopharmacology*, 234(4), 621-629. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4494-4>
- Garland, E. L., Froeliger, B., & Howard, M. O. (2015). Allostatic dysregulation of natural reward processing in prescription opioid misuse: Autonomic and attentional evidence. *Biological Psychology*, 105, 124-129.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.01.005>
- Garland, E. L., Froeliger, B., Passik, S. D., & Howard, M. O. (2013). Attentional Bias For Prescription Opioid Cues Among Opioid Dependent Chronic Pain Patients. *Journal of behavioral medicine*, 36(6), 10.1007/s10865-012-9455-9458.
<https://doi.org/10.1007/s10865-012-9455-8>
- 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 & Biobehavioral Reviews*, 37(10, Part 2), 2597-2607.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.006>

- Garland, E. L., Hanley, A. W., Kline, A., & Cooperman, N. A. (2019). Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid craving among individuals with opioid use disorder and chronic pain in medication assisted treatment: Ecological momentary assessments from a stage 1 randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence*, 203, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.07.007>
- Garland, E. L., Hanley, A. W., Nakamura, Y., Barrett, J. W., Baker, A. K., Reese, S. E., Riquino, M. R., Froeliger, B., & Donaldson, G. W. (2022). Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement vs Supportive Group Therapy for Co-occurring Opioid Misuse and Chronic Pain in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 182(4), 407-417. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0033>
- Garland, E. L., & Howard, M. O. (2014). Opioid Attentional Bias and Cue-Elicited Craving Predict Future Risk of Prescription Opioid Misuse Among Chronic Pain Patients. *Drug and alcohol dependence*, 144, 283-287. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.09.014>
- Garland, E. L., & Howard, M. O. (2021). Prescription Opioid Misusers Exhibit Blunted Parasympathetic Regulation During Inhibitory Control Challenge. *Psychopharmacology*, 238(3), 765-774. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05729-z>
- Garland, E. L., Manusov, E. G., Froeliger, B., Kelly, A., Williams, J. M., & Howard, M. O. (2014). Mindfulness-oriented recovery enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: Results from an early-stage randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(3), 448-459. <https://doi.org/10.1037/a0035798>
- Garland, E. L., Trøstheim, M., Eikemo, M., Ernst, G., & Leknes, S. (2020). Anhedonia in chronic pain and prescription opioid misuse. *Psychological Medicine*, 50(12), 1977-1988. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002010>
- 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. <https://doi.org/10.1037/a0035514>

- Gauld, C., Baillet, E., Micoulaud-Franchi, J.-A., Kervran, C., Serre, F., & Auriacombe, M. (2023). The centrality of craving in network analysis of five substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 245, 109828. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109828>
- Geneen, L. J., Moore, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., & Smith, B. H. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD011279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3>
- Glasper, A., Gossop, M., de Wet, C., Reed, L., & Bearn, J. (2008). Influence of the dose on the severity of opiate withdrawal symptoms during methadone detoxification. *Pharmacology*, 81(2), 92-96. <https://doi.org/10.1159/000109982>
- González-Roz, A., Secades-Villa, R., Martínez-Loredo, V., Fernández-Hermida, J. R., González-Roz, A., Secades-Villa, R., Martínez-Loredo, V., & Fernández-Hermida, J. R. (2020). Aportaciones de la Economía Conductual a la evaluación, la prevención y el tratamiento psicológico en adicciones. *Papeles del Psicólogo*, 41(2), 91-98. <https://doi.org/10.23923/pap.psicol2020.2922>
- Greenwald, M. K., Moses, T. E. H., & Roehrs, T. A. (2021). At the intersection of sleep deficiency and opioid use: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Translational Research*, 234, 58-73. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.03.006>
- Gregory, W. (1831). On a Process for Preparing Economically the Muriate of Morphia. *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, 35(107), 331-338.
- Grelz, H., Rivano Fischer, M., Priouzfard, M., Midlöv, P., & Ringqvist, Å. (2022). Prevalence Of Long-Term Opioid Therapy In A Chronic Non-Cancer Pain Population Attending A University-Based Tertiary Pain Clinic In Sweden: A Cross-Sectional Study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 54, 1981. <https://doi.org/10.2340/jrm.v54.1981>
- Groenewald, C. B., Law, E. F., Rabbitts, J. A., & Palermo, T. M. (2020). Associations between adolescent sleep deficiency and prescription opioid misuse in adulthood. *Sleep*, 44(3), zsaa201. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa201>

- 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. <https://doi.org/10.2147/JPR.S131979>
- Hamaker, E. L., & Muthén, B. (2020). The fixed versus random effects debate and how it relates to centering in multilevel modeling. *Psychological Methods*, 25(3), 365-379. <https://doi.org/10.1037/met0000239>
- Hamilton, G. R., & Baskett, T. F. (2000). In the arms of morpheus: The development of morphine for postoperative pain relief. *Canadian Journal of Anesthesia*, 47(4), 367-374. <https://doi.org/10.1007/BF03020955>
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Hasin, D. S., Shmulewitz, D., Stohl, M., Greenstein, E., Aharonovich, E., Petronis, K. R., Von Korff, M., Datta, S., Sonty, N., Ross, S., Inturrisi, C., Weinberger, M. L., Scodes, J., & Wall, M. M. (2022). Diagnosing Prescription Opioid Use Disorder in Patients Using Prescribed Opioids for Chronic Pain. *American Journal of Psychiatry*, 179(10), 715-725. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21070721>
- Hasin, D., Shmulewitz, D., Stohl, M., Greenstein, E., Roncone, S., Aharonovich, E., & Wall, M. (2020). Test-retest reliability of DSM-5 substance disorder measures as assessed with the PRISM-5, a clinician-administered diagnostic interview. *Drug and Alcohol Dependence*, 216, 108294. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108294>
- Haythornthwaite, J. A., Menefee, L. A., Quatrano-Piacentini, A. L., & Pappagallo, M. (1998). Outcome of Chronic Opioid Therapy for Non-Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 15(3), 185-194. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(97\)00352-7](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00352-7)

- Hebert, S. V., Green, M. A., Mashaw, S. A., Brouillette, W. D., Nguyen, A., Dufrene, K., Shelvan, A., Patil, S., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2024). Assessing Risk Factors and Comorbidities in the Treatment of Chronic Pain: A Narrative Review. *Current Pain and Headache Reports*, 28(6), 525-534. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01249-z>
- Heiwe, S., Lönnquist, I., & Källmén, H. (2011). Potential risk factors associated with risk for drop-out and relapse during and following withdrawal of opioid prescription medication. *European Journal of Pain*, 15(9), 966-970. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.03.006>
- Herring, A. A., Perrone, J., & Nelson, L. S. (2019). Managing Opioid Withdrawal in the Emergency Department With Buprenorphine. *Annals of Emergency Medicine*, 73(5), 481-487. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.11.032>
- Higgins, C., Smith, B. H., & Matthews, K. (2019). Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 122(6), e114-e126. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.019>
- Howard, M. C., & Hoffman, M. E. (2018). Variable-centered, person-centered, and person-specific approaches: Where theory meets the method. *Organizational Research Methods*, 21(4), 846-876. <https://doi.org/10.1177/1094428117744021>
- Hser, Y.-I., Mooney, L. J., Saxon, A. J., Miotto, K., Bell, D. S., Zhu, Y., Liang, D., & Huang, D. (2017). High Mortality Among Patients With Opioid Use Disorder in a Large Healthcare System. *Journal of Addiction Medicine*, 11(4), 315. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000312>
- Hudak, J., Bernat, E. M., Fix, S. T., Prince, K. C., Froeliger, B., & Garland, E. L. (2022). Neurophysiological Deficits During Reappraisal of Negative Emotional Stimuli in Opioid Misuse. *Biological psychiatry*, 91(12), 1070-1078. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.01.019>

- Hudak, J., Prince, K. C., Marchand, W. R., Nakamura, Y., Hanley, A. W., Bryan, C. J., Froeliger, B., & Garland, E. L. (2021). The temporal dynamics of emotion dysregulation in prescription opioid misuse. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 104, 110024. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110024>
- Huhn, A. S., Meyer, R. E., Harris, J. D., Ayaz, H., Deneke, E., Stankoski, D. M., & Bunce, S. C. (2016). Evidence of anhedonia and differential reward processing in prefrontal cortex among post-withdrawal patients with prescription opiate dependence. *Brain Research Bulletin*, 123, 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.12.004>
- Hursh, S. R. (1980). Economic concepts for the analysis of behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 34(2), 219-238. <https://doi.org/10.1901/jeab.1980.34-219>
- Hursh, S. R. (1984). Behavioral economics. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 42(3), 435-452. <https://doi.org/10.1901/jeab.1984.42-435>
- Husak, A. J., & Bair, M. J. (2020). Chronic Pain and Sleep Disturbances: A Pragmatic Review of Their Relationships, Comorbidities, and Treatments. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 21(6), 1142-1152. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz343>
- IBM Corporation. (2017). *IBM SPSS Statistics for Macintosh* (Versión 25.0) [Software]. IBM Corporation.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2024). *Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study*. Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study>

- Jamison, R. N., Edwards, R. R., Liu, X., Ross, E. L., Michna, E., Warnick, M., & Wasan, A. D. (2013). Relationship of Negative Affect and Outcome of an Opioid Therapy Trial Among Low Back Pain Patients. *Pain Practice*, 13(3), 173-181. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00575.x>
- Jamison, R. N., Schein, J. R., Vallow, S., Ascher, S., Vorsanger, G. J., & Katz, N. P. (2003). Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(4), 913-921. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00310-5](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00310-5)
- Jayawardana, S., Forman, R., Johnston-Webber, C., Campbell, A., Berterame, S., Joncheere, C. de, Aitken, M., & Mossialos, E. (2021). Global consumption of prescription opioid analgesics between 2009-2019: A country-level observational study. *eClinicalMedicine*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101198>
- Jensen, T. S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J. D., Rice, A. S. C., & Treede, R.-D. (2011). A new definition of neuropathic pain. *PAIN*, 152(10), 2204. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>
- Jones, J. (1700). *The mysteries of opium reveal'd*. London: Printed for Richard Smith.
- Jones, M. R., Viswanath, O., Peck, J., Kaye, A. D., Gill, J. S., & Simopoulos, T. T. (2018). A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain and Therapy*, 7(1), 13-21. <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0097-6>
- Ju, C., Wei, L., Man, K. K. C., Wang, Z., Ma, T.-T., Chan, A. Y. L., Brauer, R., Chui, C. S. L., Chan, E. W., Jani, Y. H., Hsia, Y., Wong, I. C. K., & Lau, W. C. Y. (2022). Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: A longitudinal study. *The Lancet Public Health*, 7(4), e335-e346. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00013-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00013-5)
- Kamerman, P. R., Bradshaw, D., Laubscher, R., Pillay-van Wyk, V., Gray, G. E., Mitchell, D., & Chetty, S. (2020). Almost 1 in 5 South African adults have chronic pain: A prevalence study conducted in a large nationally representative sample. *PAIN*, 161(7), 1629. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001844>

- Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J. E. M., Ostelo, R. W. J. G., Guzman, J., & van Tulder, M. W. (2014). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(9), CD000963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000963.pub3>
- Kang, H. (2013). The prevention and handling of the missing data. *Korean Journal of Anesthesiology*, 64(5), 402-406. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.5.402>
- Katz, C., El-Gabalawy, R., Keyes, K. M., Martins, S. S., & Sareen, J. (2013). Risk factors for incident nonmedical prescription opioid use and abuse and dependence: Results from a longitudinal nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 132(1), 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.01.010>
- Kelty, E., & Hulse, G. (2018). Morbidity and mortality in opioid dependent patients after entering an opioid pharmacotherapy compared with a cohort of non-dependent controls. *Journal of Public Health*, 40(2), 409-414. <https://doi.org/10.1093/pubmed/idx063>
- Kendler, K. S., Lönn, S. L., Ektor-Andersen, J., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2023). Risk factors for the development of opioid use disorder after first opioid prescription: A Swedish national study. *Psychological Medicine*, 53(13), 6223-6231. <https://doi.org/10.1017/S003329172200349X>
- Kervran, C., Shmulewitz, D., Serre, F., Stohl, M., Denis, C., Hasin, D., & Auriacombe, M. (2020). Item Response Theory analyses of DSM-5 substance use disorder criteria in French outpatient addiction clinic participants. How much is craving special? *Drug and Alcohol Dependence*, 212, 108036. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108036>
- Khantzian, E. J. (1985). The self medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259-1264. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>
- Khantzian, E. J. (1997). The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>

- Klein, A. A., & Seppala, M. D. (2019). Medication-assisted treatment for opioid use disorder within a 12-step based treatment center: Feasibility and initial results. *Journal of Substance Abuse Treatment, 104*, 51-63.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2019.06.009>
- Klimas, J., Gorfinkel, L., Fairbairn, N., Amato, L., Ahamad, K., Nolan, S., Simel, D. L., & Wood, E. (2019). Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. *JAMA Network Open, 2*(5), e193365.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365>
- 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.02.001>
- Kolodny, A., Courtwright, D. T., Hwang, C. S., Kreiner, P., Eadie, J. L., Clark, T. W., & Alexander, G. C. (2015). The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. *Annual Review of Public Health, 36*, 559-574. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031914-122957>
- Koob, G. F. (2020). Neurobiology of Opioid Addiction: Opponent Process, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement. *Biological Psychiatry, 87*(1), 44-53.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>
- Koob, G. F. (2022). Anhedonia, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement in Substance Use Disorders. En D. A. Pizzagalli (Ed.), *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (pp. 147-165). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2021_288
- Koob, G. F., Arends, M. A., Mccracken, M., & Moal, M. L. (2023). VOLUME FOUR - Opioids. En G. F. Koob, M. A. Arends, M. Mccracken, & M. L. Moal (Eds.), *Opioids* (Vol. 4, pp. 1-400). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816988-9.00001-1>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science, 278*(5335), 52-58. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.52>

- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J.-A., Rice, A. S. C., Rief, W., & Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *PAIN*, 157(7), 1382. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000507>
- Kosten, T. R., & Baxter, L. E. (2019). Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *American Journal on Addictions*, 28(2), 55-62. <https://doi.org/10.1111/ajad.12862>
- Kozak, M. J., & Cuthbert, B. N. (2016). The NIMH Research Domain Criteria Initiative: Background, Issues, and Pragmatics. *Psychophysiology*, 53(3), 286-297. <https://doi.org/10.1111/psyp.12518>
- Krikorian, A. D. (1975). Were the Opium Poppy and Opium Known in the Ancient near East? *Journal of the History of Biology*, 8(1), 95-114. <https://www.jstor.org/stable/4330626>
- Kurita, G. P., De Mattos Pimenta, C. A., Braga, P. E., Frich, L., Jørgensen, M. M., Nielsen, P. R., Højsted, J., & Sjøgren, P. (2012). Cognitive function in patients with chronic pain treated with opioids: Characteristics and associated factors. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(10), 1257-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02760.x>
- Kurita, G. P., Højsted, J., & Sjøgren, P. (2018). Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: A randomized clinical trial. *European Journal of Pain*, 22(8), 1528-1543. <https://doi.org/10.1002/ejp.1241>
- Langstengel, J., & Yaggi, H. K. (2022). Sleep Deficiency and Opioid Use Disorder: Trajectory, Mechanisms, and Interventions. *Clinics in Chest Medicine*, 43(2), e1-e14. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.05.001>

- Lee, R. S. C., Hoppenbrouwers, S., & Franken, I. (2019). A Systematic Meta-Review of Impulsivity and Compulsivity in Addictive Behaviors. *Neuropsychology Review*, 29(1), 14-26. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09402-x>
- Li, J., Weidacker, K., Mandali, A., Zhang, Y., Whiteford, S., Ren, Q., Zhou, Z., Zhou, H., Jiang, H., Du, J., Zhang, C., Sun, B., & Voon, V. (2021). Impulsivity and craving in subjects with opioid use disorder on methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 219, 108483. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108483>
- Licciardone, J. C., Rama, K., Nguyen, A., Prado, C. R., Stanteen, C., & Aryal, S. (2024). Effectiveness of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Low Back Pain. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 37(1), 59-72. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230140R1>
- Livne, O., Shmulewitz, D., Stohl, M., Mannes, Z., Aharonovich, E., & Hasin, D. (2021). Agreement between DSM-5 and DSM-IV measures of substance use disorders in a sample of adult substance users. *Drug and Alcohol Dependence*, 227, 108958. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108958>
- López-Arteaga, T., Moreno-Rubio, C., & Mohedano-Moriano, A. (2023). Risk factors for opioid addiction in chronic non-cancer pain. *Heliyon*, 9(9), e19707. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19707>
- López-Durán, A., Martínez-Vispo, C., Suárez-Castro, D., Barroso-Hurtado, M., & Becoña, E. (2024). The Efficacy of the SinHumo App Combined With a Psychological Treatment to Quit Smoking: A Randomized Clinical Trial. *Nicotine & Tobacco Research*, ntae053. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntae053>
- Lubman, D. I., Garfield, J. B., Gwini, S. M., Cheetham, A., Cotton, S. M., Yücel, M., & Allen, N. B. (2018). Dynamic associations between opioid use and anhedonia: A longitudinal study in opioid dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 32(9), 957-964. <https://doi.org/10.1177/0269881118791741>
- Lutz, J., Gross, R. T., & Vargovich, A. M. (2018). Difficulties in emotion regulation and chronic pain-related disability and opioid misuse. *Addictive Behaviors*, 87, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.07.018>

- Macfarlane, G. J., Beasley, M., Jones, G. T., & Stannard, C. (2020). The epidemiology of regular opioid use and its association with mortality: Prospective cohort study of 466 486 UK biobank participants. *eClinicalMedicine*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100321>
- Macfarlane, G. J., Beasley, M., Smith, B. H., Jones, G. T., & Macfarlane, T. V. (2015). Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *British Journal of Pain*, 9(4), 203-212. <https://doi.org/10.1177/2049463715569806>
- Machado, G. C., Maher, C. G., Ferreira, P. H., Pinheiro, M. B., Lin, C.-W. C., Day, R. O., McLachlan, A. J., & Ferreira, M. L. (2015). Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*, 350, h1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1225>
- Manhapra, A. (2022). Complex Persistent Opioid Dependence—An Opioid-induced Chronic Pain Syndrome. *Current Treatment Options in Oncology*, 23(7), 921-935. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00985-x>
- Mannelli, P., Wu, L.-T., Peindl, K. S., & Gorelick, D. A. (2013). Smoking and opioid detoxification: Behavioral changes and response to treatment. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(10), 1705-1713. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt046>
- Manning, K., Rogers, A. H., Bakhshaie, J., Hogan, J. B. D., Buckner, J. D., Ditte, J. W., & Zvolensky, M. J. (2018). The association between perceived distress tolerance and cannabis use problems, cannabis withdrawal symptoms, and self-efficacy for quitting cannabis: The explanatory role of pain-related affective distress. *Addictive Behaviors*, 85, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.05.009>
- Martel, M. O., Dolman, A. J., Edwards, R. R., Jamison, R. N., & Wasan, A. D. (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. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.09.014>

- Martel, M. O., Edwards, R. R., & Jamison, R. N. (2020). The relative contribution of pain and psychological factors to opioid misuse: A 6-month observational study. *American Psychologist*, 75(6), 772-783. <https://doi.org/10.1037/amp0000632>
- 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>
- Martel, M. O., Shir, Y., & Ware, M. A. (2018). Substance-related disorders: A review of prevalence and correlates among patients with chronic pain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 87, 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.032>
- Match, D. I. (1915). THE HISTORY OF OPIUM AND SOME OF ITS PREPARATIONS AND ALKALOIDS. *Journal of the American Medical Association*, LXIV(6), 477-481. <https://doi.org/10.1001/jama.1915.02570320001001>
- Mateu-Gelabert, P., Jessell, L., Goodbody, E., Kim, D., Gile, K., Teubl, J., Syckes, C., Ruggles, K., Lazar, J., Friedman, S., & Guarino, H. (2017). High enhancer, downer, withdrawal helper: Multifunctional nonmedical benzodiazepine use among young adult opioid users in New York City. *International Journal of Drug Policy*, 46, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.016>
- McDonagh, M. S., Selph, S. S., Buckley, D. I., Holmes, R. S., Mauer, K., Ramirez, S., Hsu, F. C., Dana, T., Fu, R., & Chou, R. (2020). *Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556277/>
- McDonald, J., & Lambert, D. G. (2013). Opioid mechanisms and opioid drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 14(11), 505-509. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2013.08.002>

- McHugh, R. K., DeVito, E. E., Dodd, D., Carroll, K. M., Potter, J. S., Greenfield, S. F., Connery, H. S., & Weiss, R. D. (2013). Gender differences in a clinical trial for prescription opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45(1), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2012.12.007>
- McHugh, R. K., Fitzmaurice, G. M., Carroll, K. M., Griffin, M. L., Hill, K. P., Wasan, A. D., & Weiss, R. D. (2014). Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.002>
- Meldrum, M. L. (2003). A Capsule History of Pain Management. *JAMA*, 290(18), 2470-2475. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2470>
- Melzack, R. (1990). The tragedy of needless pain. *Scientific American*, 262(2), 27-33. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0290-27>
- Merrill, J. O., Von Korff, M., Banta-Green, C. J., Sullivan, M. D., Saunders, K. W., Campbell, C. I., & Weisner, C. (2012). Prescribed opioid difficulties, depression and opioid dose among chronic opioid therapy patients. *General Hospital Psychiatry*, 34(6), 581-587. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.06.018>
- Messina, B. G., & Worley, M. J. (2019). Effects of craving on opioid use are attenuated after pain coping counseling in adults with chronic pain and prescription opioid addiction. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(10), 918-926. <https://doi.org/10.1037/ccp0000399>
- Miller, E. A., DeVeaugh-Geiss, A. M., & Chilcoat, H. D. (2024). Opioid use disorder (OUD) and treatment for opioid problems among OUD symptom subtypes in individuals misusing opioids. *Drug and Alcohol Dependence Reports*, 10, 100220. <https://doi.org/10.1016/j.dadr.2024.100220>
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273-e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>

- 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, 324-334. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020012>
- Morris, C. D., & Garver-Apgar, C. E. (2020). Nicotine and Opioids: A Call for Co-treatment as the Standard of Care. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 47(4), 601-613. <https://doi.org/10.1007/s11414-020-09712-6>
- Moyo, P., Vaillant, J., Girard, A., Gairola, R., Shireman, T. I., Trivedi, A. N., Merlin, J. S., & Marshall, B. D. L. (2023). Prevalence of opioid and nonopioid pain management therapies among Medicare beneficiaries with musculoskeletal pain conditions from 2016 to 2019. *Drug and Alcohol Dependence*, 248, 109930. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109930>
- Mukherjee, D., Stankoski, D. M., Tilden, S. E., Huhn, A. S., Bixler, E. O., Kong, L., Meyer, R. E., Deneke, E., Freet, C. S., & Bunce, S. C. (2021). Reregulation of cortisol levels and sleep in patients with prescription opioid use disorder during long-term residential treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 227, 108931. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108931>
- Murphy, S. M. (2020). The cost of opioid use disorder and the value of aversion. *Drug and Alcohol Dependence*, 217, 108382. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108382>
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (2019). *Mplus User's Guide* (Versión 8.3) [Software]. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén
- Nahin, R. L. (2021). Pain Prevalence, Chronicity and Impact Within Subpopulations Based on Both Hispanic Ancestry and Race: United States, 2010-2017. *The Journal of Pain*, 22(7), 826-851. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.02.006>
- National Institute of Mental Health. (2024). *Research Domain Criteria (RDoC)*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>

- Nauser, J. W., Nelson, C. I., Gross, R. T., & Vargovich, A. M. (2020). Pain Experiences and Their Relation to Opioid Misuse Risk and Emotion Dysregulation. *Pain Research & Management*, 2020, 7234625. <https://doi.org/10.1155/2020/7234625>
- Nazarian, A., Negus, S. S., & Martin, T. J. (2021). Factors mediating pain-related risk for opioid use disorder. *Neuropharmacology*, 186, 108476. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108476>
- Neumann, A. M., Blondell, R. D., Hoopsick, R. A., & Homish, G. G. (2020). Randomized clinical trial comparing buprenorphine/ naloxone and methadone for the treatment of patients with failed back surgery syndrome and opioid addiction. *Journal of addictive diseases*, 38(1), 33-41. <https://doi.org/10.1080/10550887.2019.1690929>
- Neumann, A. M., Blondell, R. D., Jaanimägi, U., Giambrone, A. K., Homish, G. G., Lozano, J. R., Kowalik, U., & Azadfard, M. (2013). A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coexistent opioid addiction. *Journal of Addictive Diseases*, 32(1), 68-78. <https://doi.org/10.1080/10550887.2012.759872>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.-J., Treede, R.-D., & Pain, T. I. T. for the C. of C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *PAIN*, 160(1), 28. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
- Nielsen, S., Lintzeris, N., Bruno, R., Campbell, G., Larance, B., Hall, W., Hoban, B., Cohen, M. L., & Degenhardt, L. (2015). Benzodiazepine Use among Chronic Pain Patients Prescribed Opioids: Associations with Pain, Physical and Mental Health, and Health Service Utilization. *Pain Medicine*, 16(2), 356-366. <https://doi.org/10.1111/pme.12594>
- Nielsen, S., Tse, W. C., & Larance, B. (2022). Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(9), CD011117. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub3>

- Nikraftar, N. S., Feyzi, Y. F., Ramzani, F., Nikbakht-Zadeh, M., Amini, M., Arezoomandan, M., Shieh morteza, M., & Arezoomandan, R. (2021). Comparison of psychological symptoms and cognitive functions in patients under maintenance treatment with methadone or buprenorphine, current opioid users and healthy subjects. *Asian Journal of Psychiatry*, 58, 102603. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102603>
- Northrup, T. F., Stotts, A. L., Green, C., Potter, J. S., Marino, E. N., Walker, R., Weiss, R. D., & Trivedi, M. (2015). Opioid withdrawal, craving, and use during and after outpatient buprenorphine stabilization and taper: A discrete survival and growth mixture model. *Addictive Behaviors*, 41, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.021>
- Nury, E., Schmucker, C., Nagavci, B., Motschall, E., Nitschke, K., Schulte, E., Wegwarth, O., & Meerpohl, J. J. (2022). Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: A systematic review and meta-analyses. *PAIN*, 163(4), 610. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002423>
- Oberleitner, L. M. S., Lumley, M. A., Grekin, E. R., M Z Smith, K., Loree, A. M., Carty, J. N., & Valentino, D. (2019). Problematic Prescription Opioid Use in a Chronic Pain Treatment Facility: The Role of Emotional Processes. *Substance Use & Misuse*, 54(3), 495-505. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1521426>
- Orhurhu, V., Olusunmade, M., Urits, I., Viswanath, O., Peck, J., Orhurhu, M. S., Adekoya, P., Hirji, S., Sampson, J., Simopoulos, T., & Jatinder, G. (2019). Trends of Opioid Use Disorder Among Hospitalized Patients With Chronic Pain. *Pain Practice*, 19(6), 656-663. <https://doi.org/10.1111/papr.12789>
- Pantazis, C. B., Gonzalez, L. A., Tunstall, B. J., Carmack, S. A., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2021). Cues conditioned to withdrawal and negative reinforcement: Neglected but key motivational elements driving opioid addiction. *Science Advances*, 7(15), eabf0364. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf0364>

- Papadomanolakis-Pakis, N., Moore, K. M., Peng, Y., & Gomes, T. (2021). Prescription opioid characteristics at initiation for non-cancer pain and risk of treated opioid use disorder: A population-based study. *Drug and Alcohol Dependence*, 221, 108601. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108601>
- Park, P. W., Dryer, R. D., Hegeman-Dingle, R., Mardekian, J., Zlateva, G., Wolff, G. G., & Lamerato, L. E. (2016). Cost Burden of Chronic Pain Patients in a Large Integrated Delivery System in the United States. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(8), 1001-1011. <https://doi.org/10.1111/papr.12357>
- Passik, S. D., & Lowery, A. (2011). Psychological Variables Potentially Implicated in Opioid-Related Mortality as Observed in Clinical Practice. *Pain Medicine*, 12(suppl_2), S36-S42. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01130.x>
- Patel, B., & Kosten, T. R. (2019). Keeping Up with Clinical Advances: Opioid Use Disorder. *CNS Spectrums*, 24(S1), 17-23. <https://doi.org/10.1017/S109285291900110X>
- Peacock, A., Degenhardt, L., Campbell, G., Larance, B., Nielsen, S., Hall, W., Mattick, R. P., & Bruno, R. (2016). A Typology of Predictive Risk Factors for Non-Adherent Medication-Related Behaviors among Chronic Non-Cancer Pain Patients Prescribed Opioids: A Cohort Study. *Pain Physician*, 19(3), E421-434.
- 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(1-3), 215-219. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.07.009>
- Pergolizzi, J. V., Raffa, R. B., & Rosenblatt, M. H. (2020). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(5), 892-903. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>

- 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.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001389>
- Petrie, D. J., Knapp, K. S., Freet, C. S., Deneke, E., Brick, T. R., Cleveland, H. H., & Bunce, S. C. (2022). Prefrontal cortical response to natural rewards and self-reported anhedonia are associated with greater craving among recently withdrawn patients in residential treatment for opioid use disorder. *Brain Research Bulletin*, 190, 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.09.012>
- Pitcher, M. H., Von Korff, M., Bushnell, M. C., & Porter, L. (2019). Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *The Journal of Pain*, 20(2), 146-160. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.006>
- Portenoy, R. K., & Foley, K. M. (1986). Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38 cases. *Pain*, 25(2), 171-186.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90091-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90091-6)
- Porter, J., & Jick, H. (1980). Addiction rare in patients treated with narcotics. *The New England Journal of Medicine*, 302(2), 123.
<https://doi.org/10.1056/nejm198001103020221>
- Potter, J. S., Dreifuss, J. A., Marino, E. N., Provost, S. E., Dodd, D. R., Rice, L. S., Fitzmaurice, G. M., Griffin, M. L., & Weiss, R. D. (2015). The multi-site Prescription Opioid Addiction Treatment Study: 18-month outcomes. *Journal of substance abuse treatment*, 48(1), 62-69.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.07.009>
- Powers, J. M., LaRowe, L. R., Lape, E. C., Zvolensky, M. J., & Ditre, J. W. (2021). Anxiety sensitivity, pain severity and co-use of cigarettes and e-cigarettes among adults with chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*.
<https://doi.org/10.1007/s10865-021-00210-4>

- Preston, K. L., Kowalczyk, W. J., Phillips, K. A., Jobes, M. L., Vahabzadeh, M., Lin, J.-L., Mezghanni, M., & 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. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4966-9>
- Prioreschi, P., Heaney, R. P., & Brehm, E. (1998). A quantitative assessment of ancient therapeutics: Poppy and pain in the Hippocratic corpus. *Medical Hypotheses*, 51(4), 325-331. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90057-3](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90057-3)
- 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. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x>
- R Core Team. (2024). *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (Versión 4.3.3) [Software]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *PAIN*, 161(9), 1976. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ramírez-Maestre, C., Barrado-Moreno, V., Esteve, R., Serrano-Íbañez, E. R., de la Vega, R., Ruiz-Párraga, G. T., Fernández-Baena, M., Jensen, M. P., & López-Martínez, A. E. (2024). Vulnerability Factors, Adjustment, and Opioid Misuse in Chronic Noncancer Pain Individuals. *The Journal of Pain*, 25(10), 104606. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2024.104606>
- Ray, L. A., Nieto, S. J., & Grodin, E. N. (2023). Translational models of addiction phenotypes to advance addiction pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1519(1), 118-128. <https://doi.org/10.1111/nyas.14929>

- Rhodes, B. E., & Gottfredson, N. C. (2020). Effects of tobacco on affect and craving during opioid addiction recovery: An ecological momentary assessment study. *Addictive Behaviors, 106*, 106358. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106358>
- Rich, R., Chou, R., Mariano, E. R., Legreid Dopp, A., Sullenger, R., Burstin, H., Pain Management Guidelines, & Evidence Standards Working Group of the Action Collaborative on Countering the U.S. Opioid Epidemic. (2020). Best Practices, Research Gaps, and Future Priorities to Support Tapering Patients on Long-Term Opioid Therapy for Chronic Non-Cancer Pain in Outpatient Settings. *NAM Perspectives*. <https://doi.org/10.31478/202008c>
- Rieb, L., Norman, W., Martin, R., Berkowitz, J., Wood, E., McNeil, R., & Milloy, M.-J. (2016). Withdrawal-associated injury site pain (WISP): A descriptive case series of an opioid cessation phenomenon. *Pain, 157*(12), 2865-2874. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000710>
- Rikard, S. M. (2023). Chronic Pain Among Adults—United States, 2019–2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 72*(15), 379-385. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7215a1>
- Riquino, M. R., Priddy, S. E., Howard, M. O., & Garland, E. L. (2018). Emotion dysregulation as a transdiagnostic mechanism of opioid misuse and suicidality among chronic pain patients. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation, 5*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40479-018-0088-6>
- Rogers, A. H., Bakhshaie, J., Garey, L., Piasecki, T. M., Gallagher, M. W., Schmidt, N. B., & Zvolensky, M. J. (2019). Individual differences in emotion dysregulation and trajectory of withdrawal symptoms during a quit attempt among treatment-seeking smokers. *Behaviour Research and Therapy, 115*, 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.10.007>
- Rogers, A. H., Garey, L., Allan, N. P., & Zvolensky, M. J. (2021). Exploring transdiagnostic processes for chronic pain and opioid misuse among two studies of adults with chronic pain. *Behaviour Research and Therapy, 136*, 103786. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103786>

- Rogers, A. H., Orr, M. F., Shepherd, J. M., Bakhshaie, J., Ditre, J. W., Buckner, J. D., & Zvolensky, M. J. (2021). Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: The role of emotion dysregulation. *Journal of Behavioral Medicine*, 44(1), 66-73. <https://doi.org/10.1007/s10865-020-00169-8>
- Sá, K. N., Moreira, L., Baptista, A. F., Yeng, L. T., Teixeira, M. J., Galhardoni, R., & de Andrade, D. C. (2019). Prevalence of chronic pain in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *PAIN Reports*, 4(6), e779. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000779>
- Saïdi, H., Pagé, M. G., Boulanger, A., Ware, M. A., & Choinière, M. (2018). Effectiveness of long-term opioid therapy among chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain treatment clinics: A Quebec Pain Registry study. *Canadian Journal of Pain*, 2(1), 113-124. <https://doi.org/10.1080/24740527.2018.1451252>
- Samples, H., Williams, A. R., Olfson, M., & Crystal, S. (2018). Risk factors for discontinuation of buprenorphine treatment for opioid use disorders in a multi-state sample of Medicaid enrollees. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 95, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.09.001>
- Sancho-Domingo, C., Carballo, J. L., Coloma-Carmona, A., & Buysse, D. J. (2021). Brief version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (B-PSQI) and measurement invariance across gender and age in a population-based sample. *Psychological Assessment*. <https://doi.org/10.1037/pas0000959>
- Sanislow, C. A., Ferrante, M., Pacheco, J., Rudorfer, M. V., & Morris, S. E. (2019). Advancing Translational Research Using NIMH Research Domain Criteria and Computational Methods. *Neuron*, 101(5), 779-782. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.024>
- Santo Jr, T., Campbell, G., Gisev, N., & Degenhardt, L. (2022). Exposure to childhood trauma increases risk of opioid use disorder among people prescribed opioids for chronic non-cancer pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 230, 109199. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109199>

- Saroj, R., Ghosh, A., Subodh, B. N., Nehra, R., Mahintamani, T., Rana, D. K., & Basu, D. (2020). Neurocognitive functions in patients on buprenorphine maintenance for opioid dependence: A comparative study with three matched control groups. *Asian Journal of Psychiatry*, 53, 102181. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102181>
- Schmitz, R. (1985). Friedrich Wilhelm Sertürner and the Discovery of Morphine. *Pharmacy in History*, 27(2), 61-74. <https://www.jstor.org/stable/41109546>
- Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., ... 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. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Seddon, T. (2007). The regulation of heroin: Drug policy and social change in early twentieth-century Britain. *International Journal of the Sociology of Law*, 35(3), 143-156. <https://doi.org/10.1016/j.ijsl.2007.05.001>
- Selph, S., McDonagh, M., Pappas, M., Hart, E., Dana, T., Mauer, K., & Chou, R. (2022). Systematic Review on Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain: Surveillance Report 3: Literature Update Period: January 2022 through April 1, 2022. In *Systematic Review on Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain: Surveillance Reports*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589567/>
- Shah, A., Hayes, C. J., & Martin, B. C. (2017). Factors Influencing Long-Term Opioid Use Among Opioid Naive Patients: An Examination of Initial Prescription Characteristics and Pain Etiologies. *The Journal of Pain*, 18(11), 1374-1383. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.06.010>

- Shepherd, J. M., Rogers, A. H., Garey, L., Ditre, J. W., Smit, T., Fogle, B. M., Bakhshaie, J., & Zvolensky, M. J. (2021). Tobacco use severity in relation to opioid misuse and dependence among adult tobacco users with chronic pain: The moderating role of pain-related anxiety. *Addictive Behaviors, 117*, 106844. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106844>
- Shmulewitz, D., Stohl, M., Greenstein, E., Roncone, S., Walsh, C., Aharonovich, E., Wall, M. M., & Hasin, D. S. (2023). Validity of the DSM-5 craving criterion for alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, heroin, and non-prescription use of prescription painkillers (opioids). *Psychological Medicine, 53*(5), 1955-1969. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003652>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00881.x>
- Sicras-Mainar, A., Tornero-Tornero, C., Vargas-Negrín, F., Lizarraga, I., & Rejas-Gutierrez, J. (2020). Health outcomes and costs in patients with osteoarthritis and chronic pain treated with opioids in Spain: The OPIOIDS real-world study. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 12*, 1759720X20942000. <https://doi.org/10.1177/1759720X20942000>
- Skelly, A. C., Brodt, E. D., Kantner, S., Diulio-Nakamura, A., Mauer, K., & Shetty, K. D. (2022). Systematic Review on Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: Surveillance Report 3: Literature Update Period: January 2021 through March 2022. En *Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: Surveillance Reports*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589552/>
- Skelly, A. C., Chou, R., Dettori, J. R., Turner, J. A., Friedly, J. L., Rundell, S. D., Fu, R., Brodt, E. D., Wasson, N., Kantner, S., & Ferguson, A. J. R. (2020). *Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556229/>

- Skewes, M. C., & Gonzalez, V. M. (2013). Chapter 6—The Biopsychosocial Model of Addiction. En P. M. Miller (Ed.), *Principles of Addiction* (pp. 61-70). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398336-7.00006-1>
- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81(2), 119-145. <https://doi.org/10.1037/h0036128>
- Song, I.-A., Choi, H., & Oh, T. K. (2022). Long-term opioid use and mortality in patients with chronic non-cancer pain: Ten-year follow-up study in South Korea from 2010 through 2019. *eClinicalMedicine*, 51. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101558>
- Stalter, N., Ma, S., Simon, G., & Pruinelli, L. (2023). Psychosocial problems and high amount of opioid administration are associated with opioid dependence and abuse after first exposure for chronic pain patients. *Addictive Behaviors*, 141, 107657. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2023.107657>
- Stanley, T. H. (2014). The Fentanyl Story. *The Journal of Pain*, 15(12), 1215-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
- Stefano, G. B., Pilonis, N., Ptacek, R., & Kream, R. M. (2017). Reciprocal Evolution of Opiate Science from Medical and Cultural Perspectives. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 2890-2896. <https://doi.org/10.12659/MSM.905167>
- Stein, M. D., Kanabar, M., Anderson, B. J., Lembke, A., & Bailey, G. L. (2016). Reasons for Benzodiazepine Use Among Persons Seeking Opioid Detoxification. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 68, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2016.06.008>
- Stokes, A., Berry, K. M., Hempstead, K., Lundberg, D. J., & Neogi, T. (2019). Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. *JAMA Network Open*, 2(12), e1917228. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17228>

- Strigo, I. A., Murphy, E., Mitchell, J. M., & Spadoni, A. D. (2022). Learning from addiction: Craving of prescription opioids in chronic pain sufferers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 142, 104904.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104904>
- Stull, S. W., Bertz, J. W., Epstein, D. H., Bray, B. C., & Lanza, S. T. (2022). Anhedonia and Substance Use Disorders by Type, Severity, and With Mental Health Disorders. *Journal of Addiction Medicine*, 16(3), e150-e156.
<https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000891>
- Tassain, V., Attal, N., Fletcher, D., Brasseur, L., Dégieux, P., Chauvin, M., & Bouhassira, D. (2003). Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *PAIN*, 104(1), 389. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00047-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00047-2)
- Teofrasto. (1988). *Historia de las plantas* (J. M. Díaz-Regañón López, Trad.). GREDOS.
- Thaler, R. (1980). Toward a positive theory of consumer choice. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 1(1), 39-60. [https://doi.org/10.1016/0167-2681\(80\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0167-2681(80)90051-7)
- Thomson, L., Rait, K., & Miller, L. (2016). Opioids in the management of persistent non-cancer pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 17(11), 552-554.
<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.08.008>
- Tiyatiye, B., & Akosile, W. (2024). A systematic review of prevalence of comorbid obsessive-compulsive disorders and substance use disorders in clinical settings, 1990-2021. *Journal of Substance Use*, 29(2), 180-185.
<https://doi.org/10.1080/14659891.2022.2148579>
- Tolomeo, S., Matthews, K., Steele, D., & Baldacchino, A. (2018). Compulsivity in opioid dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.007>

- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000576>
- Toor, T., Murphy, E., Simmons, A. N., Palyo, S., Librodo, S. C., & Strigo, I. A. (2022). Craving of prescription opioids among veterans with chronic pain. *Pain*, 163(10), 2021-2030. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002598>
- Torrallba, A., Miquel, A., & Darba, J. (2014). Current status of chronic pain in Spain: «Pain Proposal» initiative. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(1), 16-22. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand’homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... 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. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Tsui, J. I., Lira, M. C., Cheng, D. M., Winter, M. R., Alford, D. P., Liebschutz, J. M., Edwards, R. R., & Samet, J. H. (2016). Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, 166, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.06.024>
- Tweed, E. J., Leyland, A. H., Morrison, D., & Katikireddi, S. V. (2022). Premature mortality in people affected by co-occurring homelessness, justice involvement, opioid dependence, and psychosis: A retrospective cohort study using linked administrative data. *The Lancet Public Health*, 7(9), e733-e743. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00159-1)

- U.S. Department of Health and Human Services, D. C. (2019). *Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations*. U. S. Department of Health and Human Services.
<https://www.hhs.gov/sites/default/files/pmtf-final-report-2019-05-23.pdf>
- Vadivelu, N., Kai, A. M., Kodumudi, V., Sramcik, J., & Kaye, A. D. (2018). The Opioid Crisis: A Comprehensive Overview. *Current Pain and Headache Reports*, 22(3), 16. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0670-z>
- van Rijswijk, S. M., van Beek, M. H. C. T., Schoof, G. M., Schene, A. H., Steegers, M., & Schellekens, A. F. (2019). Iatrogenic opioid use disorder, chronic pain and psychiatric comorbidity: A systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 59, 37-50. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.04.008>
- Vartiainen, P., Roine, R. P., Kalso, E., & Heiskanen, T. (2022). Worse health-related quality of life, impaired functioning and psychiatric comorbidities are associated with excess mortality in patients with severe chronic pain. *European Journal of Pain*, 26(5), 1135-1146. <https://doi.org/10.1002/ejp.1938>
- Victor, S. E., & Klonsky, E. D. (2016). Validation of a Brief Version of the Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS-18) in Five Samples. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 38(4), 582-589.
<https://doi.org/10.1007/s10862-016-9547-9>
- Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., Alonso, J., Serrano-Blanco, A., & Forero, C. G. (2019). Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 12(3), 187-195.
<https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2018.04.002>
- Virtanen, S., Kuja-Halkola, R., Sidorchuk, A., Fernández de la Cruz, L., Rück, C., Lundström, S., Suvisaari, J., Larsson, H., Lichtenstein, P., Mataix-Cols, D., & Latvala, A. (2022). Association of Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Symptoms With Substance Misuse in 2 Longitudinal Cohorts in Sweden. *JAMA Network Open*, 5(6), e2214779.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14779>

- Vogt, S., Pfau, G., Vielhaber, S., Haghikia, A., Hachenberg, T., & Brinkers, M. (2023). Long-term opioid therapy and mental health comorbidity in patients with chronic pain. *Pain Medicine*, 24(7), 837-845. <https://doi.org/10.1093/pm/pnad004>
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.fl>
- Wang, T.-Y., Lu, R.-B., Lee, S.-Y., Chang, Y.-H., Chen, S.-L., Tsai, T.-Y., Tseng, H.-H., Chen, P. S., Chen, K. C., Yang, Y. K., & Hong, J.-S. (2022). Association Between Inflammatory Cytokines, Executive Function, and Substance Use in Patients With Opioid Use Disorder and Amphetamine-Type Stimulants Use Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(1), 42-51. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac069>
- Ware, O. D., Ellis, J. D., Dunn, K. E., Hobelmann, J. G., Finan, P., & Huhn, A. S. (2022). The association of chronic pain and opioid withdrawal in men and women with opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 240, 109631. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109631>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.010>
- Wasan, A., Michna, E., Edwards, R., Katz, J., Nedeljkovic, S., Dolman, A., Janfaza, D., Isaac, Z., & Jamison, R. (2015). Psychiatric Comorbidity Is Associated Prospectively with Diminished Opioid Analgesia and Increased Opioid Misuse in Patients with Chronic Low Back Pain. *Anesthesiology*, 123(4), 861-872. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000768>

- Webster, L. (2017). Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia & Analgesia*, 125(5), 1741-1748. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002496>
- Weiss, N. H., Kiefer, R., Goncharenko, S., Raudales, A. M., Forkus, S. R., Schick, M. R., & Contractor, A. A. (2022). Emotion regulation and substance use: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 230, 109131. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109131>
- 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(3), 289-301. <https://doi.org/10.3109/00952999509002698>
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Fiellin, D. A., Byrne, M., Connery, H. S., Dickinson, W., Gardin, J., Griffin, M. L., Gourevitch, M. N., Haller, D. L., Hasson, A. L., Huang, Z., Jacobs, P., Kosinski, A. S., Lindblad, R., McCance-Katz, E. F., Provost, S. E., Selzer, J., Somoza, E. C., ... Ling, W. (2011). Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: A 2-phase randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 68(12), 1238-1246. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.121>
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., McHugh, R. K., Haller, D., Jacobs, P., Gardin, J., Fischer, D., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.03.004>
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., Provost, S. E., Fitzmaurice, G. D., McDermott, K. A., Srisarajivakul, E. N., Dodd, D. R., Dreifuss, J. A., McHugh, R. K., & Carroll, K. M. (2015). Long-term Outcomes from the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Prescription Opioid Addiction Treatment Study. *Drug and alcohol dependence*, 150, 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.02.030>

- Weiss, R. D., & Rao, V. (2017). The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned. *Drug and Alcohol Dependence*, 173, S48-S54.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.001>
- Weissman, J. D., Russell, D., & Taylor, J. (2022). The Relationship Between Financial Stressors, Chronic Pain, and High-Impact Chronic Pain: Findings From the 2019 National Health Interview Survey. *Public Health Reports*, 138(3), 438-446.
<https://doi.org/10.1177/00333549221091786>
- Welsch, L., Bailly, J., Darq, E., & Kieffer, B. L. (2019). The Negative Affect of Protracted Opioid Abstinence: Progress and Perspectives From Rodent Models. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.027>
- Williams, A. C. de C., Fisher, E., Hearn, L., & Eccleston, C. (2020). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007407.pub4>
- Wilson, M., Finlay, M., Orr, M., Barbosa-Leiker, C., Sherazi, N., Roberts, M. L. A., Layton, M., & Roll, J. M. (2018). Engagement in online pain self-management improves pain in adults on medication-assisted behavioral treatment for opioid use disorders. *Addictive Behaviors*, 86, 130-137.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.04.019>
- World Health Organization. (1967). *Manual of the international statistical classification of disease, injuries, and causes of death. Based on the recommendations of the eighth revision conference, 1965, and adopted by the Nineteenth World Health Assembly*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/70934>
- World Health Organization. (1986). *Cancer pain relief*. World Health Organization.
<https://iris.who.int/handle/10665/43944>
- Xian, H., Scherrer, J. F., Madden, P. A. F., Lyons, M. J., Tsuang, M., True, W. R., & Eisen, S. A. (2005). Latent class typology of nicotine withdrawal: Genetic contributions and association with failed smoking cessation and psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, 35(3), 409-419.
<https://doi.org/10.1017/S0033291704003289>

- Ye, J., Mehta, S., Peterson, H., Ibrahim, A., Saeed, G., Linsky, S., Kreinin, I., Tsang, S., Nwanaji-Enwerem, U., Raso, A., Arora, J., Tokoglu, F., Yip, S. W., Alice Hahn, C., Lacadie, C., Greene, A. S., Constable, R. T., Barry, D. T., Redeker, N. S., ... Scheinost, D. (2024). Investigating brain dynamics and their association with cognitive control in opioid use disorder using naturalistic and drug cue paradigms. *medRxiv*, 2024.02.25.24303340. <https://doi.org/10.1101/2024.02.25.24303340>
- Yong, R. J., Mullins, P. M., & Bhattacharyya, N. (2022). Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *PAIN*, 163(2), e328. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002291>
- 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. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000461>
- Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., Carter, A., Chamberlain, S. R., Clark, L., Connor, J., Daglish, M., Dom, G., Dannon, P., Duka, T., Fernandez-Serrano, M. J., Field, M., Franken, I., Goldstein, R. Z., Gonzalez, R., ... Verdejo-Garcia, A. (2019). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: An international Delphi consensus study. *Addiction*, 114(6), 1095-1109. <https://doi.org/10.1111/add.14424>
- Zajacova, A., Grol-Prokopczyk, H., Limani, M., Schwarz, C., & Gilron, I. (2023). Prevalence and correlates of prescription opioid use among US adults, 2019–2020. *PLOS ONE*, 18(3), e0282536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282536>
- Zelaya, C. E., Dahlhamer, J. M., Lucas, J. W., & Connor, E. M. (2020). Chronic pain and high-impact chronic pain among U.S. adults, 2019. *National Center for Health Statistics*, 390. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/97308>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>



Anexo



Estudio 1

Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population

Factores clínicos y psicológicos asociados a los síntomas de abstinencia interdosis en población con dolor crónico

Journal of Substance Abuse Treatment

Elsevier



Referencia:

Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2021). Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 129, 108386. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108386>

Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population

Sara Rodríguez-Espinosa, Ainhoa Coloma-Carmona, Ana Pérez-Carbonell, José Francisco Román-Quiles, José Luis Carballo

Abstract

Background: The DSM-5 diagnostic criteria for Prescription Opioid Use Disorder (POUD) have undergone some significant changes. One of the most controversial changes has been the elimination of the withdrawal symptoms criterion when opioid use is under appropriate medical supervision. For this reason, the goal of this study was to analyze factors associated with opioid withdrawal in patients with chronic non-cancer pain (CNCP). *Methods:* This cross-sectional descriptive study involved 404 patients who use prescription opioids for long-term treatment (≥ 90 days) of CNCP. Measures included sociodemographic and clinical characteristics, POUD, withdrawal symptoms, craving, anxiety-depressive symptoms, and pain intensity and interference. *Results:* Forty-seven percent ($n = 193$) of the sample reported moderate-severe withdrawal symptoms, which were associated with lower age, higher daily morphine dose and duration of treatment with opioids, moderate-severe POUD, use of psychotropic drugs, higher anxiety-depressive symptoms, and greater pain intensity and interference ($p < .05$). Binary logistic regression analysis showed that moderate-severe POUD (OR = 2.82), anxiety (OR = 2.21), depression (OR = 1.81), higher pain interference (OR = 1.05), and longer duration of treatment with opioids were the strongest factors associated with moderate-severe withdrawal symptoms ($p < .05$). *Conclusion:* Psychological factors seem to play a key role in the severity of withdrawal symptoms. Since greater intensity of these symptoms increases the risk of developing POUD, knowing the factors associated with withdrawal may be useful in developing preventive psychological interventions.

Keywords: Chronic pain; Prescription Opioid-Use Disorder; Withdrawal symptoms; DSM-5.

1. Introduction

The use of opioids for chronic non-cancer pain (CNCN) has increased worldwide (Bedson et al., 2016; Davies et al., 2019; Larochelle et al., 2015). Although evidence of its effectiveness remains unclear (De Sola et al., 2020; Karmali et al., 2020), the majority of CNCN patients receive long-term opioid therapy (≥ 90 days). Nevertheless, long-term use of opioids is associated with severe adverse consequences, such as increased risk of Opioid-Use Disorder (OUD; Bedson et al., 2019; Chou et al., 2015; Orhurhu et al., 2019; Raghavan et al., 2011).

Some authors have concluded that DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association [APA], 2000) do not adequately assess OUD among patients who use opioids for medical purposes under supervision (Martel et al., 2018; Sehgal et al., 2012). Tolerance and withdrawal symptoms were part of the DSM-IV-TR diagnostic criteria for OUD. However, several studies suggest that both are common physiologic adaptations that are expected to occur as a result of chronic opioid therapy (Boscarino et al., 2011; Degenhardt et al., 2015). For this reason, the fifth edition of the DSM (APA, 2013) expressly excludes both criteria for Prescription Opioid-Use Disorder (POUD) diagnosis when the patient takes opioids under appropriate medical supervision (Boscarino et al., 2011; Martel et al., 2018).

Nonetheless, recent research has questioned the validity of these changes. Although withdrawal symptoms may appear in patients with or without POUD, previous studies have pointed out that strong to severe interdose withdrawal symptoms are the strongest predictors of POUD (Ballantyne et al., 2019; Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019; Coloma-Carmona et al., 2018; Sullivan & Ballantyne, 2021). Besides that, the avoidance of withdrawal could be the main driver of compulsive opioid use in chronic pain patients, regardless of their pain intensity (Evans & Cahill, 2016; Patel & Kosten, 2019; Pergolizzi et al., 2020; Weiss et al., 2014). Empirical evidence suggests that compulsive opioid taking along with repeated withdrawal is associated with emotion dysregulation and hyperalgesia in chronic opioid users. This situation worsens over time and precipitates opioid-seeking behavior through negative reinforcement (Koob, 2020; Shurman et al., 2010).

Thus, a thorough understanding of factors influencing interdose withdrawal could be essential to achieve proper pain control and reduce the risk for POUD during opioid treatment. However, research on the subject has focused mainly on samples under opioid

detoxification therapies or tapering programs (Bienek et al., 2019; Dunn et al., 2015; Glasper et al., 2008; Kurita et al., 2018).

The literature review shows that, although women experience higher levels of withdrawal when quitting other substances (e.g., tobacco, cannabis, or cocaine), prescription opioid withdrawal does not differ by gender (Becker, 2016; Dunn et al., 2015; Elliott & Jones, 2019; Herrmann et al., 2015; Weinberger et al., 2010). By contrast, a younger age, indeed, is associated with higher intensity of these symptoms (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019).

Regarding opioid use, several studies have found an association between longer time in treatment, higher opioid doses, opioid misuse and a greater severity of withdrawal symptoms (Bienek et al., 2019; Elliott & Jones, 2019; Herring et al., 2019). Patients with higher pain intensity and interference also experienced stronger withdrawal symptoms (Elkader et al., 2009; Wilson et al., 2018). Likewise, several studies have suggested a relationship between this variable and the co-prescription of psychotropic drugs such as benzodiazepines or antidepressants (Mateu-Gelabert et al., 2017; McCance-Katz et al., 2010). Moreover, negative affect (Elkader et al., 2009; Wilson et al., 2018) and greater levels of craving (Klein & Seppala, 2019; Northrup et al., 2015) may enhance withdrawal symptoms and predict their severity (Cousijn & van Duijvenvoorde, 2018; Dijkstra et al., 2008; Morrell et al., 2008). In this regard, the importance of psychological variables in the experience of withdrawal symptoms is such that even expectations about the withdrawal severity strongly predict subsequent withdrawal during opioid tapering (Dunn et al., 2015).

Nonetheless, there is a need to examine whether all these variables are also associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain treatment. For this reason, the aim of this study was to analyze patient characteristics and clinical and psychological factors associated with interdose withdrawal in a sample of CNCP patients under long-term opioid therapy.

2. Material and methods

2.1. Participants

A total of 404 patients from the Pain Management Unit of a teaching hospital participated in this cross-sectional study. This Pain Unit provides specialized medical treatment, both pharmacological and non-pharmacological (e.g., electrical stimulation or regional blocking techniques), to individuals with CNCP on an outpatient basis. Participants were recruited between March 2014 and September 2019.

The inclusion criteria were: (a) being 18 years or older, and (b) being in long-term treatment (at least 90 days) of chronic pain with opioid analgesics (Von Korff et al., 2008). The study excluded patients with a diagnosis of cancer, severe psychiatric disorders (e.g., schizophrenia, bipolar disorder), significant cognitive impairment, or those unable to provide self-report data.

2.2. Measures

2.2.1. Factors associated with interdose opioid withdrawal severity

- *Demographic and clinical characteristics*

An ad hoc instrument was created to collect demographic and clinical information about the sample which included age, sex, and current pharmacological treatment (type of analgesic, dosage in milligrams of prescription opioids, and duration of treatment). The concomitant use of psychotropic drugs prescribed for the treatment of CNCP, such as anxiolytics, hypnotics, or antidepressants, was also recorded. In order to compare opioid doses, daily MED in milligrams was calculated using the American Pain Society (2016) guidelines. For participants taking more than one opioid, the MED of each opioid was added together to determine the cumulative dose.

- *Prescription opioid-use disorder (POUD)*

POUD was evaluated using a 9-item check list with dichotomous response options (yes/no) based on DSM-5 diagnostic criteria (APA, 2013). Tolerance and withdrawal symptoms criteria were excluded because opioids were taken under medical supervision. For a comparative purpose, POUD was divided into two groups of severity as in previous studies (Boscarino et al., 2015; Von Korff et al., 2017): *moderate to severe POUD* if the patient met four or more criteria, and *not moderate to severe POUD* if less than four

criteria were met.

- *Opioid misuse*

Opioid misuse, defined as taking the prescription opioid in ways not prescribed by the physician (Webster, 2017), was assessed with an ad hoc 2-item instrument with dichotomous response options (yes/no) that recorded whether patients had reduced (“Have you skipped or spaced out the opioid medication intake or reduced the dose on your own?”) or increased (“Have you taken a higher opioid dose than prescribed?”) the prescribed opioid dose of their own accord.

- *Opioid craving*

Craving was evaluated using the Spanish version of the Cocaine Craving Scale (Weiss et al., 1995). The scale consists of five items that refer to the level of craving experienced at the current moment and in the last 24 hours. Items are rated on a 0-9 visual analogue scale (VAS) and have been previously adapted to evaluate prescription opioid craving in chronic pain patients (Martel et al., 2016; McHugh et al., 2014; Wasan et al., 2012). The total score ranged from 0 to 45 and a score of one or higher indicated presence of craving. The original version of the scale has shown good internal consistency (Cronbach’s alpha > .82).

- *Mood state*

Anxious and depressive symptomatology were assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in its Spanish version (Quintana et al., 2003). Anxiety and Depression subscales include 7 Likert-type items ranging from 0 to 3 with different descriptive anchor texts that refer to the past week. Each subscale has a total score from 0 to 21. The diagnostic cut-off points were 7 for anxiety and 8 for depression. The HADS has shown strong internal consistency in its Spanish version (Cronbach’s alpha = .86) and has been widely used to assess emotional discomfort in chronic pain patients (Diasso et al., 2019; Pierce et al., 2019; Rosenbloom et al., 2017).

- *Pain outcomes*

Pain intensity and interference were assessed using the Brief Pain Inventory Short Form (BPI-sf) in its Spanish version (Badia et al., 2003). Pain intensity total score (range 0 to 40) was assessed by summing the VAS scores of worst, least, average, and current pain. Pain interference (total score range: 0 to 70) by summing the seven interference

items that include different domains of functioning (e.g., daily activities, mood, sleep, enjoyment of life). The BPI has shown adequate reliability (Cronbach's $\alpha > .87$). Previous studies have also used this inventory to assess chronic pain status (Higgins et al., 2018; Kratz et al., 2018; Krebs et al., 2018; Veiga et al., 2018).

2.2.2. Interdose opioid withdrawal severity

Interdose opioid withdrawal symptoms were assessed using the Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; Amass et al., 2000) in its Spanish version (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & van-der Hofstadt, 2019). Patients were asked to rate the severity of 16 different withdrawal symptoms (e.g., muscle cramps, excessive yawning, being tense and jittery, runny nose) on a scale from 0 to 9 for each symptom, only if experienced between doses or when skipping or missing a dose. Total score of the ARSW can range between 0 and 144.

The ARSW demonstrated a unidimensional factor structure and high internal consistency (Cronbach's $\alpha = .85$) in the validation performed with patients under long-term opioid therapy for CNCP (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & van-der Hofstadt, 2019). Previous studies have also used the scale to assess opioid withdrawal symptoms (Back et al., 2011; Hillhouse et al., 2013; Potter et al., 2010; Wilson et al., 2018).

2.3. Procedure

The Research Ethics Committee of the Miguel Hernández University and the teaching hospital approved all study procedures. Recruitment and individual assessments were performed during consultation hours of the Pain Unit. Interested participants were informed of the study details and provided informed consent. Trained psychologists conducted 30-minute individual interviews to collect all measures. Patients do not receive any compensation for participating in the study.

2.4. Statistical analysis

Analyses were conducted using IBM SPSS Statistics (v.25) and the statistical significance threshold for all tests was set at $p < .05$. Tests that included groups of related variables applied a Bonferroni adjustment for an alpha criterion of .05.

The minimum sample size required was estimated with G*Power software v.3.1.9

for chi-square test, Mann-Whitney test, and regression analysis. Type I error was set to 5% ($\alpha = .05$), and statistical power was set to 95% ($1-\beta$ error). According to these assumptions, the chi-square test required a sample size of 80 patients to detect a medium effect size. The Mann-Whitney test required a sample size of 220 whereas the regression model with 10 variables required a sample size of 56 patients. Descriptive statistics used to report the sample characteristics were frequencies, percentages and means with standard deviations. Bivariate analyses included chi-square test for the comparison of non-continuous variables and the Mann-Whitney U test to compare two groups of continuous variables that did not meet the criteria of normal distribution and variance homogeneity. Cramer's *phi* and Rosenthal's *r* effect sizes were also obtained, considering an effect size of 0.10 small, 0.30 medium and 0.50 large.

The ARSW total score was dichotomized using the mean (which was 48.18) as a cut-off point. Bivariate analyses compared patients experiencing moderate to severe withdrawal symptoms (range 49 to 144) versus not moderate to severe (range 0 to 48), as in previous research (Ziedonis et al., 2009). Thereafter, a binary logistic regression determined variables associated with moderate to severe withdrawal symptoms. Considering opioid withdrawal as the outcome variable, the regression model included the demographic, clinical, and psychological variables that showed statistically significant differences in the bivariate analysis. The inclusion of each variable in the regression model was based on the magnitude of the differences found in the bivariate analysis, from largest to smallest effect sizes.

3. Results

3.1. Sample characteristics

The study included 404 patients whose ages ranged from 25 to 88, with a mean age of 59.44 (SD = 13.70). Females represented 70.3% ($n = 284$) of the sample. Participants were taking a mean daily morphine equivalent dose (MED) of 40.44 (SD = 50.61) mg. At the time of the evaluation, mean time in treatment with prescription opioids was 26.59 (SD = 34.21) months (Table 1). The most commonly prescribed opioids were tramadol (47.3%, $n = 191$), tapentadol (22.3%, $n = 90$), oxycodone (22.3%, $n = 90$), and fentanyl (21.8%, $n = 88$), respectively.

3.2. Distribution of withdrawal symptoms severity

Ninety-four percent of the patients ($n = 380$) reported opioid withdrawal symptoms. The reported withdrawal severity ranged from 0 to 127, with an average severity of 48.18 ($SD = 30.49$). Painful joints (mean = 5.29, $SD = 3.75$), fitful sleep (mean = 4.57, $SD = 3.82$), feeling depressed or sad (mean = 4.44, $SD = 3.75$), being tense and jittery (mean = 4.28, $SD = 3.65$), and trouble getting to sleep (mean = 4.11, $SD = 4.00$) were the symptoms with the highest average score (Figure 1). In addition, 31.2% ($n = 126$) of the sample met moderate to severe POUD criteria (Table 1).

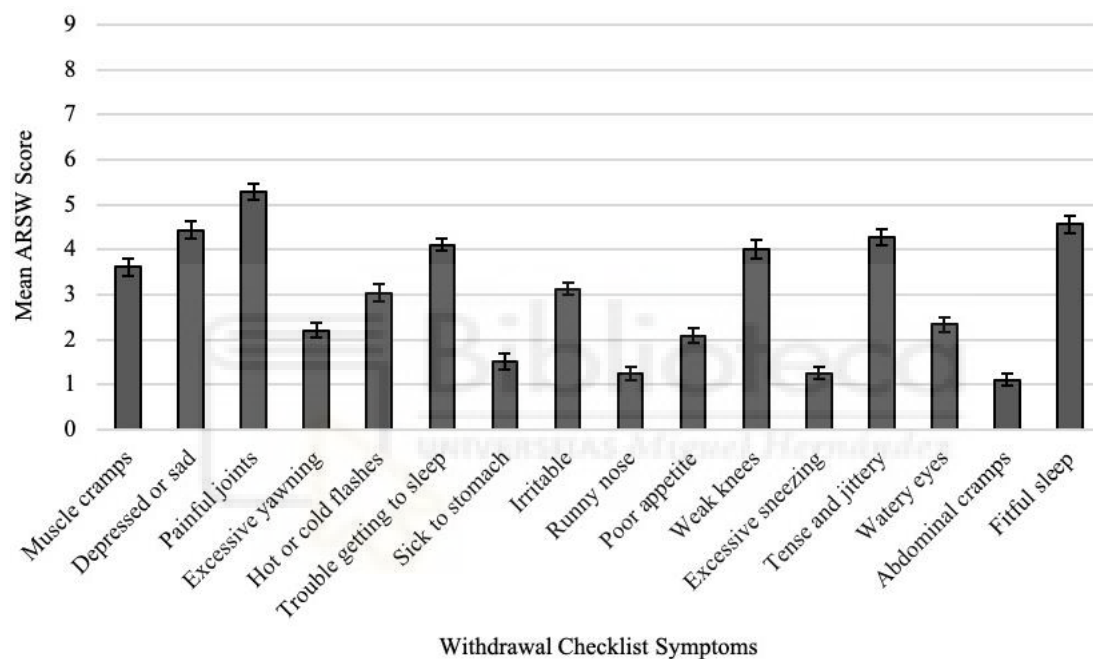


Figure 1. Distribution of ARSW scores reported by the sample ($N=404$).

3.3. Comparative analysis according to severity of withdrawal symptoms

Table 1 displays patient characteristics according to severity of withdrawal symptoms. Forty-eight percent ($n = 193$) of the patients reported moderate-severe withdrawal symptoms. This group was significantly younger ($p < .025$) and reported higher daily MED ($p < .05$), longer duration of treatment with opioids ($p < .025$), and higher use of psychotropic drugs such as hypnotics, anxiolytics, or antidepressants ($p < .05$). The effect sizes of these variables were small. Both groups of withdrawal severity did not differ significantly in either sex or rates of opioid misuse ($p > .05$). In addition,

patients with moderate-severe withdrawal symptoms exhibited higher rates of moderate-severe POUD ($p < .017$), craving ($p < .017$), anxiety ($p < .025$), and depression ($p < .025$). The magnitude of the differences was medium for all variables, except for craving which was small. Patients with more severe withdrawal symptoms also reported significant higher levels of pain intensity and pain interference ($p < .025$). Both variables reached small and medium effect sizes, respectively.

Table 1

Differences in sample characteristics, clinical, psychological, and pain variables between withdrawal symptoms severity (N=404).

Variables	Not moderate-severe withdrawal (n=211)	Moderate-severe withdrawal (n=193)	Total sample (N=404)	Z/ χ^2 (<i>p</i> value)	ES
Demographics					
Age (years), M (SD)	61.31 (13.80)	57.40 (13.33)	59.44 (13.70)	2.922 (.003) ^a	0.14
Female, % (n)	69.7 (147)	71.0 (137)	70.3 (284)	0.084 (.772)	0.01
Male, % (n)	30.3 (64)	29.0 (56)	29.7 (120)		
Opioid treatment characteristics					
Daily MED (mg), M (SD)	34.49 (38.62)	46.92 (60.49)	40.44 (50.61)	2.175 (.030) [†]	0.12
Duration (months), M (SD)	21.73 (26.42)	31.91 (40.48)	26.59 (34.21)	2.557 (.011) ^a	0.14
Psychotropic drugs, % (n)	49.3 (104)	61.7 (119)	55.2 (223)	6.236 (.013) [†]	0.12
POUD severity					
Not moderate-severe, % (n)	84.4 (178)	51.8 (100)	68.8 (278)	49.753 (.001) ^b	0.35
Moderate-severe, % (n)	15.6 (33)	48.2 (93)	31.2 (126)		
Opioid misuse, % (n)	49.8 (105)	53.4 (103)	51.5 (208)	0.524 (.474)	0.04
Opioid craving, % (n)	30.8 (65)	43.0 (83)	36.6 (148)	6.463 (.011) ^b	0.13
Mood state					
Anxiety, % (n)	39.3 (83)	77.7 (150)	57.7 (233)	60.836 (.001) ^a	0.39
Depression, % (n)	29.9 (63)	67.9 (131)	48.0 (194)	58.368 (.001) ^a	0.38
Pain outcomes					
Pain intensity, M (SD)	22.89 (6.42)	26.16 (6.53)	24.45 (6.67)	4.620 (.001) ^a	0.24
Pain interference, M (SD)	37.41 (14.80)	50.75 (12.21)	43.78 (15.15)	8.883 (.001) ^a	0.44

N: number, M: mean, SD: standard deviation, %: percentage, ES: effect size, MED: morphine-equivalent dose, MG: milligrams.

^a Significant at $\alpha=.05/2=.025$ (Bonferroni adjusted for each pair of related variables)

^b Significant at $\alpha=.05/3=.017$ (Bonferroni adjusted for the 3 POUD severity, non-prescribed use of opioids, and opioid craving variables)

[†] Significant at $\alpha=.05$

3.4. Binary Logistic Regression

Binary logistic regression yielded a significant model with five variables, correctly classifying 73% of patients with moderate to severe withdrawal (Nagelkerke $R^2 = .40$). Meeting the criteria of moderate-severe POUD (OR = 2.82, CI95%: 1.61-4.93; $p = .001$), the presence of anxiety (OR = 2.21, CI95%: 1.42-4.35; $p = .007$), depression (OR = 1.81, CI95%: 0.95-2.81; $p = .037$), higher pain interference (OR = 1.05, CI95%: 1.03-1.07; $p = .001$), and longer duration of treatment with opioids (OR = 1.01, CI95%: 1.00-1.02; $p = .029$) all contributed to increase the severity of prescription opioid withdrawal (Table 2). The model showed a sensitivity of 72% and a specificity of 74%.

Table 2

Factors associated with moderate-severe withdrawal symptoms (N=404).

Variables	B	SE	Wald	OR [95% CI]	<i>p</i>
Moderate-severe POUD	1.038	.284	13.361	2.824 [1.610 – 4.928]	.001
Anxiety	0.794	.295	7.243	2.212 [1.241 – 3.943]	.007
Depression	0.594	.286	4.332	1.812 [1.035 – 3.171]	.037
Psychotropic drugs	0.138	.254	0.295	1.148 [0.698 – 1.888]	.587
Pain interference	0.050	.010	22.904	1.051 [1.030 – 1.072]	.001
Pain intensity	0.018	.020	0.742	1.018 [0.978 – 1.059]	.389
Opioid treatment duration	0.009	.004	4.770	1.009 [1.001 – 1.017]	.029
Age	0.003	.010	0.081	1.003 [0.984 – 1.023]	.775
Daily MED	0.001	.003	0.150	1.001 [0.996 – 1.006]	.698
Craving	-0.359	.272	1.738	0.698 [0.410 – 1.191]	.697

SE: Standard Errors, OR: Odds Ratio, MED: morphine-equivalent dose.

4. Discussion

This study examined the prevalence and clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal severity in a sample of chronic pain patients under long-term opioid therapy.

Similar to previous research (Boscarino et al., 2015; Wilson et al., 2018), almost half of the sample showed moderate-severe withdrawal symptoms. However, the mean severity of these symptoms was lower than in previous studies with opioid-dependent samples (Back et al., 2011; Barbosa-Leiker et al., 2014; Hillhouse et al., 2013; Wilson et

al., 2018). These findings might be related to the lower rates of moderate and severe POUD reported in our sample.

As with OUD and opioid misuse, younger individuals exhibited a greater severity of withdrawal (Blanco & Volkow, 2019; Cragg et al., 2019; Samples et al., 2018; Webster, 2017). In contrast, this study found no significant differences in the intensity of withdrawal symptoms by gender, which is consistent with previous findings (Back et al., 2011; Dunn et al., 2015; Elliott & Jones, 2019; McHugh et al., 2013).

Regarding treatment variables, patients with moderate to severe withdrawal symptoms reported longer duration of treatment and higher opioid doses. These results further support the previously reported association between long-term opioid use and increased adverse events and higher risk of POUD (Glasper et al., 2008; Herring et al., 2019; Patel & Kosten, 2019; Thomson et al., 2016). Our findings are also consistent with the claim that some patients maintain or restart opioid treatment in order to avoid withdrawal symptoms (Cicero & Ellis, 2017; Rieb et al., 2016; Weiss et al., 2014). This fact could also explain the longer use of opioids in those patients who experience more severe withdrawal symptoms.

In line with this, previous research has linked aversive states involving withdrawal with an increased risk of experiencing craving (Juurlink, 2017; Klein & Seppala, 2019; Northrup et al., 2015). Consistent with these findings, the group with moderate to severe withdrawal showed higher levels of craving. Moreover, the use of psychotropic drugs was also related to a higher score in withdrawal symptoms (Mateu-Gelabert et al., 2017; McCance-Katz et al., 2010).

Patients with greater severity of withdrawal symptoms also reported higher levels of anxious-depressive symptomatology and pain intensity and interference. These findings are in line with previous studies carried out in a chronic pain population (Elkader et al., 2009; Wilson et al., 2018) and a general population who use drugs (Cousijn & van Duijvenvoorde, 2018; Manning et al., 2018; Marshall et al., 2009; Rogers et al., 2019). Moreover, these results highlight the importance of assessing psychological variables prior to and during opioid therapy (Carballo et al., 2016; Dowell et al., 2016).

However, one of the most relevant findings of our study is that withdrawal severity was similar between patients who follow the medication regimen and those who fail to adhere to the prescription opioid regimen. Since opioid treatment is medically supervised,

we hypothesized a more controlled withdrawal severity in the first group (Hasin et al., 2013). By contrast, this study found no association between opioid misuse and withdrawal severity. Considering that moderate-severe withdrawal could increase the risk of POUD in chronic pain patients (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019), our findings suggest that its assessment could also improve the diagnostic accuracy of the disorder when patients are taking the prescribed dose.

In addition, multivariate analysis revealed that greater severity of POUD along with negative affect were the major factors predicting withdrawal severity in our study. These results have significant clinical implications for chronic pain patients undergoing opioid therapy. Our findings may provide insight into the profile of patients at risk for high withdrawal severity and, therefore, a greater likelihood of developing POUD (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019). Moreover, it seems necessary to control negative affect not only when treating POUD, but also during long-term opioid treatment of chronic pain (Heiwe et al., 2011; Jamison et al., 2013; Kurita et al., 2018; Welsch et al., 2020). This approach could decrease the likelihood of experiencing more intense withdrawal symptoms and, thus, prevent the onset of POUD.

To the best of our knowledge, no previous studies have examined which clinical and psychological factors are associated with interdose opioid withdrawal severity in a chronic pain population. However, the present study has certain limitations. The cross-sectional design does not allow us to establish the direction of the relationships found. Despite this fact, the regression model shows a good fit (Nagelkerke $R^2=.40$). Self-reports are also prone to biases, such as social desirability and recall, which were minimized by conducting face-to-face interviews and through voluntary participation. The face-to-face administration of self-reports is a good strategy for detecting possible under-or overestimation of the data provided (Edwards, 2010) and shows high agreement with pharmaceutical history in the continued use of medicines (Moraes et al., 2017).

Future research should examine the factors that increase the risk of experiencing more severe withdrawal symptoms to be able to corroborate our findings. The influence of variables such as other drug use and substance use disorders also warrants further investigation. In addition, performing longitudinal studies would clarify the direction of the associations found.

5. Conclusions

This study highlights the relationship between POUD and withdrawal severity, and the importance of psychological variables as the main factors associated with severe withdrawal symptoms, even when opioids are taken under proper medical supervision. Future work may explore the role of psychological interventions in reducing withdrawal severity and improving the comprehensive management of the chronic pain patient undergoing long-term opioid therapy.

Funding

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.

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. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00074-5](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00074-5)
- American Pain Society. (2016). *Principles of Analgesic Use* (7th ed.). American Pain Society.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., Text Revision). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890420249.dsm-iv-tr>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- 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. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 37(5), 313-323. <https://doi.org/10.3109/00952990.2011.596982>
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J. M., Perulero, N., Gálvez, R., Carulla, J., & Cleeland, C. S. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica [Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain]. *Medicina Clínica*, 120(2), 52-59. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73601-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73601-X)
- Ballantyne, J. C., Sullivan, M. D., & Koob, G. F. (2019). Refractory dependence on opioid analgesics. *Pain*, 160(12), 2655-2660. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001680>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.020>

- Becker, J. B. (2016). Sex differences in addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 395-402. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/jbecker>
- Bedson, J., Chen, Y., Ashworth, J., Hayward, R. A., Dunn, K. M., & Jordan, K. P. (2019). Risk of adverse events in patients prescribed long-term opioids: A cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *European Journal of Pain*, 23(5), 908-922. <https://doi.org/10.1002/ejp.1357>
- Bedson, J., Chen, Y., Hayward, R. A., Ashworth, J., Walters, K., Dunn, K. M., & Jordan, K. P. (2016). Trends in long-term opioid prescribing in primary care patients with musculoskeletal conditions: An observational database study. *Pain*, 157(7), 1525-1531. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000557>
- Bienek, N., Maier, C., Kaisler, M., Michel-Lauter, B., Schwarzer, A., & Meyer-Frießem, C. H. (2019). Intensity of Withdrawal Symptoms During Opioid Taper in Patients with Chronic Pain-Individualized or Fixed Starting Dosage? *Pain Medicine*, 20(12), 2438-2449. <https://doi.org/10.1093/pm/pny320>
- Blanco, C., & Volkow, N. D. (2019). Management of opioid use disorder in the USA: Present status and future directions. *The Lancet*, 393(10182), 1760-1772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33078-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33078-2)
- 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. <https://doi.org/10.2147/SAR.S85667>
- 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. *Journal of Addictive Diseases*, 30(3), 185-194. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.581961>
- 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 del Psicólogo*, 37(1), 45-51.

- 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. *Annals of Internal Medicine*, 162(4), 276-286. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- 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.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.3/tcicero>
- 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. <https://doi.org/10.1002/ejp.1305>
- 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.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013>
- 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*, 68(6), 199-204.
<https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002>
- Cousijn, J., & van Duijvenvoorde, A. C. K. (2018). Cognitive and Mental Health Predictors of Withdrawal Severity During an Active Attempt to Cut Down Cannabis Use. *Frontiers in Psychiatry*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00301>
- Cragg, A., Hau, J. P., Woo, S. A., Kitchen, S. A., Liu, C., Doyle-Waters, M. M., & Hohl, C. M. (2019). Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*, 74(5), 634-646.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.04.019>

- Davies, E., Phillips, C., Rance, J., & Sewell, B. (2019). Examining patterns in opioid prescribing for non-cancer-related pain in Wales: Preliminary data from a retrospective cross-sectional study using large datasets. *British Journal of Pain*, 13(3), 145-158. <https://doi.org/10.1177/2049463718800737>
- De Sola, H., Dueñas, M., Salazar, A., Ortega-Jiménez, P., & Failde, I. (2020). Prevalence of Therapeutic use of Opioids in Chronic non-Cancer Pain Patients and Associated Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 564412. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.564412>
- Degenhardt, L., Bruno, R., Lintzeris, N., Hall, W., Nielsen, S., Larance, B., Cohen, M., & 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00005-X)
- Diasso, P. D. K., Sjøgren, P., Højsted, J., Nielsen, S. D., Main, K. M., & Kurita, G. P. (2019). Patient reported outcomes and neuropsychological testing in patients with chronic non-cancer pain in long-term opioid therapy: A pilot study. *Scandinavian Journal of Pain*, 19(3), 533-543. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2019-0007>
- Dijkstra, B., Krabbe, P., Jong, C., & van der Staak, C. (2008). Prediction of withdrawal symptoms during opioid detoxification. *Journal of opioid management*, 4, 311-319. <https://doi.org/10.5055/jom.2008.0035>
- Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*, 315(15), 1624-1645. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1464>
- Dunn, K. E., Saulsgiver, K. A., Miller, M. E., Nuzzo, P. A., & Sigmon, S. C. (2015). Characterizing opioid withdrawal during double-blind buprenorphine detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*, 151, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.02.033>
- Edwards, P. (2010). Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials*, 11(2). <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-2>

- Elkader, A. K., Brands, B., Callaghan, R., & Sproule, B. A. (2009). Exploring the relationship between perceived inter-dose opioid withdrawal and patient characteristics in methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 105(3), 209-214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.07.003>
- Elliott, K. R., & Jones, E. (2019). The association between frequency of opioid misuse and opioid use disorder among youth and adults in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 73-77. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.008>
- Evans, C. J., & Cahill, C. M. (2016). Neurobiology of opioid dependence in creating addiction vulnerability. *F1000Research*, 5. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.8369.1>
- Glasper, A., Gossop, M., de Wet, C., Reed, L., & Bearn, J. (2008). Influence of the dose on the severity of opiate withdrawal symptoms during methadone detoxification. *Pharmacology*, 81(2), 92-96. <https://doi.org/10.1159/000109982>
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Heiwe, S., Lönnquist, I., & Källmén, H. (2011). Potential risk factors associated with risk for drop-out and relapse during and following withdrawal of opioid prescription medication. *European Journal of Pain*, 15(9), 966-970. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.03.006>
- Herrmann, E. S., Weerts, E. M., & Vandrey, R. (2015). Sex differences in cannabis withdrawal symptoms among treatment-seeking cannabis users. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 23(6), 415-421. <https://doi.org/10.1037/pha0000053>
- Herring, A. A., Perrone, J., & Nelson, L. S. (2019). Managing Opioid Withdrawal in the Emergency Department With Buprenorphine. *Annals of Emergency Medicine*, 73(5), 481-487. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.11.032>

- Higgins, C., Smith, B. H., & Matthews, K. (2018). Substance misuse in patients who have comorbid chronic pain in a clinical population receiving methadone maintenance therapy for the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 193, 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.038>
- Hillhouse, M., Canamar, C. P., & Ling, W. (2013). Predictors of outcome after short-term stabilization with buprenorphine. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 44(3), 336-342. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2012.08.016>
- Jamison, R. N., Edwards, R. R., Liu, X., Ross, E. L., Michna, E., Warnick, M., & Wasan, A. D. (2013). Relationship of negative affect and outcome of an opioid therapy trial among low back pain patients. *Pain Practice*, 13(3), 173-181. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00575.x>
- Juurink, D. N. (2017). Rethinking “doing well” on chronic opioid therapy. *Canadian Medical Association Journal*, 189(39), E1222-E1223. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170628>
- Karmali, R. N., Bush, C., Raman, S. R., Campbell, C. I., Skinner, A. C., & Roberts, A. W. (2020). Long-term opioid therapy definitions and predictors: A systematic review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(3), 252-269. <https://doi.org/10.1002/pds.4929>
- Klein, A. A., & Seppala, M. D. (2019). Medication-assisted treatment for opioid use disorder within a 12-step based treatment center: Feasibility and initial results. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 104, 51-63. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2019.06.009>
- Koob, G. F. (2020). Neurobiology of Opioid Addiction: Opponent Process, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement. *Biological Psychiatry*, 87(1), 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>
- Kratz, A. L., Murphy, J., Kalpakjian, C. Z., & Chen, P. (2018). Medicate or Meditate? Greater Pain Acceptance is Related to Lower Pain Medication Use in Persons with Chronic Pain and Spinal Cord Injury. *Clinical Journal of Pain*, 34(4), 357-365. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000550>

- Krebs, E. E., Gravely, A., Nugent, S., Jensen, A. C., DeRonne, B., Goldsmith, E. S., Kroenke, K., Bair, M. J., & Noorbaloochi, S. (2018). Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*, 319(9), 872-882. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899>
- Kurita, G. P., Højsted, J., & Sjøgren, P. (2018). Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: A randomized clinical trial. *European Journal of Pain*, 22(8), 1528-1543. <https://doi.org/10.1002/ejp.1241>
- Larochelle, M. R., Zhang, F., Ross-Degnan, D., & Wharam, J. F. (2015). Trends in opioid prescribing and co-prescribing of sedative hypnotics for acute and chronic musculoskeletal pain: 2001-2010. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 24(8), 885-892. <https://doi.org/10.1002/pds.3776>
- Manning, K., Rogers, A. H., Bakhshaie, J., Hogan, J. B. D., Buckner, J. D., Ditre, J. W., & Zvolensky, M. J. (2018). The association between perceived distress tolerance and cannabis use problems, cannabis withdrawal symptoms, and self-efficacy for quitting cannabis: The explanatory role of pain-related affective distress. *Addictive Behaviors*, 85, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.05.009>
- Marshall, E. C., Johnson, K., Bergman, J., Gibson, L. E., & Zvolensky, M. J. (2009). Anxiety Sensitivity and Panic Reactivity to Bodily Sensations: Relation to Quit-Day (Acute) Nicotine Withdrawal Symptom Severity Among Daily Smokers Making a Self-Guided Quit Attempt. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 17(5), 356-364. <https://doi.org/10.1037/a0016883>
- 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>
- Martel, M. O., Shir, Y., & Ware, M. A. (2018). Substance-related disorders: A review of prevalence and correlates among patients with chronic pain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 87, 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.032>

- Mateu-Gelabert, P., Jessell, L., Goodbody, E., Kim, D., Gile, K., Teubl, J., Syckes, C., Ruggles, K., Lazar, J., Friedman, S., & Guarino, H. (2017). High enhancer, downer, withdrawal helper: Multifunctional nonmedical benzodiazepine use among young adult opioid users in New York City. *International Journal of Drug Policy*, 46, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.016>
- McCance-Katz, E. F., Sullivan, L., & Nallani, S. (2010). Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and other Frequently Prescribed Medications: A Review. *The American Journal on Addictions*, 19(1), 4-16. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2009.00005.x>
- McHugh, R. K., DeVito, E. E., Dodd, D., Carroll, K. M., Potter, J. S., Greenfield, S. F., Connery, H. S., & Weiss, R. D. (2013). Gender Differences in a Clinical Trial for Prescription Opioid Dependence. *Journal of substance abuse treatment*, 45(1), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2012.12.007>
- McHugh, R. K., Fitzmaurice, G. M., Carroll, K. M., Griffin, M. L., Hill, K. P., Wasan, A. D., & Weiss, R. D. (2014). Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.002>
- 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. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020012>
- Morrell, H. E. R., Cohen, L. M., & al'Absi, M. (2008). Physiological and psychological symptoms and predictors in early nicotine withdrawal. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 89(3), 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.12.020>
- Northrup, T. F., Stotts, A. L., Green, C., Potter, J. S., Marino, E. N., Walker, R., Weiss, R. D., & Trivedi, M. (2015). Opioid withdrawal, craving, and use during and after outpatient buprenorphine stabilization and taper: A discrete survival and growth mixture model. *Addictive Behaviors*, 41, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.021>

- Orhurhu, V., Olusunmade, M., Urits, I., Viswanath, O., Peck, J., Orhurhu, M. S., Adekoya, P., Hirji, S., Sampson, J., Simopoulos, T., & Jatinder, G. (2019). Trends of Opioid Use Disorder Among Hospitalized Patients With Chronic Pain. *Pain Practice*, 19(6), 656-663. <https://doi.org/10.1111/papr.12789>
- Patel, B., & Kosten, T. R. (2019). Keeping Up with Clinical Advances: Opioid Use Disorder. *CNS Spectrums*, 24(S1), 17-23. <https://doi.org/10.1017/S109285291900110X>
- Pergolizzi, J. V., Raffa, R. B., & Rosenblatt, M. H. (2020). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(5), 892-903. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>
- Pierce, J., Moser, S., Hassett, A. L., Brummett, C. M., Christianson, J. A., & Goesling, J. (2019). Influence of Abuse History on Concurrent Benzodiazepine and Opioid Use in Chronic Pain Patients. *The Journal of Pain*, 20(4), 473-480. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.009>
- 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>
- 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. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x>
- Raghavan, S., Harvey, A. D., & Humble, S. R. (2011). New opioid side effects and implications for long-term therapy. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 1(1), 18-21. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2010.06.003>
- Rieb, L., Norman, W., Martin, R., Berkowitz, J., Wood, E., McNeil, R., & Milloy, M.-J. (2016). Withdrawal-associated injury site pain (WISP): A descriptive case series of an opioid cessation phenomenon. *Pain*, 157(12), 2865-2874. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000710>

- Rogers, A. H., Bakhshaie, J., Garey, L., Piasecki, T. M., Gallagher, M. W., Schmidt, N. B., & Zvolensky, M. J. (2019). Individual differences in emotion dysregulation and trajectory of withdrawal symptoms during a quit attempt among treatment-seeking smokers. *Behaviour Research and Therapy*, 115, 4-11.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.10.007>
- Rosenbloom, B. N., McCartney, C. J. L., Canzian, S., Kreder, H. J., & Katz, J. (2017). Predictors of Prescription Opioid Use 4 Months After Traumatic Musculoskeletal Injury and Corrective Surgery: A Prospective Study. *The Journal of Pain*, 18(8), 956-963. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.006>
- Samples, H., Williams, A. R., Olfson, M., & Crystal, S. (2018). Risk factors for discontinuation of buprenorphine treatment for opioid use disorders in a multi-state sample of Medicaid enrollees. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 95, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.09.001>
- 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 Suppl), ES67-92.
<https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=15&page=ES67>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00881.x>
- Sullivan, M. D., & Ballantyne, J. C. (2021). When Physical and Social Pain Coexist: Insights Into Opioid Therapy. *Annals of Family Medicine*, 19(1), 79-82.
<https://doi.org/10.1370/afm.2591>
- Thomson, L., Rait, K., & Miller, L. (2016). Opioids in the management of persistent non-cancer pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 17(11), 552-554.
<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.08.008>
- Veiga, D. R., Monteiro-Soares, M., Mendonça, L., Sampaio, R., Castro-Lopes, J. M., & Azevedo, L. F. (2018). Effectiveness of Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Two-Year Multicenter, Prospective Cohort Study With Propensity Score Matching. *The Journal of Pain*, 20(6), 706-715.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.12.007>

- Von Korff, M., Saunders, K., Ray, G. T., Boudreau, D., Campbell, C., Merrill, J., Sullivan, M. D., Rutter, C. M., Silverberg, M. J., Banta-Green, C., & Weisner, C. (2008). De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *The Clinical Journal of Pain*, 24(6), 521-527. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318169d03b>
- Von Korff, M., Walker, R. L., Saunders, K., Shortreed, S. M., Thakral, M., Parchman, M., Hansen, R. N., Ludman, E., Sherman, K. J., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.053>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.010>
- Webster, L. (2017). Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia & Analgesia*, 125(5), 1741-1748. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000002496>
- Weinberger, A. H., Desai, R. A., & McKee, S. A. (2010). Nicotine Withdrawal in U.S. Smokers with Current Mood, Anxiety, Alcohol Use, and Substance Use Disorders. *Drug and alcohol dependence*, 108(1-2), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.004>
- 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(3), 289-301. <https://doi.org/10.3109/00952999509002698>
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., McHugh, R. K., Haller, D., Jacobs, P., Gardin, J., Fischer, D., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.03.004>
- Welsch, L., Bailly, J., Darcq, E., & Kieffer, B. L. (2020). The Negative Affect of Protracted Opioid Abstinence: Progress and Perspectives From Rodent Models. *Biological Psychiatry*, 87, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.027>

- Wilson, M., Finlay, M., Orr, M., Barbosa-Leiker, C., Sherazi, N., Roberts, M. L. A., Layton, M., & Roll, J. M. (2018). Engagement in online pain self-management improves pain in adults on medication-assisted behavioral treatment for opioid use disorders. *Addictive Behaviors*, 86, 130-137.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.04.019>
- Ziedonis, D. M., Amass, L., Steinberg, M., Woody, G., Krejci, J., Annon, J. J., Cohen, A. J., Waite-O'Brien, N., Stine, S. M., McCarty, D., Reid, M. S., Brown, L. S., Maslansky, R., Winhusen, T., Babcock, D., Brigham, G., Muir, J., Orr, D., Buchan, B. 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(1), 28-36.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.06.016>





Estudio 2

Profile of chronic pain patients with opioid withdrawal syndrome according to psychological factors: a Latent Class Analysis

Perfil de pacientes con dolor crónico y síndrome de abstinencia de opioides en función de factores psicológicos: un Análisis de Clases Latentes

Journal of Studies on Alcohol and Drugs

Rutgers – Center of Alcohol & Substance Use Studies



Referencia:

Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2024). Profile of chronic pain patients with opioid withdrawal syndrome according to psychological factors: A Latent Class Analysis. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, jsad.24-00106. <https://doi.org/10.15288/jsad.24-00106>

Profile of chronic pain patients with opioid withdrawal syndrome according to psychological factors: a Latent Class Analysis

Sara Rodríguez-Espinosa, Ainhoa Coloma-Carmona, Ana Pérez-Carbonell, José Francisco Román-Quiles, José Luis Carballo

Abstract

Objective: Withdrawal syndrome stands out as the strongest risk factor for Prescription Opioid-Use Disorder (POUD) and is related to psychological and pain impairment in chronic pain population. This study aimed to identify profiles of chronic pain patients with opioid withdrawal based on psychological factors, and to explore the association between the classes and demographic, clinical, and substance use variables. **Method:** This cross-sectional descriptive study involved 391 patients, 221 of them with interdose withdrawal (mean age=57.91±13.61 years; 68.3% female). Latent Class Analysis (LCA) and bivariate and logistic regression analyses were performed. **Results:** Two latent classes were identified (BIC=4020.72, entropy=0.70, LRTs $p<0.01$): *Withdrawal syndrome with No Psychological Distress* (WNPD; 45.2%, $n=100$) and *Withdrawal syndrome with Psychological Distress* (WPD; 54.8%, $n=121$). The WPD class was more likely to experience craving, anxiety, and depression, and to report higher levels of pain intensity and interference ($p<0.01$). Patients in this class were younger, visited a higher number of specialists, and showed higher rates of high-dose opioid use, misuse, moderate-severe POUD, and tobacco and anxiolytics use ($p<0.05$). Only moderate-severe POUD (OR=2.64) and tobacco use (OR=2.28) increased the risk of WPD class membership. **Conclusions:** Although it is common for chronic pain patients to experience withdrawal symptoms during opioid treatment, more than a half of the participants reported concomitant psychological distress. Establishing differential profiles can help to improve withdrawal syndrome management during the treatment of chronic pain with opioids.

Keywords: opioid withdrawal; Prescription Opioid-Use Disorder; tobacco; psychological distress; chronic pain.

Introduction

A large number of chronic non-cancer pain (CNCN) patients are prescribed opioids on a long-term basis (90 days or more; Shipton et al., 2018; Shmagel et al., 2018), notably those with poorer psychological and pain status (Olopoenia et al., 2020; Von Korff et al., 2020). However, there is no sufficient evidence of the efficacy and effectiveness of long-term opioid treatment in the CNCN population, which has also been associated with numerous adverse outcomes, including increased risk of addiction and overdose (Bialas et al., 2020; Dowell et al., 2022; Licciardone et al., 2024). Moreover, psychological comorbidity in CNCN patients under chronic opioid treatment has been associated with higher rates of high-dose prescriptions, side effects, craving, and problematic opioid use, as well as lower analgesic effect of these drugs (Carpenter et al., 2019; Elsesser & Cegla, 2017; van Rijswijk et al., 2019). Patients with psychopathology and pain-related problems are also more prone to concomitant use of other drugs during treatment, including anxiolytics, hypnotics, tobacco, alcohol, and cannabis (Campbell et al., 2018; Martel et al., 2018).

Previous research has indicated that many of these variables increase the risk of experiencing interdose opioid withdrawal symptoms. Especially negative affect has been associated with greater severity of these symptoms (Rodríguez-Espinoza et al., 2021) and has been found to increase the influence of withdrawal on opioid misuse-related variables, particularly craving (Bruneau et al., 2021). Higher levels of pain intensity and interference could also lead to more intense withdrawal symptoms (Wilson et al., 2018). Furthermore, although patients commonly experience these symptoms with prolonged opioid use (Boscarino et al., 2011; Degenhardt et al., 2015; Pergolizzi et al., 2020), the occurrence of opioid withdrawal is relevant as it is the strongest predictor of Prescription Opioid-Use Disorder (POUD; Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019).

Most of the aforementioned studies have related withdrawal symptoms, psychological and pain status, and opioid use variables using the common variable-centered approach, which assumes that all individuals in a sample represent a single homogeneous group. However, a person-centered approach is also needed to describe subgroups of CNCN patients with a higher degree of specificity by considering interactions between multiple variables that can co-occur and influence each other (Howard & Hoffman, 2018). In this regard, Latent Class Analyses (LCA) have been

widely used to analyze the typology of CNCP patients or individuals using opioids based on personal characteristics (Cochran et al., 2017; Daniulaityte et al., 2019; Hartvigsen et al., 2013; Lanza & Rhoades, 2013; Liu et al., 2019; Molgaard Nielsen et al., 2017). Few studies have classified this population according to psychological variables (Banta-Green et al., 2009; Peacock et al., 2016). Furthermore, to our knowledge, there are no studies using LCA to identify subgroups of CNCP patients experiencing interdose withdrawal. Given that opioid withdrawal symptoms are common in CNCP patients on long-term opioid therapy and are a strong predictor of POUD, LCA may be useful in identifying high-risk subgroups that may benefit from targeted prevention and treatment strategies.

For this reason, considering the relationship between opioid withdrawal, psychological variables, and craving, the study pursues two main objectives: (1) to identify distinct latent classes of CNCP patients with opioid withdrawal based on the variables of opioid craving, anxiety, depression, pain intensity, and pain interference; and (2) to explore the association between latent classes and demographic, clinical, opioid, and other substance use variables.

Method

Participants

A total of 391 chronic non-cancer pain (CNCP) patients were assessed for participation in this descriptive cross-sectional study. The study included patients over 18 years who used prescription opioid analgesics for at least 90 days (Dowell et al., 2022). Patients with cancer pain or significant cognitive impairment (e.g., dementia, schizophrenia) were excluded.

Participants under long-term opioid treatment who reported at least 7 withdrawal symptoms on the Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; Amass et al., 2000) were included in the analyses (N = 221). The ARSW optimal cut-off point was estimated using a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis (Area Under the Curve = 0.70; sensitivity = 71.2%; specificity = 58.5%). The DSM-5 withdrawal criterion (American Psychiatric Association, 2013) was considered the reference standard.

Measures

Interdose opioid withdrawal

The Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; Amass et al., 2000), in its Spanish version (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & van-der Hofstadt, 2019), was used to assess interdose opioid withdrawal. The scale includes 16 signs and symptoms of withdrawal (e.g., painful joints, hot or cold flashes, excessive sneezing) which are rated on a 10-point scale (0 = none to 9 = severe; total score range: 0 to 144). However, this study evaluated the presence or absence of each symptom between prescribed opioid intakes. The ARSW has shown high internal consistency, with a Cronbach's alpha value of 0.85 (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & van-der Hofstadt, 2019), and has been previously used to assess opioid withdrawal (Hillhouse et al., 2013; Wilson et al., 2018). McDonald's omega in the current sample was 0.86.

Latent class indicators

Opioid craving. The Cocaine Craving Scale (Weiss et al., 1995), in its Spanish version, was used to evaluate opioid craving in the last 24h. The scale includes five VAS items ranging from 0 to 9 (total score range: 0 to 45), indicating a score equal or above 1 the presence of craving. The items have been adapted to assess opioid craving in CNCP population using prescription opioids (Martel et al., 2016; McHugh et al., 2014; Wasan et al., 2012). The scale has shown excellent internal consistency, with a Cronbach's alpha above 0.91, in its adapted versions. Internal consistency in the current sample was also high ($\omega = 0.80$).

Anxiety and depression. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983), in its Spanish version (Quintana et al., 2003), was used to evaluate anxiety and depression symptomatology in the last week. The scale includes seven Likert-type items (with different anchor texts) for each dimension ranging from 0 to 3. The total score range between 0 and 21 and the diagnostic cut-off point is 7 for anxiety and 8 for depression. The HADS has shown high internal consistency, with a Cronbach's alpha of 0.86, in the Spanish version. Previous studies have widely used this scale to identify and quantify anxiety and depression in non-psychiatric CNCP samples (Diasso et al., 2019; Rosenbloom et al., 2017). McDonald's omega values in the current sample were 0.86 for the total HADS score and 0.78 for both Anxiety and Depression subscales.

Pain intensity and pain interference. The Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-sf), in its Spanish version (Badia et al., 2003), was used to evaluate pain intensity and pain interference. The BPI includes visual analogue scale (VAS) items ranging from 0 to 10 (0 = no pain/does not interfere, 10 = worst pain possible/completely interferes). Pain intensity was calculated by adding four items (current pain and maximum, average, and minimum levels of pain in the last 24h) with a total score range between 0 and 40. Pain interference includes seven items about the impact of pain on daily activities (e.g., ability to walk, work, relationships, sleep) with a total score rated from 0 to 70. The inventory has shown high internal consistency, with Cronbach's alpha values above 0.87, in the Spanish version. Previous studies have widely used the BPI to report CNCP impact (Higgins et al., 2018; Krebs et al., 2018; Veiga et al., 2019). In the current study, McDonald's omega values were .81 for the total BPI score, 0.77 for Pain intensity subscale, and 0.78 for Pain interference subscale.

Variables related to latent class membership

Demographic characteristics. Age, sex, marital status, academic level, and employment status were collected.

Variables related to CNCP management. An ad hoc instrument was used to collect information related to years with pain, number of medical specialists visited, current pharmacological treatment for CNCP (number and type of prescribed drugs), and pain treatment effectiveness. Pain treatment effectiveness was evaluated with a VAS item scored from 0 (no relief) to 10 (complete relief). Assessment of prescription opioid use included opioid dosage in milligrams, duration of treatment, and side effects (presence/absence). Daily Morphine Equivalent Dose in milligrams (MED; American Pain Society, 2016) was calculated to compare different types of opioids. Daily MED of 50 mg or greater was considered a high opioid dose (Dowell et al., 2022).

Prescription Opioid-Use Disorder. The DSM-5 diagnostic criteria (American Psychiatric Association, 2013) were used to assess POUD through a checklist of 9 dichotomous items (yes/no). The checklist did not include withdrawal and tolerance criteria because participants used prescription opioids under medical supervision. A two-group classification was used to compare POUD severity: participants who met less than four criteria were classified as *not moderate to severe POUD* and those who met four or

more criteria as *moderate to severe POUD*. Previous studies have also included this classification of the disorder (Boscarino et al., 2015; Von Korff et al., 2017).

Opioid misuse. The Prescription Opioid Misuse Index (POMI; Knisely et al., 2008), in its Spanish version (Coloma-Carmona & Carballo, 2023), was used to assess opioid misuse. The index includes six dichotomous items (yes/no) related to dose, frequency of use, need for early refills, feeling high from the medication, taking medication due to stress, and obtaining prescriptions from multiple physicians. The total score range between 0 and 6 and a score higher than one indicates opioid misuse. The POMI has shown acceptable internal consistency, with a categorical omega of 0.62, in the Spanish version. Categorical omega in the current study was 0.60.

Substance use. Three dichotomous ad hoc items (yes/no) were used to collect alcohol, tobacco, and cannabis use in the last month. The current use of prescription anxiolytics and hypnotics, included in the drug regimen for CNCP, was also assessed.

Procedure

Participants were recruited through convenience sampling at the Pain Management Unit of the University General Hospital of Elche between March 2014 and September 2019. This Pain Unit provides pharmacological and non-pharmacological (e.g., electrotherapeutic techniques, peripheral nerve blocks) treatment of CNCP on an outpatient basis. Patients attending the unit who met the inclusion criteria and agreed to undergo the complete assessment were enrolled in the study. Trained psychologists collected all measures in 30-minute individual interviews during consultation hours after completing the informed consent process. Participants do not receive any compensation for participating in the study. The study procedures were authorized by the Research Ethics Committee of the hospital and the Miguel Hernández University (DPS-JCC-01-13).

Statistical analysis

A Latent Class Analysis (LCA) was performed with Mplus (v.8.3) to identify different classes of CNCP patients with opioid withdrawal symptoms depending on five psychological variables of clinical interest. The model parameters were estimated using the maximum likelihood method with standard errors (MLR). Model fit was assessed with the statistical tests of log-likelihood (higher values indicate a better fit), Bayesian

Information Criterion (BIC; lower values indicate a better fit), and entropy (values close to 1 indicate higher accuracy). Bootstrapped, Vuong-Lo-Mendell-Rubin, and Adjusted Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio tests (LRT) were also used to determine the most appropriate number of classes. A p -value lower than 0.05 in the LRTs suggests a significant better fit of the estimated model, therefore the model with one less class is rejected.

Descriptive statistics, used to report the sample characteristics, included means with standard deviations, frequencies, and percentages. The distribution of the data in the continuous variables was also analyzed for normality, skewness, and kurtosis. Pain intensity and pain interference were the only continuous variables with a normal distribution. These variables, along with age and pain treatment effectiveness, did not present problems of skewness and kurtosis. In contrast, the remaining continuous variables showed positive skewed and leptokurtic distributions. Bivariate analyses of chi-square for non-continuous variables and Mann-Whitney U test for two groups of continuous variables were applied for comparison among the latent classes in demographic, clinical, opioid use, and substance use variables. The non-parametric Mann-Whitney U test was used because continuous variables did not meet the assumptions required for parametric tests. Cramer's ϕ and Rosenthal's r effect sizes were also obtained, considering an effect size of 0.10 small, 0.30 medium, and 0.50 large. In addition, a binary logistic regression was performed to examine patient characteristics as predictors of trajectory membership. Considering latent classes as the outcome variable, the regression model included the demographic, clinical, opioid use, and substance use variables that showed statistically significant differences in the bivariate analyses. Results will be summarized using odd ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs). These analyses were conducted in IBM SPSS Statistics (v.25). The confidence level of all tests was set at 95% and a Bonferroni adjustment for an alpha criterion of 0.05 was applied to tests that included groups of related variables.

Pairwise deletion was also applied in the bivariate and regression analyses to handle missing data at random, a method that has been found to be less biased for these cases (Kang, 2013). Variables with missing data were education level ($n = 1$), employment status ($n = 2$), years with pain ($n = 4$), pain treatment effectiveness ($n = 1$), and opioid side effects ($n = 1$).

The minimum sample size required for chi-square test, Mann-Whitney U test, and logistic regression analysis was estimated using G*Power (v.3.1.9.6). Statistical power was set to 95% (1- β error), and type I error was set to 5% ($\alpha = 0.05$). The chi-square test required a minimum of 145 participants for a medium effect size in analyses with one degree of freedom and 191 in analyses with three degrees of freedom. The Mann-Whitney U test required a sample size of 220 participants and the binary logistic regression of 187. Regarding LCA, the minimum sample size required depends on several factors and no standard has been established. Simulation studies have suggested, setting the statistical power at 0.80, a minimum sample size of 180 participants for a medium effect size in LCA with five indicators (Dziak et al., 2014).

Results

Sample characteristics

The 221 CNCP patients included in the study showed a mean age of 57.91 (SD = 13.61) years and females accounted for 68.3% ($n = 151$) of the total sample (Table 1). Sixty-one percent ($n = 135$) of the participants were married, 42.7% ($n = 94$) had completed secondary education, and 81.9% ($n = 181$) had an inactive employment status. On average, the patients suffered CNCP for 9.87 (SD = 9.08) years and took prescription opioids for 31.13 (SD = 39.74) months. In addition, 21.7% ($n = 48$) of patients used high opioid doses (≥ 50 mg). The sample also reported a mean severity of opioid withdrawal of 68.71 (SD = 21.71).

Table 1. Differences in demographics, clinical characteristics, opioid use, and substance use variables between latent classes ($N = 221$).

	WNPd class (<i>n</i> = 100)	WPD class (<i>n</i> = 121)	Total sample (<i>N</i> = 221)		
Variables	% (<i>n</i>)/Mean (SD)	% (<i>n</i>)/Mean (SD)	% (<i>n</i>)/Mean (SD)	χ^2/Z (<i>p</i> value)	ES ^c
Demographics					
Age (years)	61.34 (13.40)	55.07 (13.18)	57.91 (13.61)	-3.317 (.001) ^a	0.23
Female	66.0 (66)	70.2 (85)	68.3 (151)	0.457 (.499)	0.05
Marital status					
Single	6.0 (6)	13.2 (16)	10.0 (22)	6.140 (.105)	0.17
Married	65.0 (65)	57.9 (70)	61.1 (135)		
Divorced	13.0 (13)	19.0 (23)	16.3 (36)		
Widowed	16.0 (16)	9.9 (12)	12.7 (28)		
Academic level ^b					
Unschoolcd	29.0 (29)	17.5 (21)	22.6 (50)	6.536 (.088)	0.17
Elementary education	21.0 (21)	22.5 (27)	21.8 (48)		
Secondary education	35.0 (35)	49.2 (59)	42.7 (94)		
University education	15.0 (15)	10.8 (13)	12.7 (28)		
Inactive employment status ^b	82.0 (82)	83.2 (99)	81.9 (181)	0.054 (.816)	0.02
Clinical characteristics					
Number of prescribed drugs	5.21 (2.43)	5.72 (2.39)	5.49 (2.42)	-1.540 (.124)	0.11
Time with pain (years) ^b	10.03 (9.47)	9.74 (8.79)	9.87 (9.08)	-0.11 (.991)	0.02
Pain treatment effectiveness ^b	4.73 (3.03)	4.67 (2.68)	4.70 (2.84)	-0.220 (.826)	0.01
Number of specialists visited	2.07 (1.26)	2.48 (1.57)	2.29 (1.45)	-1.983 (.047) [†]	0.14
Opioid use					
High opioid dose ($\geq$ 50 mg)	15.0 (15)	27.3 (33)	21.7 (48)	4.850 (.028) [†]	0.15
Months on treatment	33.05 (47.21)	29.54 (32.42)	31.13 (39.74)	-0.237 (.813)	0.04
Side effects ^b	49.0 (49)	64.2 (77)	57.3 (126)	5.127 (.024) [†]	0.15
Moderate-severe POUD	28.0 (28)	57.0 (69)	43.9 (97)	18.729(.001) ^a	0.29
Opioid misuse	37.0 (37)	54.5 (66)	46.6 (103)	6.773 (.009) ^a	0.18
Substance use					
Alcohol	38.0 (38)	35.5 (43)	36.7 (81)	0.143 (.705)	0.03
Tobacco	21.0 (21)	39.7 (48)	31.2 (69)	8.887 (.003) ^a	0.20
Cannabis	2.0 (2)	5.8 (7)	4.1 (9)	2.008 (.156)	0.10
Anxiolytics	34.0 (34)	52.9 (64)	44.3 (98)	7.918 (.005) ^a	0.19
Hypnotics	17.0 (17)	22.3 (27)	19.9 (44)	0.970 (.325)	0.07

WNPd: Withdrawal syndrome with No Psychological Distress, WPD: Withdrawal syndrome with Psychological Distress, N: number, %: percentage, ES: effect size, MG: milligrams, POUD: Prescription Opioid-Use Disorder.

[†] Significant at $\alpha = 0.05$.

^a Significant at $\alpha = 0.05/5 = 0.010$ (Bonferroni adjusted for demographics, opioid and substance use variables)

^b Number of patients excluded due to missing data: 4 patients in time with pain, 2 patients in employment status, and 1 patient in education level, pain treatment effectiveness, and opioid side effects.

^c Cramer's ϕ for non-continuous variables, and Rosenthal's r for continuous variables.

Latent Class Analysis

Model fit statistics for LCA are displayed in Table 2. The best fitting latent class solution for the CNCP patients with opioid withdrawal was the two-class model. The two-class solution showed the lowest BIC value (4020.718) and significant LRTs ($p < 0.05$) compared to the others. In addition, although a slightly higher entropy was found in the three-class solution, the two-class solution (entropy = 0.696) was the most relevant and interpretable at the clinical level because each class was substantially different.

Table 2. Model fit statistics for latent classes ($N = 221$).

Classes number	Log-likelihood	BIC	Entropy	Bootstrapped LRT p -value ($k-1$ vs. k)	Vuong-Lo-Mendell-Rubin LRT p -value ($k-1$ vs. k)	Adjusted Lo-Mendell-Rubin LRT p -value ($k-1$ vs. k)
2	-1975.271	4020.718	.696	.001	.001	.001
3	-1966.482	4035.529	.748	.030	.177	.187
4	-1959.020	4052.994	.679	.092	.186	.196
5	-1955.754	4078.850	.734	1	.580	.586

BIC: Bayesian Information Criterion, LRT: Likelihood Ratio Test.

Table 3 shows the estimated probabilities and means of the latent indicators for the two-class model. The LCA revealed that one group of CNCP patients was more likely to experience *Withdrawal syndrome with Psychological Distress* (WPD class), while the other tended to experience *Withdrawal syndrome with No Psychological Distress* (WNP class). Rates of craving, anxiety, and depression were elevated in the WPD class, ranging from 57.9% to 98.8%. In contrast, these rates ranged from 23.6% to 41.3% in the WNP class. Patients in the WPD class also reported, on average, higher levels of pain intensity and interference compared to the WNP class ($p < 0.001$). The prevalence of patients in each class was almost equal: 45.2% ($n = 100$) of patients fall into WPD class and 54.8% ($n = 121$) into WNP class. This outcome suggests that nearly half of the CNCP patients were at increased risk of experiencing a more complex withdrawal syndrome.

Table 3. *Estimated probabilities and means of psychological variables for the two-class model (N = 221).*

Latent indicators	WNPd class (n = 100)	WPD class (n = 121)	p value
	Probability/Mean (SD)	Probability/Mean (SD)	
Opioid craving	.240	.579	.001
Anxiety	.413	.988	.001
Depression	.236	.948	.001
Pain intensity	24.06 (6.23)	27.26 (6.23)	.001
Pain interference	42.600 (11.63)	53.914 (11.63)	.001

WNPd: Withdrawal syndrome with No Psychological Distress, WPD: Withdrawal syndrome with Psychological Distress.

Bivariate analysis according to latent class membership

Bivariate statistics of demographic characteristics according to class membership showed no significant differences in sex, marital status, academic level, and employment status ($p > 0.05$). However, patients in the WPD class were younger ($p = 0.001$) than those in the WNPd class. Analyses on clinical characteristics indicated that the WPD class only showed a significant greater number of medical specialists visited ($p = 0.047$) compared to the other class. Regarding opioid use, participants in the WPD class reported higher rates of high-dose opioid use ($p = 0.028$), side effects ($p = 0.024$), moderate-severe POUD ($p = 0.001$), and misuse ($p = 0.009$). The magnitude of the differences was small in all these variables. The two classes did not differ significantly in either months under opioid therapy or pain treatment effectiveness ($p > 0.05$). In addition, the WPD class reported higher rates of tobacco ($p = 0.003$) and anxiolytics ($p = 0.005$) use than the WNPd class, reaching small effect sizes (Table 1).

Binary Logistic Regression

The binary logistic regression included all variables that differed significantly between the two latent classes. The regression was performed in one step. The analysis yielded a model with two significant variables that correctly classified 69.1% of the total sample (Nagelkerke $R^2 = 0.24$) with a sensitivity of 73% and a specificity of 64%. Moderate-severe POUD (OR = 2.640, CI95%: 1.412 – 4.936; $p = 0.002$) and tobacco use (OR = 2.283, CI95%: 1.151 – 4.526; $p = 0.018$) were the only variables that increased the risk of belonging to the WPD class (Table 4).

Table 4. *Risk factors for Withdrawal syndrome with Psychological Distress class*
(*N* = 221).

Variables	WPD class vs. WNPD class
	OR [95% CI]
Demographics	
Age	0.989 [0.966 – 1.013]
Clinical characteristics	
Number of specialists visited	1.198 [0.956 – 1.501]
Opioid use	
High opioid dose	1.724 [0.807 – 3.681]
Side effects	1.334 [0.701 – 2.540]
Moderate-severe POUD	2.640 [1.412 – 4.936] †
Opioid misuse	1.583 [0.833 – 3.005]
Substance use	
Tobacco	2.283 [1.151 – 4.526] †
Anxiolytics	1.757 [0.953 – 3.242]

WNPD: Withdrawal syndrome with No Psychological Distress, WPD: Withdrawal syndrome with Psychological Distress, POUD: Prescription Opioid-Use Disorder.

† Significant at $\alpha = 0.05$.

Discussion

The first purpose of the study was to analyze different classes of CNCP patients under long-term opioid therapy with withdrawal syndrome according to psychological factors. The LCA identified two distinct classes of patients with withdrawal syndrome: those without psychological distress (WNPD class) and those with psychological distress (WPD class). Patients in the WPD class were more likely to report opioid craving, anxiety, depression, and higher levels of pain intensity and interference compared to the WNPD class. Previous latent class studies in CNCP population (Banta-Green et al., 2009; Peacock et al., 2016) have also pointed to a distinct class of individuals characterized by showing negative affect, higher pain severity, greater functional impairment, or opioid-related problems. However, these studies found a larger number of classes, which may be due to the inclusion of different latent indicators such as substance use problems, coping strategies, or other psychiatric disorders.

Consistent with prior research (Banta-Green et al., 2009; Peacock et al., 2016), patients in the WPD class were younger than those in the WNPD class. In contrast, this study found no significant sex differences between withdrawal classes as previously reported (Dunn et al., 2015; Elliott & Jones, 2019; Peacock et al., 2016). Regardless of

psychological impairment, patients in each class showed moderate-low treatment effectiveness on average. Although ineffective pain management has been associated with increased use of healthcare resources (Torralba et al., 2014), the WPD class visited significantly more medical specialists. Previous studies have found resemblant results in patients with high psychological and pain impact (Pitcher et al., 2019) and POUD (Coloma-Carmona et al., 2018).

Opioid withdrawal is known to be influenced by the dosage and duration of opioid use (Pergolizzi et al., 2020). However, this study highlights the relationship of psychological variables with opioid use. A significant higher percentage of patients in the WPD class used high daily doses ($\geq 50\text{mg}$) and reported opioid side effects compared to the WNP class as noted in previous studies (Carpenter et al., 2019; Elsesser & Cegla, 2017; A. Wasan et al., 2015). Although CNCP patients with psychological impairment tend to use opioids longer (Coloma-Carmona et al., 2018; Sullivan, 2018), we found no group differences. This result may be due to the fact that withdrawal symptoms are also related to longer duration of opioid therapy (Kosten & Baxter, 2019). The WPD class was in turn notable for a higher prevalence of moderate-severe POUD and opioid misuse, findings supported by previous literature (Barry et al., 2016; Coloma-Carmona et al., 2018; Martel et al., 2014; A. Wasan et al., 2015).

Contrary to previous findings (Campbell et al., 2018; Martel et al., 2018; Paulus et al., 2019), the latent classes showed no differences regarding alcohol and cannabis use. However, patients who belong to the WPD class were more likely to use tobacco and anxiolytics compared to the other class. Previous studies in CNCP population have also suggested a relationship between both tobacco and anxiolytics use and negative affect, higher levels of pain severity, and pain-related disability (Elrashidi et al., 2018; Goesling et al., 2015; Nielsen et al., 2015; Peacock et al., 2016; Powers et al., 2021; Torrance et al., 2018). The neurobiological interactions between opioids and nicotine could explain the mutual reinforcement between pain and tobacco use (Lichenstein et al., 2019). Continued nicotine consumption dysregulates the endogenous opioid system, resulting in cross-tolerance to opioids and an increased need for analgesia. Moreover, pain related anxiety and depression are associated with increased smoking severity (Lichenstein et al., 2019; Skurtveit et al., 2010). All this could in turn influence opioid withdrawal.

In order to identify which variables predicted membership in the WPD class versus the WNP class, a binary logistic regression was performed. Moderate-severe POUD and

tobacco use were the only variables that increased the risk of belonging to the WPD class. Previous research has pointed that worse psychological and pain status are related to greater likelihood of meeting POUD criteria in CNCP patients (Coloma-Carmona et al., 2018; Merrill et al., 2012). Tobacco use has also been associated with opioid withdrawal (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019) and has been positioned as a strategy for dealing with negative affect and craving (Rhodes & Gottfredson, 2020). In addition, once POUD has developed, a vicious cycle could occur in which withdrawal symptoms are accompanied by unpleasant states including craving, negative affect, and pain impairment (Garland et al., 2013; Patel & Kosten, 2019; Pergolizzi et al., 2020). These unpleasant states could lead to the use of high doses, side effects, and opioid misuse, which could result in a more complex withdrawal syndrome and in turn exacerbate the POUD. Moreover, these relationships could be influenced by tobacco use. In this sense, research has suggested that smoking predicts opioid withdrawal discomfort and increases the risk of OUD, craving, and high-dose opioid use (Cheatle et al., 2020; Mannelli et al., 2013; Young-Wolff et al., 2017).

In short, the study findings underlined that psychological factors are closely related to opioid withdrawal syndrome, POUD, and other substances use. Therefore, the combination of pharmacological and psychological treatment may be fundamental in CNCP patients with interdose opioid withdrawal, especially in those patients experiencing psychological distress. In this sense, studies incorporating psychological interventions, such as cognitive-behavioral therapy, mindfulness, or acceptance and commitment therapy, in the management of CNCP have demonstrated improvements in pain, disability, and mood state, and a reduction in opioid cravings (Garland et al., 2014; Messina & Worley, 2019; Sturgeon, 2014; Williams et al., 2020). In addition, these interventions have achieved increased adherence to pharmacological treatment and decreased rates of misuse and POUD in patients using prescription opioids (Barry et al., 2019; Garland et al., 2014; Jamison et al., 2010). This study also emphasize the importance of promoting smoking cessation during opioid treatment (Morris & Garver-Apgar, 2020). Tobacco use has been consistently pointed out as one of the strongest predictors of subsequent opioid use (Rajabi et al., 2019; Shanahan et al., 2021; Zale et al., 2015) and in this study was related to the WPD class.

Nevertheless, the study includes some limitations. The cross-sectional study does not allow us to identify the direction of the associations found, so future research should

include longitudinal designs. The use of self-reports may also lead to bias, such as social desirability or recall. To minimize these biases, trained psychologists conducted individual face-to-face interviews and patients participated voluntarily. Finally, although psychological and opioid-related variables have been associated with other drug use and dependence, this study has focused only on its use. Future research should also delve into the role of anxiolytics, tobacco, alcohol, and cannabis use and dependence in CNCP patients with opioid withdrawal.

To the best of our knowledge, this study represents the first analysis of latent classes according to psychological factors in a sample of CNCP patients under long-term opioid treatment with withdrawal syndrome. In addition, the differential relationships found between latent classes and variables related to opioid and other substance use provide relevant insights that could help to improve CNCP management.

Funding

This work was supported by the Department of Health of the Generalitat Valenciana, Spain [PCC18/13]; and the Ministry of Science, Innovation and Universities of the Government of Spain [FPU19/04089].

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. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(99\)00074-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(99)00074-5)
- American Pain Society. (2016). *Principles of Analgesic Use* (7th ed.). American Pain Society.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Manuel Núñez-Olarte, J., Perulero, N., Gálvez, R., Carulla, J., & S. Cleeland, C. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Medicina Clínica*, 120(2), 52–59. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73601-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73601-X)
- 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), 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.03.021>
- Barry, D. T., Beitel, M., Cutter, C. J., Fiellin, D. A., Kerns, R. D., Moore, B. A., Oberleitner, L., Madden, L. M., Liong, C., Ginn, J., & Schottenfeld, R. S. (2019). An evaluation of the feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of cognitive-behavioral therapy for opioid use disorder and chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 194, 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.015>
- Barry, D. T., Cutter, C. J., Beitel, M., Kerns, R. D., Liong, C., & Schottenfeld, R. S. (2016). Psychiatric Disorders Among Patients Seeking Treatment for Co-Occurring Chronic Pain and Opioid Use Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(10), 1413–1419. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09963>
- Bialas, P., Maier, C., Klose, P., Häuser, W., 2020. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *European Journal of Pain*, 24, 265–278. <https://doi.org/10.1002/ejp.1496>

- 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. <https://doi.org/10.2147/SAR.S85667>
- 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. *Journal of Addictive Diseases*, 30(3), 185–194. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.581961>
- Bruneau, A., Frimerman, L., Verner, M., Sirois, A., Fournier, C., Scott, K., Perez, J., Shir, Y., & Martel, M. O. (2021). Day-to-day opioid withdrawal symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, 225, 108787. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108787>
- Campbell, G., Hall, W. D., Peacock, A., Lintzeris, N., Bruno, R., Larance, B., Nielsen, S., Cohen, M., Chan, G., Mattick, R. P., Blyth, F., Shanahan, M., Dobbins, T., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: Findings from a 4-year prospective cohort study. *The Lancet Public Health*, 3(7), e341–e350. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30110-5)
- Carpenter, R. W., Lane, S. P., Bruehl, S., & Trull, T. J. (2019). Concurrent and lagged associations of prescription opioid use with pain and negative affect in the daily lives of chronic pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(10), 872–886. <https://doi.org/10.1037/ccp0000402>
- Cheatle, M. D., Falcone, M., Dhingra, L., & Lerman, C. (2020). Independent association of tobacco use with opioid use disorder in patients of European ancestry with chronic non-cancer pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 209, 107901. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107901>

- Cochran, G., Hruschak, V., Bacci, J. L., Hohmeier, K. C., & Tarter, R. (2017). Behavioral, mental, and physical health characteristics and opioid medication misuse among community pharmacy patients: A latent class analysis. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 13(6), 1055–1061. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.11.005>
- Coloma-Carmona, A., & Carballo, J. L. (2023). Assessing Opioid Abuse in Chronic Pain Patients: Further Validation of the Prescription Opioid Misuse Index (POMI) Using Item Response Theory. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-023-01029-7>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013>
- 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. <https://doi.org/10.1002/ejp.1305>
- 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*, 68(6), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002>
- Daniulaityte, R., Nahhas, R. W., Silverstein, S., Martins, S., Zaragoza, A., Moeller, A., & Carlson, R. G. (2019). Patterns of non-prescribed buprenorphine and other opioid use among individuals with opioid use disorder: A latent class analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 204, 107574. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107574>
- Degenhardt, L., Bruno, R., Lintzeris, N., Hall, W., Nielsen, S., Larance, B., Cohen, M., & 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00005-X)

- Diasso, P. D. K., Sjøgren, P., Højsted, J., Nielsen, S. D., Main, K. M., & Kurita, G. P. (2019). Patient reported outcomes and neuropsychological testing in patients with chronic non-cancer pain in long-term opioid therapy: A pilot study. *Scandinavian Journal of Pain*, 19(3), 533–543. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2019-0007>
- Dowell, D., Ragan, K.R., Jones, C.M., Baldwin, G.T., Chou, R., 2022. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 71, 1–95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Dunn, K. E., Saulsgiver, K. A., Miller, M. E., Nuzzo, P. A., & Sigmon, S. C. (2015). Characterizing opioid withdrawal during double-blind buprenorphine detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*, 151, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.02.033>
- Dziak, J. J., Lanza, S. T., & Tan, X. (2014). Effect Size, Statistical Power and Sample Size Requirements for the Bootstrap Likelihood Ratio Test in Latent Class Analysis. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 21(4), 534–552. <https://doi.org/10.1080/10705511.2014.919819>
- Elliott, K. R., & Jones, E. (2019). The association between frequency of opioid misuse and opioid use disorder among youth and adults in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.008>
- Elrashidi, M. Y., Philpot, L. M., Ramar, P., Leasure, W. B., & Ebbert, J. O. (2018). Depression and Anxiety Among Patients on Chronic Opioid Therapy. *Health Services Research and Managerial Epidemiology*, 5, 2333392818771243. <https://doi.org/10.1177/2333392818771243>
- Elsesser, K., & Cegla, T. (2017). Long-term treatment in chronic noncancer pain: Results of an observational study comparing opioid and nonopioid therapy. *Scandinavian Journal of Pain*, 17, 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.07.005>

- 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 & Biobehavioral Reviews*, 37(10, Part 2), 2597–2607. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.006>
- Garland, E. L., Manusov, E. G., Froeliger, B., Kelly, A., Williams, J. M., & Howard, M. O. (2014). Mindfulness-oriented recovery enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: Results from an early-stage randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(3), 448–459. <https://doi.org/10.1037/a0035798>
- Goesling, J., Brummett, C. M., Meraj, T. S., Moser, S. E., Hassett, A. L., & Ditre, J. W. (2015). Associations Between Pain, Current Tobacco Smoking, Depression, and Fibromyalgia Status Among Treatment-Seeking Chronic Pain Patients. *Pain Medicine*, 16(7), 1433–1442. <https://doi.org/10.1111/pme.12747>
- Hartvigsen, J., Davidsen, M., Hestbaek, L., Sogaard, K., & Roos, E. M. (2013). Patterns of musculoskeletal pain in the population: A latent class analysis using a nationally representative interviewer-based survey of 4817 Danes. *European Journal of Pain*, 17(3), 452–460. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00225.x>
- Higgins, C., Smith, B. H., & Matthews, K. (2018). Substance misuse in patients who have comorbid chronic pain in a clinical population receiving methadone maintenance therapy for the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 193, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.038>
- Hillhouse, M., Canamar, C. P., & Ling, W. (2013). Predictors of outcome after short-term stabilization with buprenorphine. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 44(3), 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2012.08.016>
- Howard, M. C., & Hoffman, M. E. (2018). Variable-centered, person-centered, and person-specific approaches: Where theory meets the method. *Organizational Research Methods*, 21(4), 846–876. <https://doi.org/10.1177/1094428117744021>

- Jamison, R. N., Ross, E. L., Michna, E., Chen, L. Q., Holcomb, C., & Wasan, A. D. (2010). Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: A randomized trial. *PAIN*, 150(3), 390–400. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.033>
- Kang, H. (2013). The prevention and handling of the missing data. *Korean Journal of Anesthesiology*, 64(5), 402–406. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.5.402>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.02.001>
- Kosten, T. R., & Baxter, L. E. (2019). Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *American Journal on Addictions*, 28(2), 55–62. <https://doi.org/10.1111/ajad.12862>
- Krebs, E. E., Gravely, A., Nugent, S., Jensen, A. C., DeRonne, B., Goldsmith, E. S., Kroenke, K., Bair, M. J., & Noorbaloochi, S. (2018). Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*, 319(9), 872–882. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899>
- Lanza, S. T., & Rhoades, B. L. (2013). Latent Class Analysis: An Alternative Perspective on Subgroup Analysis in Prevention and Treatment. *Prevention Science : The Official Journal of the Society for Prevention Research*, 14(2), 157–168. <https://doi.org/10.1007/s11121-011-0201-1>
- Licciardone, J.C., Rama, K., Nguyen, A., Prado, C.R., Stanteen, C., Aryal, S., 2024. Effectiveness of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Low Back Pain. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 37, 59–72. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230140R1>
- Lichenstein, S. D., Zakiniaiez, Y., Yip, S. W., & Garrison, K. A. (2019). Mechanisms and Clinical Features of Co-occurring Opioid and Nicotine Use. *Current Addiction Reports*, 6(2), 114–125. <https://doi.org/10.1007/s40429-019-00245-3>

- Liu, S. J., Mair, C., Songer, T. J., Krans, E. E., Wahed, A., & Talbott, E. (2019). Opioid-related hospitalizations in Pennsylvania: A latent class analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 202, 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.05.009>
- Mannelli, P., Wu, L.-T., Peindl, K. S., & Gorelick, D. A. (2013). Smoking and opioid detoxification: Behavioral changes and response to treatment. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(10), 1705–1713. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt046>
- Martel, M. O., Dolman, A. J., Edwards, R. R., Jamison, R. N., & Wasan, A. D. (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. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.09.014>
- 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>
- Martel, M. O., Shir, Y., & Ware, M. A. (2018). Substance-related disorders: A review of prevalence and correlates among patients with chronic pain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 87, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.032>
- McHugh, R. K., Fitzmaurice, G. M., Carroll, K. M., Griffin, M. L., Hill, K. P., Wasan, A. D., & Weiss, R. D. (2014). Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.002>
- Merrill, J. O., Von Korff, M., Banta-Green, C. J., Sullivan, M. D., Saunders, K. W., Campbell, C. I., & Weisner, C. (2012). Prescribed opioid difficulties, depression and opioid dose among chronic opioid therapy patients. *General Hospital Psychiatry*, 34(6), 581–587. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.06.018>
- Messina, B. G., & Worley, M. J. (2019). Effects of craving on opioid use are attenuated after pain coping counseling in adults with chronic pain and prescription opioid addiction. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(10), 918–926. <https://doi.org/10.1037/ccp0000399>

- Molgaard Nielsen, A., Hestbaek, L., Vach, W., Kent, P., & Kongsted, A. (2017). Latent class analysis derived subgroups of low back pain patients—Do they have prognostic capacity? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), 345. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1708-9>
- Morris, C. D., & Garver-Apgar, C. E. (2020). Nicotine and Opioids: A Call for Co-treatment as the Standard of Care. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 47(4), 601–613. <https://doi.org/10.1007/s11414-020-09712-6>
- Nielsen, S., Lintzeris, N., Bruno, R., Campbell, G., Larance, B., Hall, W., Hoban, B., Cohen, M. L., & Degenhardt, L. (2015). Benzodiazepine Use among Chronic Pain Patients Prescribed Opioids: Associations with Pain, Physical and Mental Health, and Health Service Utilization. *Pain Medicine*, 16(2), 356–366. <https://doi.org/10.1111/pme.12594>
- Olopoenia, A., Onukwugha, E., Simoni-Wastila, L., Camelo-Castillo, W., Villalonga-Olives, E., Gandhi, A. B., & Slejko, J. (2020). Patterns of prescription opioid utilization among adolescents and adults with comorbid chronic pain and mental health diagnosis. *Pain*, 161(10), 2299–2307. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001934>
- Patel, B., & Kosten, T. R. (2019). Keeping Up with Clinical Advances: Opioid Use Disorder. *CNS Spectrums*, 24(S1), 17–23. <https://doi.org/10.1017/S109285291900110X>
- Paulus, D. J., Rogers, A. H., Bakhshaie, J., Vowles, K. E., & Zvolensky, M. J. (2019). Pain severity and prescription opioid misuse among individuals with chronic pain: The moderating role of alcohol use severity. *Drug and Alcohol Dependence*, 204, 107456. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.036>
- Peacock, A., Degenhardt, L., Campbell, G., Larance, B., Nielsen, S., Hall, W., Mattick, R. P., & Bruno, R. (2016). A Typology of Predictive Risk Factors for Non-Adherent Medication-Related Behaviors among Chronic Non-Cancer Pain Patients Prescribed Opioids: A Cohort Study. *Pain Physician*, 19(3), E421–434.
- Pergolizzi, J. V., Raffa, R. B., & Rosenblatt, M. H. (2020). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(5), 892–903. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>

- Pitcher, M. H., Von Korff, M., Bushnell, M. C., & Porter, L. (2019). Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *The Journal of Pain*, 20(2), 146–160. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.006>
- Powers, J. M., LaRowe, L. R., Lape, E. C., Zvolensky, M. J., & Ditre, J. W. (2021). Anxiety sensitivity, pain severity and co-use of cigarettes and e-cigarettes among adults with chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10865-021-00210-4>
- 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. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.11.043>
- Rhodes, B. E., & Gottfredson, N. C. (2020). Effects of tobacco on affect and craving during opioid addiction recovery: An ecological momentary assessment study. *Addictive Behaviors*, 106, 106358. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106358>
- Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2021). Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 129, 108386. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108386>
- Rosenbloom, B. N., McCartney, C. J. L., Canzian, S., Kreder, H. J., & Katz, J. (2017). Predictors of Prescription Opioid Use 4 Months After Traumatic Musculoskeletal Injury and Corrective Surgery: A Prospective Study. *The Journal of Pain*, 18(8), 956–963. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.006>
- Shanahan, L., Hill, S. N., Bechtiger, L., Steinhoff, A., Godwin, J., Gaydos, L. M., Harris, K. M., Dodge, K. A., & Copeland, W. E. (2021). Prevalence and Childhood Precursors of Opioid Use in the Early Decades of Life. *JAMA Pediatrics*, 175(3), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5205>

- Shipton, E. A., Shipton, E. E., & Shipton, A. J. (2018). A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? *Pain and Therapy*, 7(1), 23–36.
<https://doi.org/10.1007/s40122-018-0096-7>
- Shmagel, A., Ngo, L., Ensrud, K., & Foley, R. (2018). Prescription Medication Use Among Community-Based U.S. Adults With Chronic Low Back Pain: A Cross-Sectional Population Based Study. *The Journal of Pain*, 19(10), 1104–1112.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.004>
- Skurtveit, S., Furu, K., Selmer, R., Handal, M., & Tverdal, A. (2010). Nicotine Dependence Predicts Repeated Use of Prescribed Opioids. Prospective Population-based Cohort Study. *Annals of Epidemiology*, 20(12), 890–897.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.03.010>
- Sturgeon, J. A. (2014). Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychology Research and Behavior Management*, 7, 115–124.
<https://doi.org/10.2147/PRBM.S44762>
- Sullivan, M. D. (2018). Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction. *The Clinical Journal of Pain*, 34(9), 878–884.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000603>
- Torralba, A., Miquel, A., & Darba, J. (2014). Current status of chronic pain in Spain: “Pain Proposal” initiative. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 21(1), 16–22. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003>
- Torrance, N., Mansoor, R., Wang, H., Gilbert, S., Macfarlane, G. J., Serpell, M., Baldacchino, A., Hales, T. G., Donnan, P., Wyper, G., Smith, B. H., & Colvin, L. (2018). Association of opioid prescribing practices with chronic pain and benzodiazepine co-prescription: A primary care data linkage study. *British Journal of Anaesthesia*, 120(6), 1345–1355. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.022>
- van Rijswijk, S. M., van Beek, M. H. C. T., Schoof, G. M., Schene, A. H., Steegers, M., & Schellekens, A. F. (2019). Iatrogenic opioid use disorder, chronic pain and psychiatric comorbidity: A systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 59, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.04.008>

- Veiga, D. R., Monteiro-Soares, M., Mendonça, L., Sampaio, R., Castro-Lopes, J. M., & Azevedo, L. F. (2019). Effectiveness of Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Two-Year Multicenter, Prospective Cohort Study With Propensity Score Matching. *The Journal of Pain*, 20(6), 706–715.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.12.007>
- Von Korff, M., DeBar, L. L., Krebs, E. E., Kerns, R. D., Deyo, R. A., & Keefe, F. J. (2020). Graded chronic pain scale revised: Mild, bothersome, and high-impact chronic pain. *Pain*, 161(3), 651–661.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001758>
- Von Korff, M., Shortreed, S. M., LeResche, L., Saunders, K., Thielke, S., Thakral, M., Rosenberg, D., & Turner, J. A. (2017). A longitudinal study of depression among middle-aged and senior patients initiating chronic opioid therapy. *Journal of Affective Disorders*, 211, 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.052>
- 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.010>
- Wasan, A., Michna, E., Edwards, R., Katz, J., Nedeljkovic, S., Dolman, A., Janfaza, D., Isaac, Z., & Jamison, R. (2015). Psychiatric Comorbidity Is Associated Prospectively with Diminished Opioid Analgesia and Increased Opioid Misuse in Patients with Chronic Low Back Pain. *Anesthesiology*, 123(4), 861–872.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000768>
- 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(3), 289–301. <https://doi.org/10.3109/00952999509002698>
- Williams, A. C. de C., Fisher, E., Hearn, L., & Eccleston, C. (2020). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007407.pub4>

- Wilson, M., Finlay, M., Orr, M., Barbosa-Leiker, C., Sherazi, N., Roberts, M. L. A., Layton, M., & Roll, J. M. (2018). Engagement in online pain self-management improves pain in adults on medication-assisted behavioral treatment for opioid use disorders. *Addictive Behaviors*, 86, 130–137.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.04.019>
- 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. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000461>
- Zale, E. L., Dorfman, M. L., Hooten, W. M., Warner, D. O., Zvolensky, M. J., & Ditte, 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.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntu227>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>



Estudio 3

Differential experience of interdose withdrawal during long-term opioid therapy and its association with patient and treatment characteristics: a Latent Class Analysis in chronic pain population

Experiencia diferencial de los síntomas de abstinencia interdosis durante el tratamiento a largo plazo con opioides y su asociación con las características del paciente y del tratamiento: un Análisis de Clases Latentes en población con dolor crónico

The Journal of Pain

Elsevier



Referencia:

Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2022). Differential Experience of Interdose Withdrawal During Long-Term Opioid Therapy and its Association With Patient and Treatment Characteristics: A Latent Class Analysis in Chronic Pain Population. *The Journal of Pain*, 23(8), 1427-1436. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.03.236>

Differential experience of interdose withdrawal during long-term opioid therapy and its association with patient and treatment characteristics: a latent class analysis in chronic pain population

Sara Rodríguez-Espinosa, Ainhoa Coloma-Carmona, Ana Pérez-Carbonell, José Francisco Román-Quiles, José Luis Carballo

Abstract

Opioid withdrawal is characterized by a set of physical and psychological symptoms that depend on both opioid and patient specific characteristics. The present study aims to identify different latent classes of chronic pain patients according to the type of opioid withdrawal symptoms experienced, and to analyze the relationships between the classes and demographic, opioid therapy, psychological and substance use variables. This cross-sectional descriptive study included 391 chronic pain patients on long-term opioid therapy. A Latent Class Analysis (LCA) identified three classes (BIC=7051.89, entropy=.87, LRTs $p<.01$). The *mild withdrawal class* showed low probabilities of presenting physical and psychological symptoms, the *moderate withdrawal class* was characterized by experiencing psychological symptoms, and the *severe withdrawal class* stood out for high probabilities of presenting both types of symptoms. The classes differed from each other, with higher rates of moderate-severe POUD, opioid misuse, anxiety, depression, and greater pain intensity and interference in more severe withdrawal classes ($p<.05$). The multinomial logistic regression showed that moderate-severe POUD and anxiety were the strongest variables related to *moderate* ($OR_{POUD}=3.34$, $OR_{Anxiety}=2.58$) and *severe withdrawal classes* ($OR_{POUD}=4.26$, $OR_{Anxiety}=5.15$). Considering that POUD and anxiety were strongly related to a more severe withdrawal syndrome, the inclusion of psychological interventions in pain management seems critical in this population.

Perspective: Although interdose opioid withdrawal is common in chronic pain patients, this study shows three different patterns in its experience (mild, moderate, and severe withdrawal). A more severe withdrawal may result in reduced effectiveness of opioids in relieving pain and increased negative consequences, such as higher risk of POUD. Findings that could help improve chronic pain management.

Keywords: chronic pain; prescription opioids; withdrawal symptoms; Prescription Opioid-Use Disorder; anxiety.

Introduction

Prevalence of long-term opioid therapy (at least 90 days) in chronic non-cancer pain has risen worldwide in the last decades.^{8,10,11,37} Along with continued exposure to prescription opioids, chronic pain patients often experience withdrawal symptoms.⁴⁶ Despite being considered a common adverse effect^{13,21}, the role of withdrawal symptoms is critical. Regardless of pain relief, the avoidance of withdrawal symptoms is the main driver of prolonged use of opioids.^{5,16,50,60} Concurrently, long-term opioid use and increased withdrawal symptoms can lead to the development of Prescription Opioid-Use Disorder (POUD), opioid misuse, and greater levels of craving.^{14,19,26}

Opioid withdrawal is characterized by a set of physical and psychological symptoms such as muscle aches, yawning, hot and cold flushes, rhinorrhea, nausea, irritability, tension, dysphoric mood, or insomnia. These symptoms usually appear after dose reduction, when opioids are discontinued, or between prescribed opioid intakes.^{3,35} The severity of withdrawal symptoms depends on the dose, potency and half-life of the opioid, the duration and frequency of use, and the patient specific characteristics.^{35,46}

However, research has not only associated withdrawal symptoms with opioid use-related variables. Patients with chronic pain and concomitant psychological disorders, especially anxiety and depression, or heightened levels of negative affect have shown greater severity of interdose withdrawal symptoms.^{14,51} Similarly, patients experiencing more severe withdrawal symptoms have also reported higher levels of pain intensity and greater impact of pain on daily functioning.^{51,62} In addition, previous studies in chronic pain patients and recreational opioid users have found significant relationships between opioid withdrawal and the use and problematic use of other drugs, including anxiolytics, sedatives, alcohol, tobacco, or cannabis.^{6,9,19,38,54}

All this evidence emphasizes the meaningful influence of several variables on interdose withdrawal during long-term opioid therapy. Nevertheless, previous works have not yet analyzed the existence of different profiles of withdrawal symptoms and their association with opioid use and misuse, POUD, and patient characteristics in chronic pain population. Latent Class Analysis (LCA) has previously been used to investigate the typology of nicotine, alcohol, and cannabis withdrawal symptoms in individuals with and without chronic pain.^{20,24,64} This analysis identifies mutually exclusive and exhaustive latent classes of a population based on certain observed variables of interest.¹⁷ In this sense, regardless of the number of latent classes identified, this previous evidence has

found a common pattern in the experience of withdrawal symptoms. Apart from low probabilities of experiencing any withdrawal symptoms and high probabilities of experiencing both physical and psychological symptoms, all these studies found latent classes with high probabilities of reporting mainly psychological withdrawal symptoms (e.g., craving, agitation, anxiety, restlessness).^{20,24,64}

Since it is not yet known whether these results could be extended to chronic pain patients that experience interdose withdrawal during long-term opioid treatment, this study first aimed to identify different profiles of opioid withdrawal symptoms in chronic pain patients using LCA. Based on previous studies of other drugs withdrawal,^{20,24,64} we hypothesized that we would identify distinct latent classes of opioid withdrawal characterized by no relevant symptoms, psychological symptoms, and both physical and psychological symptoms. Second, given the lack of prior research on the association of differential withdrawal experience with opioid use- and chronic pain-related variables, this study also analyzes the relationships between withdrawal profiles and patient and treatment characteristics.

Methods

Participants

A descriptive cross-sectional study was conducted on 391 patients under long-term outpatient opioid treatment (≥ 90 days)²³ for chronic non-cancer pain. Participants were recruited through a non-probability convenience sampling from the Pain Management Unit of the General Teaching Hospital of Elche between March 2014 and September 2019. Inclusion criteria were being over 18 years and using prescription opioids. Patients with incomplete assessments, severe psychiatric disorders (e.g., personality disorders or schizophrenia), or diagnosed with cancer pain were excluded.

Measures

Indicators of class membership

The 16 opioid withdrawal symptoms from the Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW),¹ a self-report withdrawal assessment instrument, were selected as indicators of class membership (Figure 1). The ARSW was used to assess whether participants experienced each withdrawal symptom (presence/absence) between

prescribed intakes during continued opioid treatment (e.g., between taking one tablet and another or switching from one patch to another). The Spanish version of the scale used in this study has shown high reliability with a Cronbach's alpha of .85.¹⁸ Previous studies have also used the ARSW to evaluate opioid withdrawal symptoms in individuals with and without chronic pain.^{31,62}

Factors related to class membership

Demographic and opioid treatment characteristics. Information on age, sex, and opioid treatment characteristics was collected with an ad hoc instrument. Opioid treatment characteristics included the prescribed Daily Morphine Equivalent Dose in milligrams (MED),² months on treatment, type of opioid used (weak, strong, or combined opioids), and side effects.

Prescription Opioid-Use Disorder. POUD was assessed through a diagnostic interview using a checklist of nine dichotomous items (yes/no) regarding the DSM-5 diagnostic criteria.³ Considering that prescription opioids were taken under medical supervision, tolerance and withdrawal criteria were not included.²⁹ In order to compare POUD severity, participants were grouped into *not moderate to severe POUD* (meeting less than four criteria) and *moderate to severe POUD* (meeting at least four criteria) as in previous studies.^{12,57}

Opioid craving. Opioid craving was assessed with an adapted Spanish version^{39,40,58} of the Cocaine Craving Scale.⁵⁹ The scale includes 5 items that measure the level of opioid craving in the last 24 hours. The items are rated on a visual analogue scale (VAS; 0–9) with a total score range from 0 to 45. A score of 1 or greater indicates the presence of craving. The adapted versions of the scale in chronic pain patients using prescription opioids have demonstrated excellent reliability with Cronbach's alpha values greater than .91.

Opioid misuse. Opioid misuse was evaluated with the Prescription Opioid Misuse Index (POMI).³³ The POMI includes six items with dichotomous response options (yes/no) of aberrant behaviors related to prescription opioid use. The total score ranges from 0 to 6, with a score of 1 or greater indicating misuse. This index has shown high reliability with a Cronbach's alpha value of .88. Previous studies have also used the POMI to assess opioid misuse in chronic pain population.⁵⁶

Anxious and depressive symptomatology. Anxious and depressive symptomatology were assessed with the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).⁴⁸ The HADS includes seven items rated on a 3-point Likert-type scale for anxiety and depression dimensions. The total score ranges from 0 to 21 for each dimension. A score equal to or above 7 and 8 indicates the presence of anxiety and depression, respectively. The Spanish version of this self-report has shown high reliability with a Cronbach's alpha value of .86. Previous studies have also used the HADS to report mood-related problems in chronic pain patients.^{22,47}

Pain intensity and pain interference. Levels of pain intensity and pain interference were measured with the Spanish version of the Brief Pain Inventory-Short Form (BPI).⁴ The BPI includes four pain intensity items rated on a VAS (0 = *no pain* to 10 = *worst pain*) that assess current pain and minimum, average, and maximum pain over the last 24h. Pain interference includes seven VAS items (0 = *does not interfere* to 10 = *completely interferes*) related to the impact of pain in different daily activities (e.g., work, mood state, sleep, relationships). The total pain intensity score ranges from 0 to 40 and pain interference from 0 to 70. The BPI has shown high reliability with Cronbach's alpha values between .87 and .89 in both dimensions. Previous studies have also used this instrument to assess chronic pain status.^{30,36,55}

Substance use. Alcohol, tobacco, and cannabis use in the last month were assessed using three ad hoc dichotomous (yes/no) items. The current use of anxiolytics and hypnotics prescribed for chronic pain management was also collected.

Procedure

Trained psychologists conducted individual interviews during the consultation hours of the Pain Management Unit to collect all measures. The patients, who participated voluntarily and without compensation, received detailed information about the study and signed the informed consent form. The Research Ethics Committee of the teaching hospital and the Miguel Hernández University approved all study procedures.

Data analysis

In order to identify different subgroups of chronic pain patients based on the types of withdrawal symptoms experienced, a LCA was conducted in Mplus (v.8.3). The 16 withdrawal symptoms of the ARSW¹ were the model indicators. The maximum

likelihood method with standard errors was used to estimate model parameters. Log-likelihood test and Akaike (AIC) and Bayesian Information Criteria (BIC) were analyzed to select the model with the best fit to the data. Higher log-likelihood test values and lower AIC and BIC values indicate a better fit. The decision on the most suitable model depending on the number of classes was also verified by the bootstrapped, Vuong-Lo-Mendell-Rubin, and Adjusted Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio tests (LRTs). Significant LRTs ($p < .05$) indicate better fit of the estimated model compared to the model with one less class, which is rejected. Entropy was also obtained to evaluate the extent to which classes were different from each other. Entropy values close to 1 suggest a higher accuracy of the model. LCA requires a minimum sample size of 100 to 300 to obtain adequate and accurate models,^{17,63} so the study sample size of 391 was considered sufficient.

Descriptive, multivariate, and logistic regression analyses were performed with IBM SPSS Statistics (v.25), setting the confidence level at 95%. Sample characteristics were reported using descriptive statistics of means with standard deviations and percentages with frequencies. Differences between latent classes in demographic and opioid treatment characteristics, psychological variables, and substance use were analyzed using multivariate statistics. These statistics included the chi-square test for non-continuous variables and one-way ANOVA, with Scheffé post hoc test, for continuous variables. Welch's ANOVA and Games-Howell post hoc test were used for the months on opioid treatment and pain interference variables, since they did not meet the assumption of homogeneity of variances. A Bonferroni adjustment ($\alpha = .05$) was applied to correct comparisons of groups of related variables. Effect sizes of Cramer's V (0.10 = small, 0.30 = medium, 0.50 = large), Hays' omega-squared (0.01 = small, 0.06 = medium, 0.14 = large), and estimated omega-squared for Welch's F (Cohen, 2013) were also obtained. The minimum sample size for these analyses was estimated with G*Power (v.3.1.9.6), setting the statistical power to 95% ($1-\beta$ error) and type I error to 5% ($\alpha = .05$). Chi-squared test required a minimum sample size of 172 in analyses with two degrees of freedom and 207 in analyses with four degrees of freedom for medium effect sizes. One-way ANOVA required a minimum of 252 participants.

A multinomial logistic regression was conducted to assess the association of opioid withdrawal symptoms classes (outcome variable) with patient characteristics. Variables that showed significant differences between at least two of the latent classes in

multivariate analyses were included as predictors in the regression model. The regression was performed in one step. A minimum sample size of 50 to 100 with a minimum ratio of 10 cases per predictor is recommended for multinomial logistic regressions.⁴⁵ Therefore, the regression with 13 predictors required a minimum of 130 participants.

Pairwise deletion was applied in the chi-square test and logistic regression to handle missing data at random for opioid side effects ($n = 3$) and opioid misuse ($n = 1$) variables, as recommended by Kang.³²

Results

Sample characteristics

The 391 participants were mostly women (70%, $n = 275$) and had a mean age of 59.46 (SD = 13.61) years. On average, patients had been on opioid therapy for 27.75 (SD = 34.44) months and were taking a daily MED of 40.09 (SD = 50.68) mg. The most consumed opioids were tramadol (47.1%, $n = 184$), fentanyl (24.6%, $n = 95$), and oxycodone (22.5%, $n = 88$). Regarding interdose opioid withdrawal, 93.9% ($n = 367$) of the total sample experienced withdrawal symptoms, with a mean withdrawal severity of 47.68 (SD = 30.52). Sample characteristics for the remaining study measures are displayed in Table 1.

Latent Class Analysis

Table 2 shows latent class model-fitting results. The three-class solution was the best fitting model. The LCA differentiated chronic pain patients experiencing low or no withdrawal symptoms (*mild withdrawal class*), mainly psychological symptoms (*moderate withdrawal class*), and both physical and psychological symptoms (*severe withdrawal class*). This solution showed the highest entropy value with an accuracy of 86.6%, so the three latent classes differed greatly from each other. The three-class model also obtained the lowest BIC value and significant LTRs ($p < .05$). The AIC value was lower for the four-class model. However, the non-significant Adjusted and Vuong-Lo-Mendell-Rubin LRTs indicated that the three-class model could not be rejected.

Table 1. Differences in sample characteristics, opioid therapy, psychological variables, and substance use between latent classes ($N=391$).

	Total sample (<i>N</i> = 391)	Mild withdrawal class (<i>n</i> = 106)	Moderate withdrawal class (<i>n</i> = 228)	Severe withdrawal class (<i>n</i> = 57)		
Variables	% (<i>n</i>)/ M (SD)	% (<i>n</i>)/ M (SD)	% (<i>n</i>)/ M (SD)	% (<i>n</i>)/ M (SD)	$\chi^2/ F (p)$ †	ES ^d
Demographics						
Age	59.46 (13.61)	61.53 (13.98) ^a	59.86 (13.53) ^a	53.98 (12.03) ^b	6.09 (.002)	0.03
Female	70.3 (275)	71.8 (75)	70.6 (161)	68.4 (39)	0.12 (.943)	0.02
Male	29.7 (116)	29.2 (31)	29.4 (67)	31.6 (18)		
Opioid therapy						
Daily MED (mg)	40.09 (50.68)	35.14 (38.71)	42.62 (57.47)	39.21 (40.23)	0.80 (.451)	0.01
Months on treatment	27.75 (34.44)	18.81 (18.65) ^a	26.50 (36.55) ^b	42.52 (42.68) ^c	9.63 (.001)	0.04
Type of opioids						
Weak opioid	35.0 (137)	41.5 (44) ^a	35.5 (81) ^{a, b}	21.1 (12) ^b	16.76 (.002)	0.15
Strong opioid	47.6 (186)	49.1 (52)	47.4 (108)	45.6 (26)		
Combined opioids	17.4 (68)	9.4 (10) ^a	17.1 (39) ^a	33.3 (19) ^b		
Side effects	48.2 (187)	37.7 (40) ^a	48.9 (110) ^{a, b}	64.9 (37) ^b	11.07 (.004)	0.17
Psychological variables						
Moderate-severe POUD	30.4 (119)	9.4 (10) ^a	32.5 (74) ^b	61.4 (35) ^c	48.34 (.001)	0.35
Opioid craving	36.6 (143)	30.2 (32) ^a	33.3 (76) ^a	61.4 (35) ^b	18.04 (.001)	0.22
Opioid misuse	34.6 (135)	17.1 (18) ^a	35.1 (80) ^b	64.9 (37) ^c	37.30 (.001)	0.31
Anxiety	57.5 (225)	31.1 (33) ^a	62.3 (142) ^b	87.7 (50) ^c	53.61 (.001)	0.37
Depression	47.3 (185)	25.5 (27) ^a	49.6 (113) ^b	78.9 (45) ^c	43.63 (.001)	0.33
Pain intensity	24.48 (6.66)	21.78 (6.57) ^a	24.89 (6.43) ^b	27.89 (5.84) ^c	18.06 (.001)	0.08
Pain interference	43.71 (15.25)	36.06 (16.02) ^a	44.19 (13.55) ^b	56.02 (11.33) ^c	43.67 (.001)	0.18
Substance use						
Alcohol	37.9 (148)	39.6 (42)	38.6 (88)	31.6 (18)	1.15 (.563)	0.05
Tobacco	29.2 (117)	29.2 (31) ^{a, b}	26.3 (60) ^a	45.6 (26) ^b	8.13 (.017) ††	0.14
Cannabis	3.3 (13)	2.8 (3)	3.1 (7)	5.3 (3)	0.79 (.673)	0.05
Anxiolytics	43.0 (168)	37.7 (40) ^a	41.2 (94) ^a	59.6 (34) ^b	7.94 (.019) ††	0.14
Hypnotics	15.6 (61)	10.4 (11)	16.2 (37)	22.8 (13)	4.51 (.105)	0.11

Abbreviations: N, number; %, percentage; M, mean; ES, effect size; MED, morphine-equivalent dose; MG, milligrams; POUD, Prescription Opioid-Use Disorder.

[†]Bonferroni adjustment: significant at $\alpha = .025$ for demographics, $\alpha = .010$ for opioid therapy and substance use, and $\alpha = .007$ for psychological variables.

^{††}Significant at $\alpha = .05$.

^{a, b, c}Significant differences between latent classes.

^dCramer's V for non-continuous variables, Hays' ω^2 for continuous variables, and Cohen's *est. ω^2* for continuous variables of months on treatment and pain interference that do not meet the assumption of homogeneity of variances.

Table 2. Model fit statistics for opioid latent withdrawal classes ($N = 391$).

Class number	Log-likelihood	AIC	BIC	Entropy	Bootstrapped LRT p -value ($k-1$ vs. k)	Vuong-Lo-Mendell-Rubin LRT p -value ($k-1$ vs. k)	Adjusted Lo-Mendell-Rubin LRT p -value ($k-1$ vs. k)
2	-3493.428	7052.856	7183.823	.836	.001	.001	.001
3	-3376.727	6853.455	7051.890	.866	.001	.006	.007
4	-3348.558	6831.116	7097.019	.837	.001	.369	.373

Abbreviations: AIC, Akaike Information Criteria; BIC, Bayesian Information Criteria; LRT, Likelihood Ratio Test.

Estimated probabilities of interdose opioid withdrawal symptoms for the three-class model appear in Figure 1. The *mild withdrawal class* showed low rates of all withdrawal symptoms, ranging from 0.8% to 32.4%. In contrast, the *severe withdrawal class* recorded rates between 54.5% and 100% for the different types of symptoms. Most characteristic of the *moderate withdrawal class* were the high rates of psychological symptoms and low rates of physical symptoms. In this class, rates of psychological symptoms ranged from 62.8% to 80.2%. The distribution of patients among the three classes was uneven, with 27.1% ($n = 106$) of patients belonging to the *mild withdrawal class*, 58.3% ($n = 228$) to the *moderate withdrawal class*, and 14.6% ($n = 57$) to the *severe withdrawal class*.

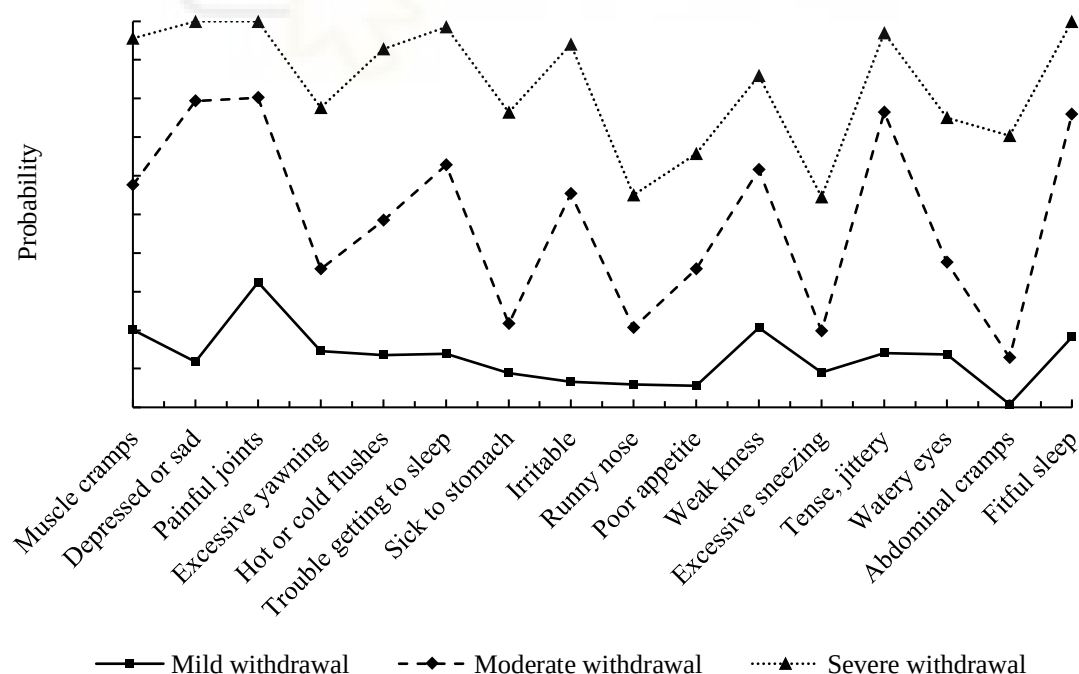


Figure 1. Estimated probabilities of ARSW opioid withdrawal symptoms for the three-class model ($N = 391$).

Multivariate analyses regarding latent withdrawal classes

The three latent classes of interdose opioid withdrawal showed significant differences in most of patient and therapy related variables (Table 1). Patients in the *severe withdrawal class* were younger than patients classified with *moderate* or *mild withdrawal* ($p < .025$), reaching a small effect size. Conversely, the distribution of women and men in the latent classes was balanced ($p > .05$).

Regarding opioid therapy, participants in the three classes consumed, on average, similar daily MEDs ($p > .05$). However, participants in the *severe withdrawal class* were on opioid therapy for a longer period and reported side effects more frequently ($p < .01$). Moreover, this class showed the highest rates of combined opioid use ($p < .01$). Effect sizes for all differences in opioid therapy variables were small.

The three classes also differed significantly from each other on most psychological variables. Patients in the *severe withdrawal class* reported the highest prevalence of moderate-severe POUD, opioid misuse, anxiety, and depression ($p < .007$), with medium effect sizes. This class also reported higher levels of pain intensity and interference ($p < .007$), reaching medium and large effect sizes, respectively. Opioid craving was only more prevalent in the *severe withdrawal class* compared to the other two classes ($p < .007$), with a small effect size. According to substance use, patients in the *severe withdrawal class* reported higher rates of smoking, only versus the *moderate withdrawal class*, and anxiolytics use ($p < .05$), with small effect sizes. However, the latent classes showed no significant differences in alcohol, cannabis, and hypnotics use ($p > .05$).

Multinomial logistic regression

The multinomial logistic regression was conducted with all variables showing significant differences between at least two of the latent withdrawal classes. Comparisons between the three latent classes were performed (Table 3). The model correctly classified 67% of the participants, with a Nagelkerke R^2 of .40. Considering the *mild withdrawal class* the reference category, the regression yielded a model with three significant variables for *moderate withdrawal class* and seven variables for *severe withdrawal class*. Moderate-severe POUD (OR = 3.34, CI95%: 1.53–7.26; $p = .002$), anxiety (OR = 2.58, CI95%: 1.36–4.89; $p = .004$), and higher levels of pain intensity (OR = 1.05, CI95%: 1.01–1.10; $p = .030$) were the only variables that predicted the *moderate withdrawal class* membership. Whereas anxiety (OR = 5.15, CI95%: 1.54–17.26; $p = .006$), moderate-

severe POUD (OR = 4.26, CI95%: 1.53–11.92; $p = .006$), combined opioid use (OR = 3.92, CI95%: 1.15–13.31; $p = .029$), opioid misuse (OR = 3.13, CI95%: 1.23–7.92; $p = .016$), longer duration of treatment (OR = 1.02, CI95%: 1.01–1.03; $p = .005$), and higher pain intensity (OR = 1.08, CI95%: 1.01–1.15; $p = .034$) and interference (OR = 1.06, CI95%: 1.02–1.10; $p = .002$) predicted the *severe withdrawal class* membership. Considering the *moderate withdrawal class* the reference category, longer duration of treatment (OR = 1.01, CI95%: 1.01–1.02; $p = .021$) and higher pain interference (OR = 1.05, CI95%: 1.01–1.08; $p = .007$) were the only variables that predicted the *severe withdrawal class* membership.

Table 3. Multinomial logistic regression for predicting latent classes membership ($N = 391$).

Variables	Moderate withdrawal class vs. Mild withdrawal class	Severe withdrawal class vs. Mild withdrawal class	Severe withdrawal class vs. Moderate withdrawal class
	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]
Demographics			
Age	1.008 [0.987 – 1.030]	1.000 [0.966 – 1.036]	0.992 [0.962 – 1.023]
Opioid therapy			
Months on treatment	1.009 [0.998 – 1.021]	1.019 [1.006 – 1.033] †	1.010 [1.001 – 1.018] †
Type of opioids			
Strong opioid ^a	0.848 [0.481 – 1.495]	1.021 [0.379 – 2.750]	1.203 [0.501 – 2.891]
Combined opioids ^a	1.712 [0.723 – 4.053]	3.915 [1.152 – 13.305] †	2.287 [0.874 – 5.987]
Side effects	0.997 [0.576 – 1.725]	1.077 [0.447 – 2.591]	1.080 [0.510 – 2.290]
Psychological variables			
Moderate-severe POUD	3.336 [1.534 – 7.256] †	4.264 [1.525 – 11.924] †	1.278 [0.596 – 2.740]
Opioid craving	0.635 [0.347 – 1.163]	1.037 [0.423 – 2.541]	1.633 [0.779 – 3.423]
Opioid misuse	1.834 [0.937 – 3.593]	3.126 [1.233 – 7.924] †	1.704 [0.818 – 3.549]
Anxiety	2.582 [1.364 – 4.887] †	5.151 [1.537 – 17.257] †	1.995 [0.662 – 6.015]
Depression	1.108 [0.569 – 2.158]	1.531 [0.535 – 4.379]	1.381 [0.564 – 3.379]
Pain intensity	1.050 [1.005 – 1.098] †	1.077 [1.006 – 1.153] †	1.025 [0.968 – 1.085]
Pain interference	1.014 [0.994 – 1.034]	1.060 [1.022 – 1.098] †	1.045 [1.012 – 1.079] †
Substance use			
Tobacco	0.807 [0.442 – 1.475]	1.418 [0.588 – 3.417]	1.757 [0.854 – 3.614]
Anxiolytics	0.826 [0.481 – 1.418]	1.301 [0.569 – 2.974]	1.575 [0.790 – 3.140]

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; POUD, Prescription Opioid-Use Disorder.

†Significant at $\alpha = .05$

^aReference category: weak opioid

Discussion

The main objective of the study was to identify different latent classes of chronic pain patients on long-term opioid therapy according to the type of withdrawal symptoms experienced. The LCA indicated that the best model for interdose opioid withdrawal was the three-class solution. This model was characterized by an increase in the severity of withdrawal syndrome across the latent classes. Patients in the *mild withdrawal class* showed low probabilities of experiencing any symptom. Patients in the *moderate withdrawal class* were the most prevalent subgroup (58.3%) and stood out for high probabilities of experiencing mainly psychological symptoms, especially tension, irritability, depressed mood, and sleep difficulties. In addition, our study also found a profile of patients who showed high probabilities of experiencing both physical and psychological symptoms, which was named as the *severe withdrawal class*. These results are consistent with our hypothesis and with the profile of withdrawal symptoms found in another sample of chronic pain patients using prescription cannabis.²⁰ They are also in line with previous studies that have found similar latent classes in general population experiencing nicotine and alcohol withdrawal.^{24,64}

Each profile of interdose opioid withdrawal was related to some demographic, opioid therapy, psychological, and substance use variables. Participants tended to be younger in more severe withdrawal latent classes, as noted previously.²⁰ Our study also found a significant association between withdrawal severity and longer time on opioid treatment. This finding supports that, apart from driving the continued use of opioids,^{5,16,50,60} interdose opioid withdrawal may be aggravated by longer use of these analgesics.³⁵ A higher percentage of patients in the *severe withdrawal class* received prescriptions of combined opioids compared to the other classes. These findings confirm previous results that warn about the risk of adverse effects and the difficulty in safely managing the prescribed regimen when using combined opioid therapy.⁴⁹ They also further support clinical guidelines recommendations that contraindicate the combination of pharmacological opioid therapies in the treatment of chronic pain.²³

Consistent with prior research,^{19,26} we also found a significant relationship between greater severity of withdrawal classes and higher rates of moderate-severe POUD and opioid misuse. Furthermore, according to studies linking substance craving intensity to withdrawal severity,^{14,42} the *severe withdrawal class* showed twice the prevalence of craving than the other classes.

Patients belonging to more severe withdrawal classes also showed higher rates of psychological distress and greater pain impact, as reported in previous studies.^{14,51,62} Regarding substance use, individuals in the *severe withdrawal class* showed higher rates of tobacco use compared to the *moderate withdrawal class*. Apart from increasing opioid withdrawal discomfort, current tobacco use enhances the likelihood of OUD, misuse, and craving, especially in individuals with anxiety.^{15,38,52} Similarly, this study found a stronger relationship of these variables with the *severe withdrawal class*. This class also showed more frequent use of anxiolytics, in agreement with studies suggesting the use of anxiolytics as a way of coping with opioid withdrawal and associating it with worse pain and psychological status.^{41,54} In contrast, the three classes did not differ in the use of alcohol, cannabis, and hypnotics, with low to moderate prevalence rates in all classes.

The multinomial logistic regression indicated that certain variables were strongly associated with membership in each withdrawal class. Moderate-severe POUD, anxiety, and pain intensity predicted membership in the *moderate withdrawal class* compared to the *mild withdrawal class*. A LCA study in chronic pain patients using prescribed cannabis also found poorer mental health and substance-related problems in the moderate withdrawal class, characterized by psychological symptoms, compared to the mild.²⁰ Moreover, psychological signs and symptoms of withdrawal have been positioned as a key component of addiction.⁵³ These symptoms are long-lasting, worsen with repeated experience, and promote the continued use of opioids and aberrant behaviors, which in turn could aggravate POUD and psychological and pain state.^{34,43,53} These facts could also explain that longer duration of treatment, use of combined opioids, moderate-severe POUD, misuse, anxiety, and higher pain intensity and interference predicted membership in the *severe withdrawal class* compared to the *mild class*. In addition, longer duration of treatment and higher pain interference were the only variables that predicted membership in the *severe withdrawal class* compared to the *moderate class*. This finding also supports that especially psychological symptoms play a critical role in problematic opioid use.⁵³

Although withdrawal symptoms have been considered a common phenomenon due to the use of chronic opioid therapy,^{13,21,46} this study found that severity of withdrawal is largely associated with psychological variables. Our results indicate that psychological symptoms are more prevalent in interdose opioid withdrawal. In fact, the experience of these symptoms alone is closely related to problematic opioid use. For this reason, assessment of interdose opioid withdrawal should not only focus on physical symptoms,

but also on psychological ones. Moreover, the importance of psychological variables is such that negative affect was the variable most strongly related to severe withdrawal. This withdrawal profile was, in turn, associated with opioid misuse and POUD. Thus, it seems important to provide psychological interventions during opioid therapy in order to reduce negative affect and prevent the onset or progression of POUD.^{7,14,61} Psychological interventions focused on emotional regulation and distress management, such as cognitive-behavioral therapy or mindfulness, could help minimize withdrawal and the motivational state that leads to continued and problematic opioid use.^{28,43,61} Furthermore, apart from assessing pain intensity in response to treatment, it would be also important to monitor negative affect during long-term opioid therapy.

The study findings should be considered in the context of potential limitations. Given the cross-sectional nature of the study, we were unable to determine the direction of the relationships found. Several previous studies indicate that the nature of these relationships is complex and bidirectional. It has been suggested that states characterized by anxiety, dysphoria, craving, and withdrawal symptoms arise with prolonged opioid use. These unpleasant states would lead to the compulsive opioid use as a form of relief regardless of the actual injury and would result in POUD, which could, in turn, exacerbate those states resulting in a vicious cycle.^{27,44,46} Therefore, future research should include longitudinal designs. The use of self-reports may be associated with social desirability or recall biases. These biases were minimized with voluntary participation and face-to-face individual interviews.²⁵ Moreover, it may be difficult to distinguish certain withdrawal symptoms (e.g., muscle pain, dysphoria, irritability) from the preexisting condition of chronic pain patients. However, we used the ARSW, a scale validated for the assessment of opioid withdrawal symptoms in chronic pain population.¹⁸ Furthermore, increasing ARSW scores, indicating higher withdrawal severity, have been shown to predict POUD independently of pathology-related pain intensity. Given that negative affect was one of the strongest predictors in the regression, it seems important to further analyze the impact of other psychological variables. In this sense, it could be examined whether the withdrawal latent classes found in this study are maintained in chronic pain population with concomitant psychological disorders. Considering that this study focused only on the use of anxiolytics, hypnotics, alcohol, tobacco, and cannabis, future research should also explore the association between the different withdrawal profiles and the problematic use of these drugs. In addition, although all participants were prescribed on a scheduled

around-the-clock basis, future studies could analyze the influence of opioid action/release types on the differential experience of interdose opioid withdrawal.

To our knowledge, this study represents the first approach to the differential experience of interdose opioid withdrawal. The current study highlighted that more than 70% of chronic pain patients reported a more severe withdrawal syndrome, which was associated with gradually increasing rates of problematic opioid use, psychological impairment, and pain impact levels. Findings that could help to improve the long-term treatment of chronic pain with opioids.

Funding

This work was supported by the Department of Health of the Generalitat Valenciana, Spain [PCC18/13]; and the Ministry of Science, Innovation and Universities of the Government of Spain [FPU19/04089].



References

1. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK: Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend* 58:143–52, 2000.
2. American Pain Society: *Principles of Analgesic Use*. 7th ed. American Pain Society; 2016.
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
4. Badia X, Muriel C, Gracia A, Manuel Núñez-Olarte J, Perulero N, Gálvez R, Carulla J, S. Cleeland C: Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clínica* 120:52–9, 2003.
5. Ballantyne JC, Sullivan MD, Koob GF: Refractory dependence on opioid analgesics: *PAIN* 160:2655–60, 2019.
6. Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA: Opioid use behaviors, mental health and pain—Development of a typology of chronic pain patients. *Drug Alcohol Depend* 104:34–42, 2009.
7. Barry DT, Beitel M, Cutter CJ, Fiellin DA, Kerns RD, Moore BA, Oberleitner L, Madden LM, Liong C, Ginn J, Schottenfeld RS: An evaluation of the feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of cognitive-behavioral therapy for opioid use disorder and chronic pain. *Drug Alcohol Depend* 194:460–7, 2019.
8. Bedson J, Chen Y, Hayward RA, Ashworth J, Walters K, Dunn KM, Jordan KP: Trends in long-term opioid prescribing in primary care patients with musculoskeletal conditions: an observational database study. *Pain* 157:1525–31, 2016.
9. Bergeria CL, Huhn AS, Dunn KE: The impact of naturalistic cannabis use on self-reported opioid withdrawal. *J Subst Abuse Treat* 113:108005, 2020.
10. Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, Kurita G p., Højsted J: Long-term opioid therapy in Denmark: A disappointing journey. *Eur J Pain* 21:1516–27, 2017.

11. Black-Tiong S, Gonzalez-Chica D, Stocks N: Trends in long-term opioid prescriptions for musculoskeletal conditions in Australian general practice: a national longitudinal study using MedicineInsight, 2012-2018. *BMJ Open* 11:e045418, 2021.
12. Boscarino JA, Hoffman SN, Han JJ: 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, 2015.
13. Boscarino JA, Rukstalis MR, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Ross S, Gerhard GS, Stewart WF: Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. *J Addict Dis* 30:185–94, 2011.
14. Bruneau A, Frimerman L, Verner M, Sirois A, Fournier C, Scott K, Perez J, Shir Y, Martel MO: Day-to-day opioid withdrawal symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug Alcohol Depend* 225:108787, 2021.
15. Cheattle MD, Falcone M, Dhingra L, Lerman C: Independent association of tobacco use with opioid use disorder in patients of European ancestry with chronic non-cancer pain. *Drug Alcohol Depend* 209:107901, 2020.
16. Cicero TJ, Ellis MS: The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues Clin Neurosci* 19:259–69, 2017.
17. Collins LM, Lanza ST: *Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences*. John Wiley and Sons Inc.; 2010.
18. Coloma-Carmona A, Carballo JL, Rodríguez-Marín J, van-der Hofstadt CJ: The Adjective Rating Scale for Withdrawal: Validation of its ability to assess severity of prescription opioid misuse. *Eur J Pain U K* 23:307–15, 2019.
19. Coloma-Carmona A, Carballo JL, Rodríguez-Marín J, Pérez-Carbonell A: Withdrawal symptoms predict prescription opioid dependence in chronic pain patients. *Drug Alcohol Depend* 195:27–32, 2019.

20. Coughlin LN, Ilgen MA, Jannausch M, Walton MA, Bohnert KM: Progression of cannabis withdrawal symptoms in people using medical cannabis for chronic pain. *Addiction* 116:2067–75, 2021.
21. Degenhardt L, Bruno R, Lintzeris N, Hall W, Nielsen S, Larance B, Cohen M, Campbell G: Agreement between definitions of pharmaceutical opioid use disorders and dependence in people taking opioids for chronic non-cancer pain (POINT): a cohort study. *Lancet Psychiatry* 2:314–22, 2015.
22. Diasso PDK, Sjøgren P, Højsted J, Nielsen SD, Main KM, Kurita GP: Patient reported outcomes and neuropsychological testing in patients with chronic non-cancer pain in long-term opioid therapy: A pilot study. *Scand J Pain* 19:533–43, 2019.
23. Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA* 315:1624–45, 2016.
24. Driessen M, Lange W, Junghanns K, Wetterling T: Proposal of a comprehensive clinical typology of alcohol withdrawal--a cluster analysis approach. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf* 40:308–13, 2005.
25. Edwards P: Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials* 11:2, 2010.
26. Elliott KR, Jones E: The association between frequency of opioid misuse and opioid use disorder among youth and adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* 197:73–7, 2019.
27. Garland EL, Froeliger B, Zeidan F, Partin K, Howard MO: The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: Cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2597–607, 2013.
28. Garland EL, Manusov EG, Froeliger B, Kelly A, Williams JM, Howard MO: Mindfulness-oriented recovery enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: results from an early-stage randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 82:448–59, 2014.

29. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM, Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF: DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry* 170:834–51, 2013.
30. Higgins C, Smith BH, Matthews K: Substance misuse in patients who have comorbid chronic pain in a clinical population receiving methadone maintenance therapy for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 193:131–6, 2018.
31. Hillhouse M, Canamar CP, Ling W: Predictors of outcome after short-term stabilization with buprenorphine. *J Subst Abuse Treat* 44:336–42, 2013.
32. Kang H: The prevention and handling of the missing data. *Korean J Anesthesiol* 64:402–6, 2013.
33. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED: Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* 35:380–6, 2008.
34. Koob GF: Neurobiology of Opioid Addiction: Opponent Process, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement. *Biol Psychiatry* 87:44–53, 2020.
35. Kosten TR, Baxter LE: Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict* 28:55–62, 2019.
36. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S: Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain the SPACE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 319:872–82, 2018.
37. Larochelle MR, Zhang F, Ross-Degnan D, Wharam JF: Trends in opioid prescribing and co-prescribing of sedative hypnotics for acute and chronic musculoskeletal pain: 2001-2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24:885–92, 2015.
38. Mannelli P, Wu L-T, Peindl KS, Gorelick DA: Smoking and opioid detoxification: behavioral changes and response to treatment. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob* 15:1705–13, 2013.

39. Martel MO, Finan PH, McHugh RK, Issa M, Edwards RR, Jamison RN, Wasan AD: Day-to-day pain symptoms are only weakly associated with opioid craving among patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug Alcohol Depend* 162:130–6, 2016.
40. McHugh RK, Fitzmaurice GM, Carroll KM, Griffin ML, Hill KP, Wasan AD, Weiss RD: Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 145:121–6, 2014.
41. Nielsen S, Lintzeris N, Bruno R, Campbell G, Larance B, Hall W, Hoban B, Cohen ML, Degenhardt L: Benzodiazepine Use among Chronic Pain Patients Prescribed Opioids: Associations with Pain, Physical and Mental Health, and Health Service Utilization. *Pain Med* 16:356–66, 2015.
42. Northrup TF, Stotts AL, Green C, Potter JS, Marino EN, Walker R, Weiss RD, Trivedi M: Opioid withdrawal, craving, and use during and after outpatient buprenorphine stabilization and taper: A discrete survival and growth mixture model. *Addict Behav* 41:20–8, 2015.
43. Pantazis CB, Gonzalez LA, Tunstall BJ, Carmack SA, Koob GF, Vendruscolo LF: Cues conditioned to withdrawal and negative reinforcement: Neglected but key motivational elements driving opioid addiction. *Sci Adv* 7:eabf0364, 2021.
44. Patel B, Kosten TR: Keeping Up with Clinical Advances: Opioid Use Disorder. *CNS Spectr* 24:17–23, 2019.
45. Peng C-YJ, Lee KL, Ingersoll GM: An Introduction to Logistic Regression Analysis and Reporting. *J Educ Res Routledge*; 96:3–14, 2002.
46. Pergolizzi JV, Raffa RB, Rosenblatt MH: Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther* 45:892–903, 2020.
47. Pierce J, Moser S, Hassett AL, Brummett CM, Christianson JA, Goesling J: Influence of Abuse History on Concurrent Benzodiazepine and Opioid Use in Chronic Pain Patients. *J Pain* 20:473–80, 2019.

48. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I: Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 107:216–21, 2003.
49. Rich R, Chou R, Mariano ER, Legreid Dopp A, Sullenger R, Burstin H, Pain Management Guidelines, Evidence Standards Working Group of the Action Collaborative on Countering the U.S. Opioid Epidemic: Best Practices, Research Gaps, and Future Priorities to Support Tapering Patients on Long-Term Opioid Therapy for Chronic Non-Cancer Pain in Outpatient Settings. *NAM Perspect*, 2020.
50. Rieb L, Norman W, Martin R, Berkowitz J, Wood E, McNeil R, Milloy M-J: Withdrawal-associated injury site pain (WISP): a descriptive case series of an opioid cessation phenomenon. *Pain* 157:2865–74, 2016.
51. Rodríguez-Espinosa S, Coloma-Carmona A, Pérez-Carbonell A, Román-Quiles JF, Carballo JL: Clinical and psychological factors associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population. *J Subst Abuse Treat* 129:108386, 2021.
52. Shepherd JM, Rogers AH, Garey L, Ditre JW, Smit T, Fogle BM, Bakhshaie J, Zvolensky MJ: Tobacco use severity in relation to opioid misuse and dependence among adult tobacco users with chronic pain: The moderating role of pain-related anxiety. *Addict Behav* 117:106844, 2021.
53. Shurman J, Koob GF, Gutstein HB: Opioids, Pain, the Brain, and Hyperkatifeia: A Framework for the Rational Use of Opioids for Pain. *Pain Med Malden Mass* 11:1092–8, 2010.
54. Stein MD, Kanabar M, Anderson BJ, Lembke A, Bailey GL: Reasons for Benzodiazepine Use Among Persons Seeking Opioid Detoxification. *J Subst Abuse Treat* 68:57–61, 2016.
55. Veiga DR, Monteiro-Soares M, Mendonça L, Sampaio R, Castro-Lopes JM, Azevedo LF: Effectiveness of Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Two-Year Multicenter, Prospective Cohort Study With Propensity Score Matching. *J Pain* 20:706–15, 2019.

56. Vest N, Reynolds CJ, Tragesser SL: Impulsivity and risk for prescription opioid misuse in a chronic pain patient sample. *Addict Behav* 60:184–90, 2016.
57. Von Korff M, Walker RL, Saunders K, Shortreed SM, Thakral M, Parchman M, Hansen RN, Ludman E, Sherman KJ, Dublin S: Prevalence of prescription opioid use disorder among chronic opioid therapy patients after health plan opioid dose and risk reduction initiatives. *Int J Drug Policy* 46:90–8, 2017.
58. Wasan AD, Ross EL, Michna E, Chibnik L, Greenfield SF, Weiss RD, Jamison RN: Craving of Prescription Opioids in Patients With Chronic Pain: A Longitudinal Outcomes Trial. *J Pain* 13:146–54, 2012.
59. Weiss RD, Griffin ML, Hufford C: Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. *Am J Drug Alcohol Abuse* 21:289–301, 1995.
60. Weiss RD, Potter JS, Griffin ML, McHugh RK, Haller D, Jacobs P, Gardin J, Fischer D, Rosen KD: Reasons for opioid use among patients with dependence on prescription opioids: The role of chronic pain. *J Subst Abuse Treat* 47:140–5, 2014.
61. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C: Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007407, 2020.
62. Wilson M, Finlay M, Orr M, Barbosa-Leiker C, Sherazi N, Roberts MLA, Layton M, Roll JM: Engagement in online pain self-management improves pain in adults on medication-assisted behavioral treatment for opioid use disorders. *Addict Behav* 86:130–7, 2018.
63. Wurpts IC, Geiser C: Is adding more indicators to a latent class analysis beneficial or detrimental? Results of a Monte-Carlo study. *Front Psychol* 5:920, 2014.
64. Xian H, Scherrer JF, Madden PAF, Lyons MJ, Tsuang M, True WR, Eisen SA: Latent class typology of nicotine withdrawal: genetic contributions and association with failed smoking cessation and psychiatric disorders. *Psychol Med* 35:409–19, 2005.

Estudio 4

Tolerance, interdose withdrawal symptoms, and craving predict Prescription Opioid-Use Disorder severity in chronic pain patients: a three-wave prospective study

La tolerancia, los síntomas de abstinencia interdosis y el craving predicen la gravedad del Trastorno por Consumo de Opioides Prescritos en pacientes con dolor crónico: un estudio prospectivo de tres olas

Psychiatry Research

Elsevier



Referencia:

Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. (2024). Tolerance, interdose withdrawal symptoms, and craving predict Prescription Opioid-Use Disorder severity in chronic pain patients: A three-wave prospective study. *Psychiatry Research*, 116241. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116241>

**Tolerance, interdose withdrawal symptoms, and craving predict Prescription
Opioid-Use Disorder severity in chronic pain patients: a three-wave
prospective study**

Sara Rodríguez-Espinosa, Ainhoa Coloma-Carmona, Ana Pérez-Carbonell, José
Francisco Román-Quiles, José Luis Carballo

Abstract

The DSM-5-TR diagnostic criteria for Prescription Opioid-Use Disorder (POUD) have undergone significant changes when using opioids medically supervised. However, there is a lack of research supporting these changes. This prospective study aimed to analyze the influence of tolerance, withdrawal symptoms, and craving on the severity of POUD in chronic pain population on long-term opioid therapy. Initial individual interviews and follow-ups at 6 and 12 months were conducted on 62 patients to assess tolerance, withdrawal symptoms, craving, and POUD severity. Information on sociodemographic, clinical, and psychological variables was also collected. Unadjusted and covariate-adjusted multinomial repeated measures mixed models were run. Results showed that, compared to not having POUD, tolerance was the sole variable that significantly predicted mild disorder, while interdose withdrawal symptoms, craving, depressive symptoms, and younger age predicted moderate-severe POUD. The effect of time was also significant in predicting moderate-severe POUD, increasing rates at 6- and 12-month follow-ups compared to initial assessment. These findings highlight that maintaining opioid therapy over time is associated with an increased likelihood of having a more severe disorder. Furthermore, although tolerance and withdrawal symptoms have been removed from POUD diagnosis, their assessment and early management remain critical even during supervised opioid treatment for chronic pain.

Keywords: Opioid Use Disorder; drug tolerance; withdrawal symptoms.

1. Introduction

Global trends in long-term opioid prescribing for chronic non-oncologic pain have been declining in certain regions, while remaining stable or even increasing in others in recent years (Black-Tiong et al., 2021; Moyo et al., 2023; Song et al., 2022), despite a lack of evidence of their efficacy and effectiveness and recommendations from clinical guidelines (Bialas et al., 2020; Dowell et al., 2022; Licciardone et al., 2024). Among the various harmful consequences associated with long-term opioid use in the chronic pain population, opioid addiction stands out (Chou et al., 2015; Els et al., 2017; Nury et al., 2022), with prevalence rates ranging from 4.1% to 63.3% (Campbell et al., 2020; Hasin et al., 2022; López-Arteaga et al., 2023; Moyo et al., 2023).

The assessment of opioid addiction within the DSM-5 and DSM-5-TR (American Psychiatric Association [APA], 2022, 2013) has undergone significant changes. The single diagnosis of Opioid-Use Disorder (OUD) of graded severity has largely retained the previous criteria and added the craving criterion. However, one of the most notable changes was the exclusion of withdrawal symptoms and tolerance criteria when prescription opioids are under appropriate medical supervision, as being considered common physiological adaptations and not indicative of OUD (Hasin et al., 2013).

The implementation of these changes has sparked a widespread debate, which has been more clinical than empirical (Ballantyne et al., 2020; Cohen and Murnion, 2020). The craving criterion has been the subject of the most empirical evidence. Previous studies have linked higher levels of craving to subsequent opioid use in individuals undergoing OUD treatment (Ellis et al., 2022; Shmulewitz et al., 2023) and to increased risk of misuse and OUD in chronic pain patients (Coloma-Carmona et al., 2018; Esteve et al., 2024; Martel et al., 2014; Toor et al., 2022).

Considering the controversy surrounding the exclusion of withdrawal and tolerance criteria, prior research has also examined their relationship to OUD. In this sense, significant associations have been found between withdrawal symptoms and opioid misuse (Esteve et al., 2024) and Prescription OUD (POUD) severity (Ainhua Coloma-Carmona et al., 2019) among chronic pain patients under long-term supervised opioid therapy. Regarding tolerance, studies in opioid users have indicated its relationship mainly with mild OUD severity (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024). In addition, tolerance has been observed to a greater extent among chronic pain patients receiving long-term opioid treatment at high risk for misuse (Carpenter et al., 2019).

Since the contribution of these criteria to OUD diagnosis remains largely unexplored (Strigo et al., 2022), the aim of this study is to analyze the predictive power of tolerance, withdrawal symptoms, and craving on POUD severity in chronic pain patients on long-term opioid treatment over a 12-month period.

2. Methods

2.1. Participants

Participants were recruited from a convenience sample at the Pain Unit of the University General Hospital of Elche (Spain). Inclusion criteria comprised being older than 18 years, having a diagnosis of chronic non-oncologic pain (≥ 6 months), and being on long-term opioid treatment (≥ 90 days) at initial assessment and throughout the follow-up period. Exclusion criteria included severe psychiatric disorders, neurodegenerative diseases, or inability to provide self-report data.

The sample consisted of 62 patients, 66.1% ($n=41$) of whom were female, with a mean age of 57.62 (SD=11.20) years. The clinical and psychological characteristics of the sample are shown in Supplementary Table S1.

2.2. Measures

Sociodemographic and clinical measures. An ad hoc instrument was used to collect age, sex, years with pain, and type, daily dose (Morphine Milligram Equivalent; Dowell et al., 2022) and months on opioid treatment.

Prescription Opioid-Use Disorder. Diagnostic interviews were conducted with a checklist of 9 dichotomous items (yes/no) from the DSM-5-TR diagnostic criteria (APA, 2022). The disorder was categorized into *no* (0-1 criteria), *mild* (2-3 criteria), and *moderate-severe* (4-9 criteria) *POUD*.

Tolerance. Opioid tolerance was assessed with 1 dichotomous item (yes/no) based on the DSM-5-TR OUD diagnostic criterion (APA, 2022).

Severity of interdose withdrawal symptoms. The Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; A. Coloma-Carmona et al., 2019) assesses 16 different self-reported withdrawal symptoms over the past 24h with items rated on a 9-point scale. Patients were

specifically asked about these symptoms between opioid doses ($\omega_{\text{McDonald}}=0.92-0.94$ in this study at each wave).

Intensity of craving. The Opioid Craving Scale (OCS; Martel et al., 2014) includes 3 items rated on a Visual Analogue Scale (VAS) from 0 to 100 that evaluate opioid craving within the past 24h ($\omega=0.76-0.87$).

Pain intensity and pain interference. The Brief Pain Inventory (Badia et al., 2003) measures self-reported pain intensity and interference over the past 24h with 4 and 7 items, respectively, based on VAS items from 0 to 10 ($\omega=0.90-0.94$). This instrument also collects pain location using a body diagram.

Anxiety and depressive symptoms. The Hospital Anxiety and Depression Scale (Quintana et al., 2003) assesses symptoms of anxiety and depression in the past week with 7 items scored on a Likert-type scale from 0 to 3 for each subscale ($\omega=0.88-0.92$).

2.3. Procedure

Psychologists ($N=3$) conducted individual interviews to collect all measures at the Pain Unit between December 2021 and February 2024. Initial assessments and follow-ups at 6 and 12 months were performed, each lasting 90 minutes. All patients gave informed consent and participated voluntarily and without compensation. All study procedures were approved by the hospital's Drug Research Ethics Committee (PI-101/2021) and by the Responsible Research Committee of the Miguel Hernández University of Elche (ADH.DES.JCC.SRE.23).

2.4. Statistical analysis

Data analysis was performed using R software (v.4.3.3; R Core Team, 2024) and RStudio (Posit Team, 2023), with a confidence level of 95%. The R packages used were *nnet* (Venables and Ripley, 2022), *broom.mixed* (Bolker and Robinson, 2022), *ggeffects* (Lüdtke, 2018), *ggplot2* (Wickham, 2016), and *car* (Fox and Weisberg, 2019).

Descriptive statistics were obtained to report sample characteristics. The predictive power of opioid tolerance, withdrawal symptoms, and craving for POUD severity over the 12-month period was assessed using multinomial repeated measures log-linear mixed models. Besides predictor fixed effects, random intercepts were incorporated to capture initial individual variability in POUD severity.

After centering the continuous predictors by the grand mean (Hamaker and Muthén, 2020), unadjusted models were run for tolerance, withdrawal symptoms, and craving, controlling for study time and including time-by-predictor interaction. Covariate-adjusted models were also run for diagnostic criteria independently and in combination to analyze which had greater weight in predicting POUD severity. Relevant risk factors for POUD were included simultaneously as covariates (Campbell et al., 2020; Coloma-Carmona et al., 2018; Nury et al., 2022). Adjusted models did not include the interaction with time, as it was not statistically significant in the unadjusted models (Mitchell et al., 2021; Ruppelt et al., 2020). Additionally, sensitivity analyses were performed by comparing mixed models with and without the DSM-5-TR craving criterion in the POUD diagnosis.

Model fit was assessed using the Log-likelihood test, where higher values indicate better fit, and Akaike and Bayesian Information Criteria, where lower values indicate better fit. Model assumptions were also tested and were generally met, except for the normality of the residuals (Schielzeth et al., 2020).

3. Results

At initial assessment, 64.5% ($n=40$) of chronic pain patients did not meet POUD criteria, while 19.4% ($n=12$) exhibited mild POUD, and 16.1% ($n=10$) moderate to severe. By the 6-month follow-up, rates of moderate-severe POUD nearly doubled (30.6%, $n=19$), remaining stable at 12-month follow-up.

The unadjusted and covariate-adjusted models for predicting POUD severity are displayed in Table 1 and Table 2, respectively. Sensitivity analyses are shown in Supplementary Table S2, indicating no major redundancy of the POUD craving criterion.

3.1. Independent mixed models

Opioid tolerance predicted moderate-severe POUD in the unadjusted model ($p=0.028$). However, after adjustment for covariates, the opposite result was found, with tolerance predicting only mild POUD ($p=0.002$). Greater severity of interdose withdrawal symptoms and more intense craving were significantly associated with mild ($p<0.05$) and moderate-severe disorder ($p<0.001$) in unadjusted and adjusted models. Moreover, the interaction of time with each predictor was not significant ($p>0.05$), indicating that their effect in predicting POUD severity did not change over the 12-month period.

Table 1

Unadjusted Multinomial Log-linear Mixed Models to predict severity of Prescription Opioid-Use Disorder based on tolerance, withdrawal symptoms, and craving (N=62, observations=186).

Prescription Opioid-Use Disorder							
	Mild POUD vs. No POUD [†]			Moderate-severe POUD vs. No POUD [†]			
Unadjusted models	β	p	OR [95% CI]	β	p	OR [95% CI]	Model fit
Tolerance Model							
Intercept	-0.86	<.001	0.42 [0.26, 0.68]	-1.12	<.001	0.33 [0.18, 0.59]	df= 2 LLT=-157.42 AIC=342.85 BIC=388.01
Tolerance	1.18	.082	3.27 [0.86, 12.40]	1.69	.028	5.44 [1.20, 24.70]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	-1.41	.212	0.24 [0.03, 2.23]	0.71	.366	2.03 [0.44, 9.41]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.29	.679	1.33 [0.34, 5.21]	-0.81	.496	0.45 [0.04, 4.58]	
Tolerance × Time: Wave 2 vs. 1 [†]	2.06	.116	7.83 [0.60, 102.00]	0.27	.787	1.31 [0.18, 9.53]	
Tolerance × Time: Wave 3 vs. 1 [†]	-0.35	.718	0.70 [0.10, 4.82]	1.84	.168	6.31 [0.46, 86.80]	
Withdrawal symptoms Model							
Intercept	-0.41	.033	0.67 [0.46, 0.97]	-0.98	<.001	0.13 [0.05, 0.35]	df=12 LLT=-128.83 AIC=285.66 BIC=330.82
Withdrawal symptoms	0.05	.015	1.05 [1.01, 1.09]	0.10	<.001	1.11 [1.05, 1.17]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	0.07	.900	1.07 [0.36, 3.25]	0.95	.244	2.58 [0.52, 12.70]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.07	.901	1.07 [0.36, 3.21]	1.36	.075	3.91 [0.87, 17.50]	
Withdrawal symptoms × Time: Wave 2 vs. 1 [†]	-0.02	.629	0.99 [0.93, 1.05]	0.01	.806	1.01 [0.94, 1.09]	
Withdrawal symptoms × Time: Wave 3 vs. 1 [†]	-0.02	.596	0.98 [0.93, 1.04]	-0.02	.635	0.98 [0.92, 1.05]	
Craving Model							
Intercept	-0.54	.002	0.40 [0.26, 0.63]	-0.79	<.001	0.45 [0.29, 0.71]	df=12 LLT=-145.70 AIC=319.40 BIC=364.56
Craving	0.01	.019	1.01 [1.00, 1.02]	0.02	<.001	1.02 [1.01, 1.03]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	0.19	.716	1.21 [0.43, 3.45]	0.91	.127	2.49 [0.77, 8.06]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.18	.742	1.19 [0.42, 3.40]	0.87	.149	2.38 [0.73, 7.71]	
Craving × Time: Wave 2 vs. 1 [†]	0.01	.462	1.01 [0.99, 1.02]	0.01	.505	1.00 [0.99, 1.02]	
Craving × Time: Wave 3 vs. 1 [†]	-0.01	.395	0.99 [0.98, 1.01]	0.01	.742	1.00 [0.99, 1.02]	

Notes.

^a POUD=Prescription Opioid-Use Disorder, OR=Odds Ratio, df=degrees of freedom, LLT=log-likelihood test, AIC=Akaike Information Criteria, BIC=Bayesian Information Criteria.

^b Bold type indicates results significant at $p<0.05$.

^c Continuous predictors: withdrawal symptoms (range: 0–144) and craving (range: 0–300). Categorical predictors: tolerance and time.

[†] Reference category.

Table 2

Adjusted Multinomial Log-linear Mixed Models to predict severity of Prescription Opioid-Use Disorder based on tolerance, withdrawal symptoms, and craving (N=62, observations=186).

	Prescription Opioid-Use Disorder						
	Mild POUD vs. No POUD [†]			Moderate-severe POUD vs. No POUD [†]			
Adjusted models ^d	β	p	OR [95% CI]	β	p	OR [95% CI]	Model fit
Tolerance Model							
Intercept	-0.98	<.001	0.38 [0.24, 0.60]	-1.83	<.001	0.16 [0.08, 0.33]	df=24 LLT=-118.77 AIC=289.55 BIC=373.42
Tolerance	1.47	.002	4.33 [1.70, 11.00]	0.90	.128	2.46 [0.77, 7.82]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	0.01	.998	1.00 [0.35, 2.91]	1.88	.006	6.54 [1.70, 25.20]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.03	.957	1.03 [0.36, 2.97]	1.62	.020	5.04 [1.28, 19.80]	
Withdrawal symptoms Model							
Intercept	-0.53	.010	0.59 [0.39, 0.88]	-1.94	<.001	0.14 [0.06, 0.36]	df=24 LLT=-108.20 AIC=268.40 BIC=352.27
Withdrawal symptoms	0.03	.021	1.03 [1.01, 1.07]	0.09	<.001	1.09 [1.05, 1.13]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	0.17	.755	1.18 [0.41, 3.40]	2.49	.006	12.00 [2.01, 72.00]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.27	.606	1.31 [0.47, 3.70]	2.43	.007	11.30 [1.96, 65.60]	
Craving Model							
Intercept	-0.55	.007	0.57 [0.34, 0.86]	-1.63	<.001	0.19 [0.09, 0.41]	df=24 LLT=-113.89 AIC=279.79 BIC=363.66
Craving	0.01	.012	1.01 [1.00, 1.02]	0.02	<.001	1.02 [1.01, 1.02]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	0.21	.694	1.24 [0.43, 3.57]	2.08	.006	8.01 [1.81, 35.50]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.31	.550	1.37 [0.48, 3.90]	2.05	.007	7.73 [1.73, 34.50]	
Diagnostic Criteria Model							
Intercept	-0.76	.002	0.85 [0.29, 0.76]	-1.92	<.001	0.15 [0.06, 0.38]	df=28 LLT=-101.60 AIC=263.21 BIC=359.98
Tolerance	1.22	.015	3.38 [1.26, 9.01]	-0.13	.859	0.88 [0.21, 3.66]	
Withdrawal symptoms	0.02	.186	1.02 [0.99, 1.05]	0.07	<.001	1.08 [1.04, 1.12]	
Craving	0.01	.153	1.01 [0.99, 1.01]	0.01	.041	1.01 [1.00, 1.02]	
Time: Wave 2 vs. 1 [†]	-0.05	.935	0.96 [0.31, 2.89]	2.65	.005	14.20 [2.19, 91.70]	
Time: Wave 3 vs. 1 [†]	0.08	.881	1.09 [0.36, 3.25]	2.69	.006	14.80 [2.16, 101.00]	

Notes.

^a POUD=Prescription Opioid-Use Disorder, OR=Odds Ratio, df=degrees of freedom, LLT=log-likelihood test, AIC=Akaike Information Criteria, BIC=Bayesian Information Criteria.

^b Bold type indicates results significant at $p < 0.05$.

^c Continuous predictors: withdrawal symptoms (range: 0–144) and craving (range: 0–300). Categorical predictors: tolerance and time.

^d Models adjusted for the time-invariant covariates of sex and age, and the time-varying covariates of MME/day, months on opioid treatment, pain intensity, pain interference, anxiety symptoms, and depressive symptoms.

[†] Reference category.

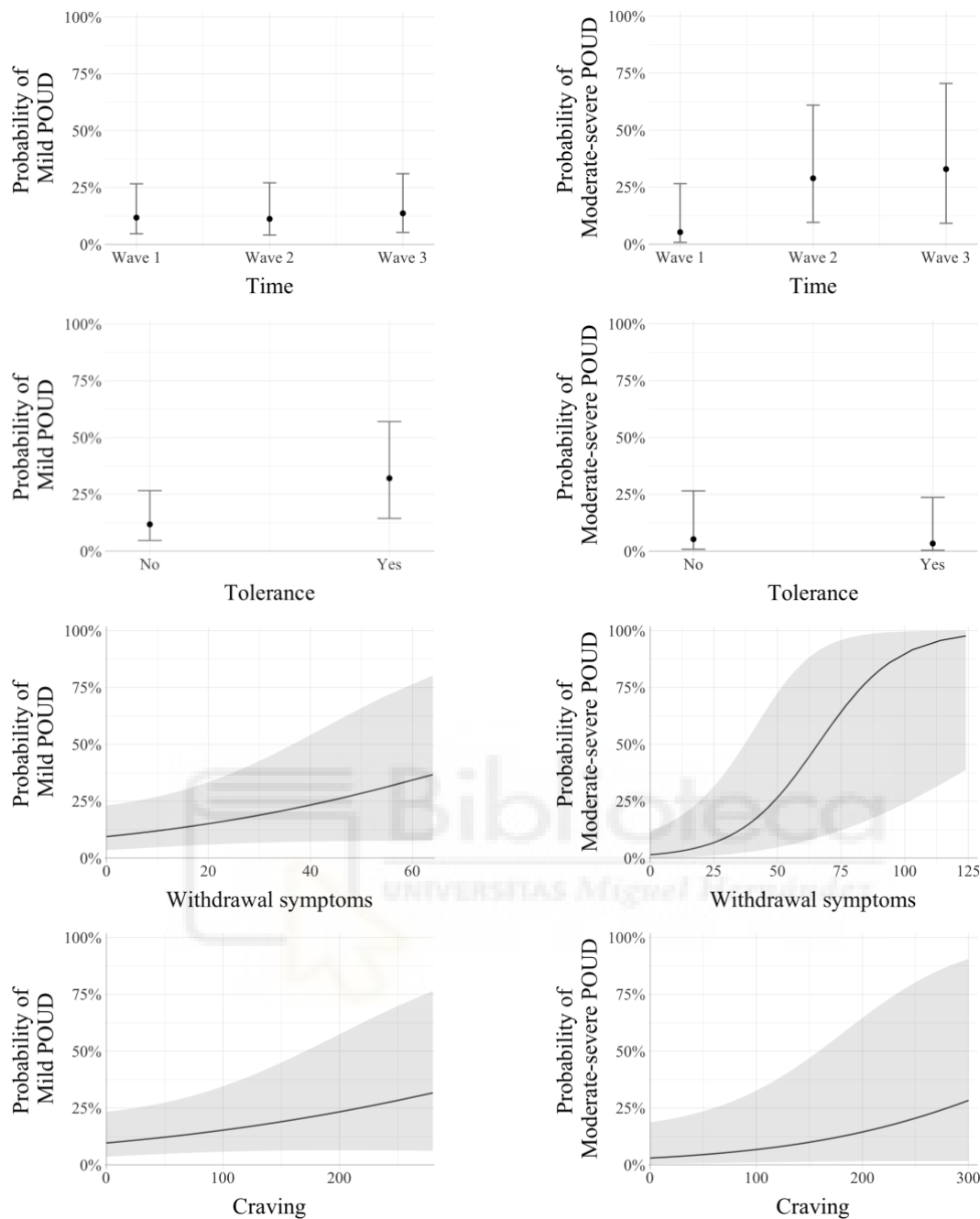


Figure 1

Probability of Prescription Opioid-Use Disorder from time and diagnostic criteria predictors.

The figure shows the probabilities of having mild and moderate-severe Prescription Opioid-Use Disorder (POUD) compared to not having the disorder in the sample of chronic pain patients on long-term opioid treatment ($N=62$, observations=186). The graphs display the results of the adjusted mixed model combining the diagnostic criteria with non-centered scores to ensure interpretation within the original ranges of the scales. These graphs illustrate the influence of time (Wave 1: initial assessment, Wave 2: 6-month follow-up, Wave 3: 12-month follow-up), tolerance (DSM-5-TR OUD dichotomous diagnostic criterion), interdose withdrawal symptoms (ARSW scores), and craving (OCS scores) on the likelihood of POUD. The shaded areas surrounding the regression curves in the withdrawal symptoms and craving graphs, along with the error bars of the estimated mean probability in the time and tolerance graphs, represent the variability of the random intercepts included in the model. Regression curves with steeper slopes indicate a stronger association between the predictor variable and the probability of POUD.

3.2. Mixed model combining diagnostic criteria

The sole variable predicting mild POUD was tolerance, with a 3.38-fold increased probability ($p=0.015$). In contrast, each 1-point increase in the severity of withdrawal symptoms and craving increased the likelihood of meeting moderate-severe POUD criteria by 8% ($p<0.001$) and 1% ($p=0.041$), respectively, while tolerance was not a significant predictor ($p=0.859$). Furthermore, as shown in Figure 1, withdrawal symptoms strongly predicted moderate-severe POUD, with the probability increasing from 50% at an ARSW score of 65 to 75% at a score of 80 (range: 0-144), whereas craving had a minor effect, only exceeding 15% at OCS scores above 200 (range: 0-300).

The only covariates that also predicted moderate-severe disorder were younger age ($\beta=-0.08$, $p=0.037$, OR[95%CI]=0.92[0.85, 0.99]) and greater depressive symptomatology ($\beta=0.31$, $p=0.002$, OR[95%CI]=1.37[1.13, 1.67]). Regarding the effect of time, patients were more likely to report moderate-severe ($p<0.01$) but not mild ($p>0.05$) POUD at follow-ups. The probability of moderate-severe POUD increased from 5% to 35%, while mild POUD remained stable at 10% (Figure 1).

4. Discussion

The prevalence of POUD in this study was higher than that commonly reported in chronic pain populations (Campbell et al., 2020; Orhurhu et al., 2019; Vowles et al., 2015), but similar to that found in cross-sectional studies focused on patients on long-term opioid treatment (Boscarino et al., 2015; Hasin et al., 2022). According to the data collected during the 12-month period, rates of moderate-severe disorder nearly doubled. Although this rise may be due to the inherent increased risk for POUD within the study sample, the severity of the disorder was found to be influenced by certain diagnostic criteria.

Our findings revealed that opioid tolerance was the sole predictor of mild POUD, which is consistent with previous studies in opioid users (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024). Moreover, the average tolerance rate across the evaluation period was 50.5%. This result suggests that tolerance may not be as prevalent as previously assumed (APA, 2022, 2013; Hasin et al., 2013) and may be indicative of the development of the disorder, even when long-term treatment is properly supervised. Given that tolerance

seems one of the first diagnostic criteria encountered (Castaldelli-Maia et al., 2016; Miller et al., 2024), its assessment could be beneficial in the early identification of patients at risk of developing POUD and could help to prevent its progression.

In addition, POUD severity was largely influenced by interdose withdrawal symptoms. Although previous studies have also linked greater OUD severity to withdrawal symptoms (Elliott and Jones, 2019; Miller et al., 2024; Rodríguez-Espinosa et al., 2022; Ware et al., 2022), this study has analyzed the impact of these symptoms between opioid intakes during a one-year period of continued opioid treatment, and not only upon significant dose reduction or discontinuation. Considering that avoidance of withdrawal symptoms is the main reason for maintaining opioid use in chronic pain patients (Weiss et al., 2014), prompt management and assessment of these symptoms is an essential first step in preventing the development of more severe POUD (Dowell et al., 2022; Kosten and Baxter, 2019). In this context, the use of self-report instruments may be particularly useful (Dunn et al., 2020).

Another diagnostic criterion that also predicted moderate-severe POUD in the long term was craving intensity, aligning with previous findings (Coloma-Carmona et al., 2018; Toor et al., 2022; Ware et al., 2022). Craving has been highlighted as the most central symptom of substance use disorders (Gauld et al., 2023). However, we found that the magnitude of its effect was small, which may be attributed to the strong association between craving, withdrawal symptoms, and negative affect. While daily increases in withdrawal symptoms predict heightened craving via negative affect (Bruneau et al., 2021), depressive symptomatology seems to attenuate the relationship between craving and OUD (Toor et al., 2022; Tsui et al., 2016). Furthermore, in line with prior evidence (Campbell et al., 2020; Feingold et al., 2018; Hasin et al., 2022), depressive symptoms emerged as one of the most robust predictors of moderate-severe POUD. This relationship could be explained by anhedonia, a core symptom of depression, that has been linked to opioid misuse as a means of maintaining hedonic balance and regulating dysphoria (Garland et al., 2020). These findings reinforce the importance of concurrently screening for psychiatric symptomatology and including psychological interventions alongside opioid therapy (van Rijswijk et al., 2019).

The study results also support the proposed clinical presentation of Opioid-Induced Chronic Pain Syndrome (OICP) in patients on continuous opioid treatment. Withdrawal and tolerance, in addition to being defining features of OICP, appear to be critical in the

progression to addiction, aligning with the withdrawal/negative affect stage of addiction, including hyperkatifeia (i.e., heightened negative emotional symptoms), as a key gateway to POUD (Ballantyne et al., 2019; Manhapra, 2022). It is also noteworthy that neither pain intensity nor interference predicted POUD severity, suggesting that the development or worsening of the disorder is not simply attributable to pain (Campbell et al., 2020; Martel et al., 2020). Moreover, no improvement in pain intensity or interference was observed, consistent with the suggested lack of long-term opioid effectiveness in OICP (Manhapra, 2022). Conversely, the probability of having a more severe disorder increased over time, which reinforces the importance of monitoring and assessing the cost-effectiveness of long-term opioid treatment. These findings are also in line with clinical guidelines, recommending that maintenance of this therapy should only occur in cases of sustained improvement in pain and function, and in the absence of severe adverse events or early warning symptoms (Dowell et al., 2022). In addition, pharmacologic interventions, particularly opioid agonist therapy would be indicated for those chronic pain patients with POUD (Bruneau et al., 2018; Nielsen et al., 2022).

The results of this study should be considered within certain limitations. One limitation lies in the small sample size ($N=62$) from a single clinical setting, which impacts the generalizability of the findings. Nonetheless, mixed models have demonstrated robustness with small samples (Bono et al., 2023). Moreover, data was self-reported and may be subject to social desirability bias. Nevertheless, this limitation was minimized by conducting individual clinical interviews and by ensuring voluntary participation. Another limitation was that the models did not account for other relevant covariates related to POUD, such as a history of non-opioid substance use disorders (Campbell et al., 2020; Hasin et al., 2022; Martel et al., 2018). Additionally, the study was conducted in patients undergoing long-term opioid treatment and, despite controlling for baseline POUD severity and treatment duration, the conclusions are limited to determining which diagnostic criteria played a greater role in explaining POUD severity over time. Therefore, studies with larger samples and opioid-naïve patients are necessary. Finally, the study design does not allow for the determination of causality in the observed associations.

Future longitudinal studies should delve into the relationship between craving and POUD, as craving might have a mediating role with negative affect (Martel et al., 2014). Moreover, given that opioid addiction, pain, and affective disorders may share underlying

mechanisms (Elman and Borsook, 2016; Rogers et al., 2021), future studies should examine the influence of transdiagnostic processes on POUD.

In conclusion, although tolerance and withdrawal symptoms have been eliminated from POUD diagnostic criteria when using prescription opioids under appropriate medical supervision, this study highlights their significant role in POUD severity in the long term. While tolerance stood out as an early indicator of mild POUD, interdose withdrawal symptoms predicted a more severe disorder. Therefore, the assessment and management of these symptoms seems also essential in chronic pain patients during prolonged opioid therapy.

Funding

This work was supported by the Department of Health of the Generalitat Valenciana, Spain [PCC18/13]; and the Ministry of Science, Innovation and Universities of the Government of Spain [FPU19/04089]. The funding sources have not been involved in the entire process of conducting the study and preparing the article.

References

- American Psychiatric Association, 2022. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed., Text Revision. ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, US.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington, VA, US.
- Badía, X., Muriel, C., Gracia, A., Manuel Núñez-Olarte, J., Perulero, N., Gálvez, R., Carulla, J., S. Cleeland, C., 2003. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Medicina Clínica* 120, 52–59. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73601-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73601-X)
- Ballantyne, J.C., Sullivan, M.D., Koob, G.F., 2020. Reply to Cohen and Murnion. *PAIN* 161, 1683. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001891>
- Ballantyne, J.C., Sullivan, M.D., Koob, G.F., 2019. Refractory dependence on opioid analgesics: *PAIN* 160, 2655–2660. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001680>
- Bialas, P., Maier, C., Klose, P., Häuser, W., 2020. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *European Journal of Pain* 24, 265–278. <https://doi.org/10.1002/ejp.1496>
- Black-Tiong, S., Gonzalez-Chica, D., Stocks, N., 2021. Trends in long-term opioid prescriptions for musculoskeletal conditions in Australian general practice: a national longitudinal study using MedicineInsight, 2012-2018. *BMJ Open* 11, e045418. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045418>
- Bolker, B., Robinson, D., 2022. broom.mixed: Tidying Methods for Mixed Models.
- Bono, R., Alarcón, R., Arnau, J., García-Castro, F.J., Blanca, M.J., 2023. Robustness of Generalized Linear Mixed Models for Split-Plot Designs with Binary Data. *Anales de Psicología / Annals of Psychology* 39, 332–343. <https://doi.org/10.6018/analesps.527421>

- 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.
<https://doi.org/10.2147/SAR.S85667>
- Bruneau, A., Frimerman, L., Verner, M., Sirois, A., Fournier, C., Scott, K., Perez, J., Shir, Y., Martel, M.O., 2021. Day-to-day opioid withdrawal symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug and Alcohol Dependence* 225, 108787.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108787>
- Bruneau, J., Ahamad, K., Goyer, M.-È., Poulin, G., Selby, P., Fischer, B., Wild, T.C., Wood, E., 2018. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ* 190, E247–E257. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170958>
- Campbell, G., Noghrehchi, F., Nielsen, S., Clare, P., Bruno, R., Lintzeris, N., Cohen, M., Blyth, F., Hall, W., Larance, B., Hungerford, P., Dobbins, T., Farrell, M., Degenhardt, L., 2020. Risk factors for indicators of opioid-related harms amongst people living with chronic non-cancer pain: Findings from a 5-year prospective cohort study. *eClinicalMedicine* 28. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100592>
- Carpenter, R.W., Lane, S.P., Bruehl, S., Trull, T.J., 2019. Concurrent and lagged associations of prescription opioid use with pain and negative affect in the daily lives of chronic pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 87, 872–886. <https://doi.org/10.1037/ccp0000402.supp>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.05.007>
- 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, 276–286.
<https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- Cohen, M., Murnion, B., 2020. Does “dependence” on opioids constitute a distinct clinical state? *PAIN* 161, 1682. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001892>

- Coloma-Carmona, Ainhoa, 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. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.11.013>
- 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* 68, 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002>
- 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 (United Kingdom)* 23, 307–315. <https://doi.org/10.1002/ejp.1305>
- Dowell, D., Ragan, K.R., Jones, C.M., Baldwin, G.T., Chou, R., 2022. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 71, 1–95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Dunn, K., Bergeria, C., Huhn, A.S., Strain, E.C., 2020. Differences in patient-reported and observer-rated opioid withdrawal symptom etiology, time course, and relationship to clinical outcome. *Drug and Alcohol Dependence* 215, 108212. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108212>
- Elliott, K.R., Jones, E., 2019. The association between frequency of opioid misuse and opioid use disorder among youth and adults in the United States. *Drug and Alcohol Dependence* 197, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.008>
- Ellis, J.D., Mun, C.J., Epstein, D.H., Phillips, K.A., Finan, P.H., Preston, K.L., 2022. Intra-individual variability and stability of affect and craving among individuals receiving medication treatment for opioid use disorder. *Neuropsychopharmacology* 47, 1836–1843. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01352-y>
- Elman, I., Borsook, D., 2016. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron* 89, 11–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>

- Els, C., Jackson, T.D., Kunyk, D., Lappi, V.G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., Sharma, S., Kolahdooz, F., Straube, S., 2017. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, CD012509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2>
- Esteve, R., Barrado-Moreno, V., Ramírez-Maestre, C., Serrano-Ibáñez, E.R., de la Vega, R., Ruiz-Párraga, G.T., Sainero-Tirado, G., Fernández Baena, M., Jensen, M., López-Martínez, A.E., 2024. Psychological profiles and prescription opioid misuse, craving, and withdrawal in people with chronic pain. *European Journal of Pain* n/a. <https://doi.org/10.1002/ejp.2233>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.058>
- Fox, J., Weisberg, S., 2019. *An R Companion to Applied Regression*.
- Garland, E.L., Trøstheim, M., Eikemo, M., Ernst, G., Leknes, S., 2020. Anhedonia in chronic pain and prescription opioid misuse. *Psychol. Med.* 50, 1977–1988. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002010>
- Gauld, C., Baillet, E., Micoulaud-Franchi, J.-A., Kervran, C., Serre, F., Auriacombe, M., 2023. The centrality of craving in network analysis of five substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence* 245, 109828. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109828>
- Hamaker, E.L., Muthén, B., 2020. The fixed versus random effects debate and how it relates to centering in multilevel modeling. *Psychol Methods* 25, 365–379. <https://doi.org/10.1037/met0000239>
- 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. *AJP* 170, 834–851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>

- Hasin, D.S., Shmulewitz, D., Stohl, M., Greenstein, E., Aharonovich, E., Petronis, K.R., Von Korff, M., Datta, S., Sonty, N., Ross, S., Inturrisi, C., Weinberger, M.L., Scodes, J., Wall, M.M., 2022. Diagnosing Prescription Opioid Use Disorder in Patients Using Prescribed Opioids for Chronic Pain. *AJP* 179, 715–725. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21070721>
- Kosten, T.R., Baxter, L.E., 2019. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *American Journal on Addictions* 28, 55–62. <https://doi.org/10.1111/ajad.12862>
- Licciardone, J.C., Rama, K., Nguyen, A., Prado, C.R., Stanteen, C., Aryal, S., 2024. Effectiveness of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Low Back Pain. *J Am Board Fam Med* 37, 59–72. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230140R1>
- López-Arteaga, T., Moreno-Rubio, C., Mohedano-Moriano, A., 2023. Risk factors for opioid addiction in chronic non-cancer pain. *Heliyon* 9, e19707. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19707>
- Lüdtke, D., 2018.ggeffects: Tidy Data Frames of Marginal Effects from Regression Models. *Journal of Open Source Software* 3, 772. <https://doi.org/10.21105/joss.00772>
- Manhapra, A., 2022. Complex Persistent Opioid Dependence—an Opioid-induced Chronic Pain Syndrome. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 23, 921–935. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00985-x>
- Martel, M.O., Dolman, A.J., Edwards, R.R., Jamison, R.N., Wasan, A.D., 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, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.09.014>
- Martel, M.O., Edwards, R.R., Jamison, R.N., 2020. The relative contribution of pain and psychological factors to opioid misuse: A 6-month observational study. *American Psychologist* 75, 772–783. <https://doi.org/10.1037/amp0000632>
- Martel, M.O., Shir, Y., Ware, M.A., 2018. Substance-related disorders: A review of prevalence and correlates among patients with chronic pain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Chronic Pain and Psychiatric Disorders* 87, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.032>

- Miller, E.A., DeVeaugh-Geiss, A.M., Chilcoat, H.D., 2024. Opioid use disorder (OUD) and treatment for opioid problems among OUD symptom subtypes in individuals misusing opioids. *Drug and Alcohol Dependence Reports* 10, 100220. <https://doi.org/10.1016/j.dadr.2024.100220>
- Mitchell, M.M., Schwartz, R.P., Choo, T.-H., Pavlicova, M., O’Grady, K.E., Gryczynski, J., Stitzer, M.L., Nunes, E.V., Rotrosen, J., 2021. An alternative analysis of illicit opioid use during treatment in a randomized trial of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone: A per-protocol and completers analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 219, 108422. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108422>
- Moyo, P., Vaillant, J., Girard, A., Gairola, R., Shireman, T.I., Trivedi, A.N., Merlin, J.S., Marshall, B.D.L., 2023. Prevalence of opioid and nonopioid pain management therapies among Medicare beneficiaries with musculoskeletal pain conditions from 2016 to 2019. *Drug and Alcohol Dependence* 248, 109930. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109930>
- Nielsen, S., Tse, W.C., Larance, B., 2022. Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, CD011117. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub3>
- Nury, E., Schmucker, C., Nagavci, B., Motschall, E., Nitschke, K., Schulte, E., Wegwarth, O., Meerpohl, J.J., 2022. Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses. *PAIN* 163, 610. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002423>
- Orhurhu, V., Olusunmade, M., Urits, I., Viswanath, O., Peck, J., Orhurhu, M.S., Adekoya, P., Hirji, S., Sampson, J., Simopoulos, T., Jatinder, G., 2019. Trends of Opioid Use Disorder Among Hospitalized Patients With Chronic Pain. *Pain Practice* 19, 656–663. <https://doi.org/10.1111/papr.12789>
- Posit Team, 2023. RStudio: Integrated Development Environment for R.
- 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, 216–221. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00062.x>

- R Core Team, 2024. R: A Language and Environment for Statistical Computing.
- Rodríguez-Espinoza, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J.F., Carballo, J.L., 2022. Differential Experience of Interdose Withdrawal During Long-Term Opioid Therapy and its Association With Patient and Treatment Characteristics: A Latent Class Analysis in Chronic Pain Population. *The Journal of Pain* 23, 1427–1436. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.03.236>
- Rogers, A.H., Garey, L., Allan, N.P., Zvolensky, M.J., 2021. Exploring transdiagnostic processes for chronic pain and opioid misuse among two studies of adults with chronic pain. *Behaviour Research and Therapy* 136, 103786. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103786>
- Ruppelt, F., Rohenkohl, A., Kraft, V., Schöttle, D., Schröter, R., Gaianigo, J., Werkle, N., Daubmann, A., Karow, A., Lambert, M., 2020. Course, remission and recovery in patients with severe psychotic disorders with or without comorbid substance use disorders: Long-term outcome in evidence-based integrated care (ACCESS II study). *Schizophrenia Research* 222, 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.058>
- Schielzeth, H., Dingemanse, N.J., Nakagawa, S., Westneat, D.F., Alagüe, H., Teplitsky, C., Réale, D., Dochtermann, N.A., Garamszegi, L.Z., Araya-Ajoy, Y.G., 2020. Robustness of linear mixed-effects models to violations of distributional assumptions. *Methods in Ecology and Evolution* 11, 1141–1152. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.13434>
- Shmulewitz, D., Stohl, M., Greenstein, E., Roncone, S., Walsh, C., Aharonovich, E., Wall, M.M., Hasin, D.S., 2023. Validity of the DSM-5 craving criterion for alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, heroin, and non-prescription use of prescription painkillers (opioids). *Psychological Medicine* 53, 1955–1969. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003652>
- Song, I.-A., Choi, H., Oh, T.K., 2022. Long-term opioid use and mortality in patients with chronic non-cancer pain: Ten-year follow-up study in South Korea from 2010 through 2019. *eClinicalMedicine* 51. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101558>

- Strigo, I.A., Murphy, E., Mitchell, J.M., Spadoni, A.D., 2022. Learning from addiction: Craving of prescription opioids in chronic pain sufferers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 142, 104904.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104904>
- Toor, T., Murphy, E., Simmons, A.N., Palyo, S., Librodo, S.C., Strigo, I.A., 2022. Craving of prescription opioids among veterans with chronic pain. *Pain* 163, 2021–2030. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002598>
- Tsui, J.I., Lira, M.C., Cheng, D.M., Winter, M.R., Alford, D.P., Liebschutz, J.M., Edwards, R.R., Samet, J.H., 2016. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug and Alcohol Dependence* 166, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.06.024>
- van Rijswijk, S.M., van Beek, M.H.C.T., Schoof, G.M., Schene, A.H., Steegers, M., Schellekens, A.F., 2019. Iatrogenic opioid use disorder, chronic pain and psychiatric comorbidity: A systematic review. *General Hospital Psychiatry* 59, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.04.008>
- Venables, W.N., Ripley, B.D., 2022. *Modern Applied Statistics with S*.
- 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, 569–576.
<https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.fl>
- Ware, O.D., Ellis, J.D., Dunn, K.E., Hobelmann, J.G., Finan, P., Huhn, A.S., 2022. The association of chronic pain and opioid withdrawal in men and women with opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence* 240, 109631.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109631>
- Weiss, R.D., Potter, J.S., Griffin, M.L., McHugh, R.K., Haller, D., Jacobs, P., Gardin, J., Fischer, D., 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, 140–145.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.03.004>
- Wickham, H., 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*.

Supplementary material

Table S1

Sample characteristics on opioid, pain, and psychological variables during the 12-month period (N=62).

Variables	Initial assessment	6-month follow-up	12-month follow-up
Prescription Opioid-Use Disorder, % (<i>n</i>)			
No	64.5 (40)	51.6 (32)	51.6 (32)
Mild	19.4 (12)	17.7 (11)	17.7 (11)
Moderate-severe	16.1 (10)	30.6 (19)	30.6 (19)
Tolerance, % (<i>n</i>)	41.9 (26)	53.2 (33)	56.5 (35)
Withdrawal symptoms, mean (SD)	17.06 (24.54)	22.69 (28.15)	20.42 (27.64)
Craving, mean (SD)	65.00 (85.48)	78.71 (88.16)	72.10 (95.83)
MME/day, mean (SD)	62.96 (53.70)	63.47 (50.59)	66.84 (47.73)
Months on opioid treatment, mean (SD)	47.81 (51.74)	53.94 (51.90)	59.73 (51.71)
Opioid active ingredient, % (<i>n</i>)			
Tapentadol	37.1 (23)	37.1 (23)	37.1 (23)
Tramadol	22.6 (14)	16.1 (10)	14.5 (9)
Oxycodone	11.3 (7)	14.5 (9)	12.9 (8)
Other (fentanyl/morphine/etc.)	11.3 (7)	19.4 (12)	19.4 (12)
Combination	17.7 (11)	12.9 (8)	16.1 (10)
Extended-release opioids, % (<i>n</i>)	82.3 (51)	85.5 (53)	85.5 (53)
Primary pain location, % (<i>n</i>)			
Back	61.3 (38)	-	-
Neck/shoulders	12.9 (8)	-	-
Legs	11.3 (7)	-	-
Other (hip/arms/etc.)	14.5 (9)	-	-
Years with chronic pain, mean (SD)	8.87 (7.64)	-	-
Pain intensity, mean (SD)	5.20 (2.06)	5.10 (1.70)	5.13 (1.95)
Pain interference, mean (SD)	5.75 (2.74)	5.35 (2.66)	5.62 (2.67)
Anxiety symptoms, mean (SD)	8.64 (5.42)	8.56 (5.12)	8.62 (5.22)
Depressive symptoms, mean (SD)	8.53 (5.51)	7.68 (5.35)	8.16 (5.56)

Notes.

^a SD=Standard Deviation, MME=Morphine Milligram Equivalent.

^b Total score range of scales: withdrawal symptoms=0–144, craving=0–300, pain intensity=0–10, pain interference=0–10, anxiety symptoms=0–21, depressive symptoms=0–21.

Table S2

Sensitivity analyses comparing models with and without the craving criterion for the prediction of Prescription Opioid-Use Disorder severity (N=62, observations=186).

Models ^d	Prescription Opioid-Use Disorder [†]					
	Diagnostic criteria with craving (9 criteria)			Diagnostic criteria without craving (8 criteria)		
	β	<i>p</i>	OR [95% CI]	β	<i>p</i>	OR [95% CI]
Unadjusted models						
Tolerance Model	0.311	.435	1.37 [0.62, 3.00]	0.032	.934	1.03 [0.49, 2.19]
Withdrawal symptoms Model	0.062	<.001	1.06 [1.05, 1.08]	0.053	<.001	1.05 [1.04, 1.08]
Craving Model	0.009	<.001	1.01 [1.00, 1.01]	0.005	.037	1.01 [1.00, 1.01]
Adjusted models ^e						
Tolerance Model	0.851	.001	2.34 [1.40, 3.92]	0.594	.019	1.81 [1.11, 2.97]
Withdrawal symptoms Model	0.046	<.001	1.05 [1.04, 1.06]	0.041	<.001	1.04 [1.03, 1.05]
Craving Model	0.010	<.001	1.01 [1.01, 1.01]	0.007	<.001	1.01 [1.00, 1.01]
Diagnostic Criteria Model						
Tolerance	0.465	.069	1.59 [0.96, 2.63]	0.299	.227	1.35 [0.83, 2.19]
Withdrawal symptoms	0.037	<.001	1.04 [1.02, 1.05]	0.036	<.001	1.04 [1.02, 1.05]
Craving	0.005	.007	1.01 [1.00, 1.01]	0.002	.167	1.00 [0.99, 1.01]

Notes.

^a OR=Odds Ratio.

^b Bold type indicates results significant at $p<0.05$.

^c Continuous predictors: withdrawal symptoms (range: 0–144) and craving (range: 0–300). Categorical predictor: tolerance.

^d All models included time (Wave 2 vs. 1 and Wave 3 vs. 1). The unadjusted independent models also included the interaction of time with each predictor.

^e Models adjusted for the time-invariant covariates of sex and age, and the time-varying covariates of MME/day, months on opioid treatment, pain intensity, pain interference, anxiety symptoms, and depressive symptoms.

[†] Outcome variable in continuous scoring (range with craving: 0–9; range without craving: 0–8).

Estudio 5

Transdiagnostic factors predicting Prescription Opioid-Use Disorder severity: a 12-month prospective study in patients on long-term opioid therapy for chronic pain

Factores transdiagnósticos que predicen la gravedad del Trastorno por Consumo de Opioides Prescritos: un estudio prospectivo de 12 meses en pacientes en tratamiento a largo plazo con opioides para el dolor crónico

Drug and Alcohol Dependence

Elsevier



Referencia:

Rodríguez-Espinosa, S., Coloma-Carmona, A., Pérez-Carbonell, A., Román-Quiles, J. F., & Carballo, J. L. Transdiagnostic factors predicting Prescription Opioid-Use Disorder severity: a 12-month prospective study in patients on long-term opioid therapy for chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*. Aceptado para publicación el 12 de noviembre de 2024.

Transdiagnostic factors predicting Prescription Opioid-Use Disorder severity: a 12-month prospective study in patients on long-term opioid therapy for chronic pain

Sara Rodríguez-Espinosa, Ainhoa Coloma-Carmona, Ana Pérez-Carbonell, José Francisco Román-Quiles, José Luis Carballo

Abstract

Background: Research has suggested that transdiagnostic factors related to reward, cognitive, and regulatory processes are involved in addictive behaviors and the experience of pain. However, studies of Prescription Opioid-Use Disorder (POUD) in a chronic pain population are scarce. This study aimed to analyze the predictive power of anticipatory pleasure experience, obsessive-compulsive behavior, cognitive control, emotion dysregulation, and sleep on POUD severity in chronic pain patients on long-term opioid therapy. **Methods:** A three-wave prospective study was conducted in a sample of 67 patients. Individual interviews were held to collect self-reported data on transdiagnostic factors, POUD, and sociodemographic and clinical variables. Statistical analysis included repeated measures multinomial mixed models, unadjusted and covariate-adjusted. **Results:** Rates of moderate-severe POUD significantly increased at 6- and 12-month follow-ups compared to initial assessment. The inability to experience anticipatory pleasure (OR[95%CI]=0.93[0.89–0.98]), emotion dysregulation (OR=1.06[1.03–1.10]), and poorer sleep quality (OR=1.25[1.07–1.45]) predicted moderate-severe POUD even in the adjusted models ($p<0.05$). In contrast, obsessive-compulsive behavior (OR=1.02[0.99–1.06]) was no longer significant after adjustment for covariates ($p>0.05$). In addition, cognitive control was the only factor that predicted both mild (OR=0.96[0.93–0.99]) and moderate-severe (OR=0.94[0.90–0.98]) disorder ($p<0.05$). Furthermore, when all transdiagnostic factors were included in a single model, cognitive control and anticipatory pleasure experience emerged as the strongest predictors of POUD severity, respectively ($p<0.05$). **Conclusions:** The identification of key transdiagnostic factors related to POUD severity allows for a more specific profiling of patients at increased risk, potentially leading to improved treatment targets for chronic pain population on opioid therapy.

Keywords: Opioid-Use Disorder; chronic pain; cognitive control; reward processing; emotion dysregulation; sleep.

1. Introduction

Opioids are commonly prescribed for the treatment of chronic non-oncologic pain [1–4]. While opioid therapy has demonstrated small to moderate improvements in pain and related disability in the short to medium term, it is also associated with a significant risk of adverse events [5–8]. In addition, evidence on the long-term effects of opioid treatment is limited, and existing studies suggest that analgesic efficacy and effectiveness are not superior to non-opioid medications [6–11]. Long-term opioid use is also related to several negative outcomes, most notably Opioid-Use Disorder (OUD) [8,11,12], which has a prevalence of 4.1–63.3% in patients with chronic pain [2,13–17].

Previous studies have examined risk factors for OUD in chronic pain patients on long-term opioid therapy, pointing to factors such as certain demographic and opioid therapy characteristics, pain severity and impact, or psychological comorbidities [8,13,14,16,18–20]. However, research on transdiagnostic mechanisms associated with an increased vulnerability to OUD in this population is scarce. A transdiagnostic approach helps to identify common mechanisms underlying clinical symptoms across disorders that also increase susceptibility to comorbidities [21,22]. In chronic pain patients, transdiagnostic mechanisms may exacerbate pain and related disability, substance use, and psychological disorders, complicating treatment and worsening outcomes [21,23]. Moreover, the high comorbidity between OUD and chronic pain with other psychological disorders also suggests that shared transdiagnostic mechanisms may be involved [13,20,24–26]. Therefore, studying and better understanding these mechanisms may help to identify high-risk profiles and improve treatment effectiveness, as transdiagnostic interventions appear to generalize treatment effects across different comorbid conditions [21,23,27]. In this regard, although opioid agonist therapy is recommended as the first-line treatment for OUD, its use in patients with co-occurring chronic pain has been more limited [28–30]. Nevertheless, research indicates that opioid agonist therapy can effectively reduce both pain intensity and extra-medical opioid use in these patients [28]. In addition, the incorporation of psychological interventions, particularly those with specific treatment components such as attention, cognitive reappraisal, or affective processing, may improve these outcomes [31–33]. This also underscores the importance of identifying the mechanisms underlying OUD in order to develop more targeted treatments for the chronic pain population.

The National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC) framework [34] outlines distinct domains of neurobehavioral functioning that address the dysfunction of internal transdiagnostic mechanisms [22,35,36]. In particular, research on addictive disorders has highlighted key domains related to reward, cognitive processing, and regulatory mechanisms [37,38], which in turn may be associated with the experience of pain [39]. One significant RDoC domain related to addiction is Positive Valence Systems, which encompass the processes of responsiveness, learning, and valuation of reward [38]. Reward processing deficits, particularly anticipatory processing [38,40,41], such as anhedonia—the inability to experience pleasure from natural reinforcers—have been linked to chronic opioid use, increased craving, and OUD [42–44]. Although evidence is still limited, higher levels of anhedonia have been found in opioid-dependent samples [45–47] and in chronic pain patients who engage in extra-medical opioid use compared with those who use opioids as prescribed [48,49]. Furthermore, it has been suggested that anhedonia may contribute to compulsive drug seeking and use, through negative reinforcement [42]. In this sense, opioid-dependent individuals with more obsessive thoughts and compulsive behaviors have shown higher levels of craving for both prescription opioid use and relief from negative states, including pain [50]. This is consistent with studies associating compulsivity and obsessive-compulsive disorder with substance use and OUD [51–53].

Another core domain associated with both addictive behaviors and chronic pain is Cognitive Systems [38,54,55]. Previous studies have reported cognitive control dysfunction in terms of impaired attentional control, cognitive activation, cognitive flexibility, inhibitory control, working memory, decision making, and increased cognitive impulsivity in individuals diagnosed with OUD compared to healthy controls [55–61]. In addition, it has been suggested that cognitive deficits, similar to reward processing deficits, may lead to an increased attentional bias toward opioid-related stimuli and impaired response inhibition, driving craving and compulsive opioid seeking and use [55,61]. However, cognitive control dysfunction in the chronic pain population on opioid therapy has been largely unexplored, particularly in OUD patients, and results to date have been mixed and inconclusive [55,62].

Emotion regulation, belonging to the RDoC domain of Arousal-Regulatory Systems, is another transdiagnostic mechanism that seems to be dysregulated in addictive behaviors. It has been postulated that greater difficulties in emotion regulation would be

related to substance use as a coping mechanism for aversive emotional states and to a reduced ability to control behavior in emotionally salient contexts [63,64]. Research in the chronic pain population has highlighted the association between emotion dysregulation and extra-medical opioid use, along with heightened perceived pain intensity and pain-related disability [21,21,24,65–71]. On the other hand, emotion dysregulation and cognitive and reward processing dysfunction have also been linked to sleep deficiency, another central mechanism within the Arousal-Regulatory Systems implicated in both OUD and chronic pain [57,72–75]. Although it has been hypothesized that the relationship may be bidirectional [72,74], sleep may also be a vulnerability factor for OUD, with sleep deficiency in adolescence predicting extra-medical opioid use in adulthood [76]. Moreover, studies in chronic pain patients on opioid therapy are limited, but they suggest an association between sleep disturbances and extra-medical opioid use [77] and OUD severity [78].

The above findings highlight the importance of further investigation of transdiagnostic factors related to OUD in the chronic pain population, especially from longitudinal designs. Therefore, the aim of this 12-month prospective study is to analyze the predictive power of anticipatory pleasure experience, obsessive-compulsive behavior, cognitive control, emotion dysregulation, and sleep quality on the severity of POUD in chronic pain patients on long-term opioid therapy. Based on the existing literature, it is hypothesized that lower ability to experience anticipatory pleasure, greater obsessive-compulsive behavior, poorer cognitive control, greater emotion dysregulation, and poorer sleep quality will predict greater severity of POUD.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 125 patients with chronic non-oncologic pain (≥ 6 months) from the Pain Unit of the University General Hospital of Elche (Spain) initially participated in this prospective study. Given the study objective, patients older than 18 years of age who were on long-term opioid therapy (≥ 90 days) at initial assessment and throughout the follow-up period were included (Figure 1). Exclusion criteria comprised diagnosis of severe psychiatric disorders (e.g., personality disorders, schizophrenia) or neurodegenerative

diseases (e.g., Parkinson's or Alzheimer's disease), or inability to provide self-reported data.

The final sample of 67 patients included 64.2% women ($n = 43$) and the mean age was 57.34 (SD = 10.87) years. On average, these patients had experienced chronic pain for 9.21 (SD = 7.85) years, with the primary pain location being the back (62.7%, $n = 42$), followed by the neck and shoulders (13.4%, $n = 9$), and legs (10.4%, $n = 7$). Regarding opioid therapy, at initial assessment, the mean duration of treatment was 48.91 (SD = 51.14) months, and the most prescribed active ingredients were Tapentadol (37.3%, $n = 25$), Tramadol (24.4%, $n = 15$) and Oxycodone (13.4%, $n = 9$), mainly in extended-release formulations (82.1%, $n = 55$). In addition, no significant differences were found in any of the transdiagnostic factors, opioid therapy, or pain variables ($p > 0.05$) among the final sample and the patients excluded at initial assessment and follow-ups (Table 1).

Table 1

Differences among included and excluded participants in transdiagnostic factors and sociodemographic and clinical characteristics at initial assessment (N = 125).

Variables	Participants included ($n = 67$)	Participants excluded at initial assessment ($n = 38$) ^a	Participants excluded at follow-ups ($n = 20$)	Statistic (p)
Age, mean (SD)	57.34 (11.15)	53.45 (11.35)	54.00 (11.26)	$F = 1.75$ (.177)
Sex – Female, % (n)	64.2 (43)	71.1 (27)	65.0 (13)	$\chi^2 = 0.53$ (.766)
Marital status, % (n)				
Married	61.2 (41)	73.7 (28)	65.0 (13)	$\chi^2 = 1.68$ (.432)
Single/divorced/widowed	38.8 (26)	26.3 (10)	35.0 (7)	
Education level, % (n)				
Unschool/elementary	34.3 (23)	31.6 (12)	40.0 (8)	$\chi^2 = 0.41$ (.814)
Secondary/higher	65.7 (44)	68.4 (26)	60.0 (12)	
Employment status, % (n)				
Active	10.4 (7)	44.7 (17)	40.0 (8)	$\chi^2 = 20.22$ (.003)
Unemployed	16.4 (11)	13.2 (5)	0 (0)	
Retirement	26.9 (18)	15.8 (6)	25.0 (5)	
Sick leave	46.3 (31) ¹	26.3 (10) ²	35.0 (7) ^{1,2}	
Primary pain location, % (n)				
Back	62.7 (42)	34.2 (13)	50.0 (10)	$\chi^2 = 9.90$ (.129)
Neck/shoulders	13.4 (9)	15.8 (6)	10.0 (2)	
Legs	10.4 (7)	26.3 (10)	15.0 (3)	
Other (hip/arms/etc.)	13.4 (9)	23.7 (9)	25.0 (5)	
Years with chronic pain, mean (SD)	9.21 (7.85)	7.29 (6.79)	9.05 (10.16)	$F = 0.74$ (.478)

Pain intensity, mean (SD)	5.23 (2.03)	5.14 (1.82)	4.94 (2.08)	$F = 0.19 (.825)$
Pain interference, mean (SD)	5.68 (2.84)	5.61 (2.45)	5.47 (2.57)	$F = 0.05 (.956)$
MME/day, mean (SD)	58.16 (52.76)	-	51.16 (56.00)	$t = -0.47 (.639)$
Months on opioid treatment, mean (SD)	48.91 (51.14)	-	59.95 (101.25)	$t = 0.66 (.512)$
Opioid active ingredient, % (<i>n</i>)				
Tapentadol	37.3 (25)	-	25.0 (5)	
Tramadol	22.4 (15)	-	45.0 (9)	
Oxycodone	13.4 (9)	-	25.0 (5)	$\chi^2 = 8.36 (.079)$
Other (fentanyl/morphine/etc.)	10.4 (7)	-	0 (0)	
Combination	16.4 (11)	-	5.0 (1)	
Extended-release opioids, % (<i>n</i>)	82.1 (55)	-	70.0 (14)	$\chi^2 = 1.37 (.241)$
Prescription Opioid-Use Disorder, % (<i>n</i>)				
No	62.7 (42)	-	65.0 (13)	
Mild	19.4 (13)	-	30.0 (6)	$\chi^2 = 2.52 (.283)$
Moderate-severe	17.9 (12)	-	5.0 (1)	
Anticipatory pleasure experience, mean (SD)	32.09 (9.61)	36.79 (11.53)	36.10 (10.26)	$F = 2.93 (.057)$
Obsessive-compulsive behavior, mean (SD)	15.66 (13.92)	17.55 (14.00)	14.50 (9.74)	$F = 0.40 (.669)$
Cognitive control, mean (SD)	90.64 (17.97)	92.47 (16.40)	96.35 (14.62)	$F = 0.88 (.418)$
Emotion dysregulation, mean (SD)	42.33 (16.35)	38.92 (14.57)	36.20 (12.47)	$F = 1.47 (.235)$
Sleep quality, mean (SD)	9.48 (3.74)	9.08 (3.76)	9.75 (3.67)	$F = 0.24 (.785)$

Notes.

^a Participants excluded at the initial assessment for not being on opioid therapy. This group was not included in the comparative analyses of Prescription Opioid-Use Disorder, MME/day, or months on opioid therapy.

^b SD = Standard Deviation, MME = Morphine Milligram Equivalent.

^c Bold type indicates results significant at $p < 0.05$.

^d Total score range of scales: anticipatory pleasure experience = 10–60, obsessive-compulsive behavior = 0–72, cognitive control = 19–133, emotion dysregulation = 18–90, sleep quality = 0–15, pain intensity = 0–10, pain interference = 0–10.

^{1,2} Significant differences among included and excluded participant groups.

2.2. Measures

2.2.1. Sociodemographic and clinical measures

Sociodemographic and clinical variables. Information on age, sex, marital status, education level, employment status, primary pain location, years with chronic pain, and type, dosage, and months on long-term prescription opioid therapy was gathered through an ad hoc instrument. Daily opioid dosage was determined using the Morphine Milligram Equivalent (MME) calculation [79].

Pain-related variables. Pain intensity and interference levels over the past 24h were assessed with the Brief Pain Inventory (BPI) [80]. This instrument includes Visual Analogue Scale items ranging from 0 (no pain/no interference) to 10 (worst pain imaginable/completely interferes). Scores were calculated as the mean of the sum of the 4 pain intensity items (maximum, minimum, average, and current pain) and the 7 pain

interference items (interference with general activity, work, walking, sleep, mood, enjoyment, and personal relationships), with a total range of 0 to 10 for each variable. The internal consistency of both subscales in the Spanish validation of the BPI was good (intensity: $\alpha = 0.87$; interference: $\alpha = 0.89$) and ranged from good to excellent at each measurement point in this study sample (intensity: $\alpha = 0.86$ – 0.90 ; interference: $\alpha = 0.88$ – 0.90).

Prescription Opioid-Use Disorder. Diagnostic assessments involved a checklist of the 9 DSM-5-TR diagnostic criteria for POUD (yes/no items) [81]. In accordance with current DSM guidelines, tolerance and withdrawal symptoms criteria were excluded as opioid therapy for chronic pain management was under regular medical supervision. The initial assessments covered the criteria for the past 12 months, whereas the follow-ups at 6 and 12 months evaluated the criteria for the preceding 6 months to avoid overlap. POUD was classified according to severity: *no POUD* (0–1 criteria), *mild POUD* (2–3 criteria), and *moderate-severe POUD* (4–9 criteria).

2.2.2. Measures of transdiagnostic factors

Anticipatory pleasure experience. The anticipatory pleasure subscale of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS-ANT) [82] was used to assess the ability to anticipate and derive pleasure from future events or experiences. This subscale consists of 10 items rated on a 6-point Likert-type scale (1 = very wrong for me, 6 = very right for me) that capture looking forward to exciting events, anticipating favorite foods, and eagerly awaiting pleasurable activities. The total score ranges from 10 to 60, with higher scores indicating a greater ability to experience pleasure in anticipation of a positive or pleasurable stimulus. The internal consistency of the anticipatory pleasure subscale of the TEPS was acceptable in the original study ($\alpha = 0.74$) and ranged from acceptable to good at each measurement point in this study sample ($\alpha = 0.76$ – 0.81).

Obsessive-compulsive behavior. The revised Obsessive-Compulsive Inventory (OCI-R) [83] consists of 18 items rated on a 5-point Likert-type scale (0 = not at all, 4 = very much) that assess the frequency of obsessions and a variety of compulsions (washing, checking, ordering, hoarding, and neutralizing) related to everyday experiences in the past month. The total score ranges from 0 to 72, with higher scores indicating greater levels of obsessive-compulsive behavior. The internal consistency of the OCI-R

was high in the validation study of the short version ($\alpha = 0.90$) and good to excellent in this study sample at each measurement point ($\alpha = 0.89$ – 0.91).

Cognitive control. The effortful control subscale of the Adult Temperament Questionnaire (ATQ-EC) [84] was used to assess cognitive control through the subconstructs of activation control, attentional control, and inhibitory control. This subscale consists of 19 items rated on a 7-point Likert-type scale (1 = strongly disagree, 7 = strongly agree) that reflect the ability to perform an action despite a strong tendency to avoid it, the ability to focus attention and to shift attention away from punishment and reward when desired, and the ability to inhibit inappropriate behavior. The total score ranges from 19 to 133, with higher scores indicating greater cognitive control. The internal consistency of the effortful control subscale of the ATQ was good at every measurement point in this study sample ($\alpha = 0.81$ – 0.88).

Emotion dysregulation. The short form of the Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS-18) [85] consists of 18 items rated on a 5-point Likert-type scale (1 = almost never, 5 = almost always) that assess lack of awareness, clarity, and acceptance of emotions, difficulties in implementing effective emotion regulation strategies, and inability to pursue goals or control impulses during negative emotions. The total score ranges from 18 to 90, with higher scores indicating greater emotion dysregulation. The internal consistency of the DERS-18 was excellent both in the validation study of the short version ($\alpha = 0.91$) and in this study sample at each measurement point ($\alpha = 0.90$ – 0.92).

Sleep quality. The brief version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (B-PSQI) [86] was used to assess the sleep quality over the past month. The B-PSQI consists of 6 items that evaluate the dimensions of sleep latency, duration, efficiency, and disturbances, as well as subjective sleep quality. Each dimension is rated on a Likert-type scale from 0 to 3, resulting in a total score from 0 to 15. Higher scores indicate poorer sleep quality. The internal consistency of the B-PSQI was good both in the validation study of the short version ($\alpha = 0.79$) and at each measurement point in this study sample ($\alpha = 0.73$ – 0.79).

2.3. Procedure

Patients attending the Pain Unit for outpatient treatment who met the inclusion criteria were invited to participate in the study during consultation hours through convenience sampling. Prior to participation, patients received comprehensive

information about the objective and procedures of the study and provided informed consent. Psychologists conducted 90-minute individual interviews to gather data from December 2021 to April 2024. In addition to the initial assessments, follow-ups were conducted at 6 and 12 months. Three patients were contacted by telephone for their follow-ups (6-month follow-up: $n = 1$, 12-month follow-up: $n = 3$), as they were unable to attend in person due to scheduling conflicts. Participation was voluntary and did not involve any form of compensation. The study received approval from both the Drug Research Ethics Committee of the University General Hospital of Elche (PI 101/2021) and the Responsible Research Committee of the Miguel Hernández University of Elche (ADH.DES.JCC.SRE.23), Spain.

2.4. Statistical analysis

The data were analyzed with R software (v.4.3.3; [87] and RStudio [88] using the following packages: *nnet* [89], *broom.mixed* [90], and *car* [91]. The confidence level for all analyses was 95%.

Descriptive statistics were used to summarize the characteristics of the sample ($N = 67$) across each measurement time point, resulting in a total of 201 observations. Differences at the initial assessment between the final sample and the excluded participants were examined through chi-squared, ANOVA and Student's t-tests. Log-linear mixed models were run to analyze the predictive power of the transdiagnostic factors on POUD severity over the 12-month period. Mixed models incorporate both fixed effects, which remain consistent across all observations, and random effects, which vary for each observation. Specifically, the study models included random intercepts to account for individual differences in POUD severity at the initial assessment. In addition, these models were multinomial, due to the categorical nature of the outcome variable (POUD classified as *no*, *mild*, and *moderate-severe*), and repeated measures, as they incorporated measurements at the three time points (Time 1: initial assessment; Time 2: 6-month follow-up; Time 3: 12-month follow-up) and possible changes in both predictors and outcome.

Independent and unadjusted models were conducted separately for each transdiagnostic factor, controlling for study time and including interaction terms between time and each predictor (e.g., Time 3 $\times$ cognitive control). Adjusted models were also run with covariates that have been identified as risk factors for POUD in patients with chronic

pain [8,13,14]. In addition, an adjusted model was run with all the transdiagnostic factors together to examine which had a greater impact on predicting POUD severity. The adjusted models comprised the time-fixed covariates of sex and age and the time-varying covariates of MME/day, months on opioid treatment, pain intensity, and pain interference. These covariates were selected based on previous cross-sectional and longitudinal studies in chronic pain populations showing significant associations with POUD and its development, both after an initial opioid prescription and with long-term use [13,14,16,18,19]. These models also included time, but not the interaction terms of time with each predictor, as they were not significant in the unadjusted models [92–95]. Regression coefficients, *p*-values, and Odds Ratio (OR) with confidence intervals were obtained for each model after grand mean centering of the continuous predictors [96]. Standardized Odds Ratio (OR_{std}) were also calculated to compare the predictive strength of the transdiagnostic factors on POUD severity, regardless of differences in measurement scales.

Model assumptions were tested for outliers, influential points, multicollinearity (Pearson's and biserial-point correlations), normality (Q-Q Plots and Shapiro-Wilk test) and independence (Autocorrelation Function and Durbin-Watson test) of residuals, and homogeneity of variances of residuals (Levene test). The assumptions were generally met, despite the normality of the residuals for all models and the homogeneity of variances of the residuals for the unadjusted models, except for the model with the sleep quality predictor. However, even when assumptions are not met, mixed models have proven to be robust [97]. Moreover, model fit was determined by the log-likelihood test, with better fit at higher values, and by the Akaike (AIC) and Bayesian Information Criteria (BIC), with better fit at lower values.

3. Results

Patients scores on transdiagnostic factors and opioid- and pain-related variables over the 12-month period are displayed in Table 2. When initially assessed, 62.7% (*n* = 42) of patients did not meet the criteria for POUD, while 19.4% (*n* = 13) had mild symptoms and 17.9% (*n* = 12) had moderate to severe ones. At 6-month follow-up, the proportion of patients without POUD dropped to 50.7% (*n* = 34) and those with mild POUD decreased slightly to 17.9% (*n* = 12). In contrast, the proportion of patients with

moderate-severe POUD almost doubled to 31.3% ($n = 21$). Furthermore, these rates remained virtually constant at 12 months.

Table 2

Sample characteristics on transdiagnostic factors and opioid- and pain-related variables over the 12-month period ($N = 67$).

Variables	Initial assessment	6-month follow-up	12-month follow-up
Prescription Opioid-Use Disorder, % (n)			
No	62.7 (42)	50.7 (34)	52.2 (35)
Mild	19.4 (13)	17.9 (12)	17.9 (12)
Moderate-severe	17.9 (12)	31.3 (21)	29.9 (20)
Anticipatory pleasure experience, mean (SD)	32.09 (9.61)	33.03 (10.01)	32.82 (9.65)
Obsessive-compulsive behavior, mean (SD)	15.66 (13.92)	16.75 (13.25)	16.43 (14.01)
Cognitive control, mean (SD)	90.64 (17.97)	91.76 (19.51)	90.09 (20.29)
Emotion dysregulation, mean (SD)	42.33 (16.35)	40.55 (25.49)	40.85 (15.64)
Sleep quality, mean (SD)	9.48 (3.74)	9.40 (3.87)	9.12 (4.01)
MME/day, mean (SD)	58.16 (52.76)	60.11 (49.98)	62.07 (47.16)
Months on opioid treatment, mean (SD)	48.91 (51.14)	55.04 (51.08)	60.87 (51.11)
Pain intensity, mean (SD)	5.23 (2.03)	5.21 (1.70)	5.15 (1.98)
Pain interference, mean (SD)	5.68 (2.84)	5.37 (2.62)	5.59 (2.68)

Notes.

^a SD = Standard Deviation, MME = Morphine Milligram Equivalent.

^b Total score range of scales: anticipatory pleasure experience = 10–60, obsessive-compulsive behavior = 0–72, cognitive control = 19–133, emotion dysregulation = 18–90, sleep quality = 0–15, pain intensity = 0–10, pain interference = 0–10.

Table 3 and Table 4 show, respectively, the results of the unadjusted and covariate-adjusted models of the Positive Valence, Cognitive, and Arousal-Regulatory Systems for predicting POUD severity. In terms of model fit, the adjusted models for each transdiagnostic factor yielded a significant better fit compared to the unadjusted ones ($p < 0.001$). Moreover, the adjusted model that included all transdiagnostic factors together fitted significantly better than did the independent adjusted models ($p < 0.01$), except for cognitive control ($p = 0.089$).

3.1. Independent mixed models of transdiagnostic factors

Regarding the unadjusted models of Positive Valence Systems (Table 3), a greater ability to experience anticipatory pleasure ($OR_{std} = 0.48$) was associated with lower odds

of moderate-severe POUD compared to not meeting criteria for the disorder, whereas more severe obsessive-compulsive behavior ($OR_{std} = 2.63$) was associated with higher ones ($p < 0.05$). Similarly, in the Cognitive Systems, the odds of meeting criteria for moderate-severe POUD reduced by a standardized factor of 0.22 among patients with greater cognitive control ($p < 0.001$). Moreover, cognitive control stood out as the only transdiagnostic factor predictive of mild disorder ($OR_{std} = 0.40$; $p < 0.05$). For Arousal-Regulatory Systems, greater emotion dysregulation and poorer sleep quality also predicted moderate-severe POUD with standardized factors of 3.07 and 3.79, respectively, compared to not meeting POUD criteria ($p < 0.01$). However, compared to mild POUD, none of the transdiagnostic factors significantly predicted moderate-severe disorder ($p > 0.05$). Furthermore, neither time nor its interaction with each transdiagnostic factor predicted mild or moderate-severe POUD ($p > 0.05$).

Table 3

Unadjusted Mixed Models for predicting severity of Prescription Opioid-Use Disorder based on Positive Valence, Cognitive, and Arousal-Regulatory Systems (N = 67).

	Mild POUD vs. No POUD [†]		Moderate-severe POUD vs. No POUD [†]		Moderate-severe POUD vs. Mild POUD [†]		
Unadjusted models	β (<i>p</i>)	OR [95% CI]	β (<i>p</i>)	OR [95% CI]	β (<i>p</i>)	OR [95% CI]	Model fit
Model 1: Anticipatory pleasure experience							
TEPS-ANT	-0.04 (.275)	0.96 [0.90, 1.03]	-0.08 (.038)	0.93 [0.86, 0.99]	-0.03 (.375)	0.96 [0.89, 1.05]	df = 12 LLT = -181.54 AIC = 391.08 BIC = 437.33
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.07 (.891)	1.07 [0.41, 2.79]	0.81 (.091)	2.24 [0.88, 5.72]	0.74 (.213)	2.10 [0.65, 6.75]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.15 (.760)	1.16 [0.45, 2.97]	0.67 (.177)	1.95 [0.74, 5.14]	0.52 (.385)	1.68 [0.52, 5.45]	
Time 2 × TEPS-ANT	0.06 (.237)	1.06 [0.96, 1.17]	-0.01 (.844)	0.99 [0.90, 1.09]	-0.07 (.246)	0.93 [0.83, 1.05]	
Time 3 × TEPS-ANT	0.03 (.622)	1.03 [0.92, 1.14]	-0.05 (.327)	0.95 [0.86, 1.05]	-0.08 (.215)	0.93 [0.82, 1.05]	
Model 2: Obsessive-compulsive behavior							
OCI-R	0.01 (.600)	1.01 [0.96, 1.07]	0.07 (.004)	1.07 [1.02, 1.13]	0.06 (.055)	1.06 [0.99, 1.12]	df = 12 LLT = -183.59 AIC = 395.18 BIC = 441.43
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.09 (.846)	1.10 [0.43, 2.77]	0.88 (.070)	2.40 [0.93, 6.21]	0.79 (.181)	2.19 [0.69, 6.93]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.08 (.858)	1.09 [0.43, 2.77]	0.78 (.112)	2.19 [0.83, 5.75]	0.70 (.240)	2.01 [0.63, 6.44]	
Time 2 × OCI-R	-0.01 (.715)	0.99 [0.91, 1.07]	-0.02 (.588)	0.98 [0.92, 1.05]	-0.01 (.938)	0.99 [0.92, 1.08]	
Time 3 × OCI-R	-0.01 (.844)	0.99 [0.92, 1.07]	-0.01 (.905)	0.99 [0.93, 1.07]	0.01 (.928)	1.00 [0.92, 1.09]	

Model 3: Cognitive control						
ATQ-EC	-0.05 (.020)	0.95 [0.92, 0.99]	-0.08 (<.001)	0.92 [0.88, 0.97]	-0.03 (.198)	0.97 [0.93, 1.02]
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.33 (.511)	1.39 [0.52, 3.73]	0.97 (.085)	2.63 [0.88, 7.93]	0.64 (.325)	1.89 [0.53, 6.75]
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.13 (.787)	1.14 [0.44, 2.99]	0.64 (.258)	1.90 [0.62, 5.80]	0.51 (.442)	1.67 [0.45, 6.12]
Time 2 × ATQ-EC	0.02 (.545)	1.02 [0.96, 1.08]	-0.02 (.585)	0.98 [0.92, 1.05]	-0.04 (.289)	0.96 [0.90, 1.03]
Time 3 × ATQ-EC	0.04 (.155)	1.04 [0.98, 1.10]	0.01 (.941)	1.00 [0.94, 1.06]	-0.04 (.250)	0.96 [0.90, 1.03]
df = 12 LLT = -164.08 AIC = 356.16 BIC = 402.40						
Model 4: Emotion dysregulation						
DERS-18	0.02 (.359)	1.02 [0.98, 1.06]	0.07 (.002)	1.07 [1.03, 1.12]	0.05 (.052)	1.05 [1.00, 1.11]
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.13 (.799)	1.14 [0.42, 3.05]	1.01 (.067)	2.74 [0.93, 8.09]	0.88 (.178)	2.41 [0.67, 8.71]
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.06 (.911)	1.06 [0.39, 2.88]	0.81 (.152)	2.25 [0.74, 6.84]	0.76 (.263)	2.13 [0.57, 7.98]
Time 2 × DERS-18	-0.02 (.639)	0.98 [0.91, 1.06]	0.03 (.449)	1.03 [0.96, 1.10]	0.04 (.303)	1.05 [0.96, 1.14]
Time 3 × DERS-18	-0.02 (.533)	0.98 [0.91, 1.05]	0.03 (.349)	1.03 [0.96, 1.11]	0.06 (.198)	1.06 [0.97, 1.15]
df = 12 LLT = -166.65 AIC = 361.30 BIC = 407.54						
Model 5: Sleep quality						
B-PSQI	0.08 (.371)	1.08 [0.91, 1.29]	0.35 (.008)	1.41 [1.09, 1.82]	0.26 (.066)	1.30 [0.98, 1.73]
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.16 (.732)	1.18 [0.46, 3.02]	0.99 (.087)	2.70 [0.86, 8.46]	0.83 (.216)	2.29 [0.62, 8.54]
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.21 (.658)	1.23 [0.49, 3.09]	0.86 (.151)	2.36 [0.73, 7.63]	0.65 (.338)	1.92 [0.51, 7.25]
Time 2 × B-PSQI	0.14 (.317)	1.15 [0.87, 1.52]	0.03 (.866)	1.03 [0.73, 1.44]	-0.11 (.560)	0.89 [0.61, 1.30]
Time 3 × B-PSQI	0.06 (.664)	1.06 [0.82, 1.37]	0.06 (.714)	1.07 [0.75, 1.51]	0.01 (.966)	1.01 [0.69, 1.48]
df = 12 LLT = -173.93 AIC = 375.17 BIC = 429.84						

Notes.

^a POUD = Prescription Opioid-Use Disorder, OR = Odds Ratio, df = degrees of freedom, LLT = log-likelihood test, AIC = Akaike Information Criteria, BIC = Bayesian Information Criteria, TEPS-ANT = Temporal Experience of Pleasure Scale-Anticipatory Pleasure, OCI-R = Obsessive-Compulsive Inventory Revised, ATQ-EC = Adult Temperament Questionnaire-Effortful Control, DERS-18 = Difficulties in Emotion Regulation Scale, B-PSQI = Brief Pittsburgh Sleep Quality Index.

^b Continuous predictors: TEPS-ANT (range: 10–60), OCI-R (range: 0–72), ATQ-EC (range: 19–133), DERS-18 (range: 18–90), and B-PSQI (range: 0–15).

^c Bold type indicates results significant at $p < 0.05$.

[†] Reference category.

Similar results were obtained after controlling for covariates (Table 4). The transdiagnostic factors of anticipatory pleasure experience ($OR_{std} = 0.51$), cognitive control ($OR_{std} = 0.27$), emotion dysregulation ($OR_{std} = 2.57$), and sleep quality ($OR_{std} = 2.36$) remained significant predictors of moderate-severe POUD compared to not meeting criteria for the disorder ($p < 0.01$). Moreover, anticipatory pleasure experience ($OR_{std} = 0.57$), cognitive control ($OR_{std} = 0.44$), and emotion dysregulation ($OR_{std} = 2.91$) predicted moderate-severe disorder even when compared to mild disorder ($p < 0.05$). The only nonsignificant factor was obsessive-compulsive behavior ($OR_{std} = 1.39$ vs. no

POUD, $OR_{std} = 1.66$ vs. mild POUD; $p > 0.05$). In addition, cognitive control no longer predicted mild POUD as it was slightly above the threshold for statistical significance ($OR_{std} = 0.61$; $p = 0.066$). On the other hand, compared to not meeting POUD criteria, time, younger age, and greater pain interference were consistent predictors of moderate-severe POUD in all independent covariate-adjusted models ($p < 0.05$). In contrast, when compared to mild POUD, pain interference remained the only significant covariate ($p < 0.05$), except in the emotion dysregulation model ($p = 0.132$).

Table 4

Adjusted Mixed Models for predicting severity of Prescription Opioid-Use Disorder based on Positive Valence, Cognitive, and Arousal-Regulatory Systems (N = 67).

Adjusted models ^a	Mild POUD vs. No POUD [†]		Moderate-severe POUD vs. No POUD [†]		Moderate-severe POUD vs. Mild POUD [†]		Model fit
	β (<i>p</i>)	OR [95% CI]	β (<i>p</i>)	OR [95% CI]	β (<i>p</i>)	OR [95% CI]	
Model 1: Anticipatory pleasure experience							
TEPS-ANT	-0.01 (.679)	0.99 [0.95, 1.04]	-0.07 (.004)	0.93 [0.89, 0.98]	-0.06 (.024)	0.94 [0.90, 0.98]	df = 24 LLT = -156.63 AIC = 357.27 BIC = 429.94
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.33 (.492)	1.40 [0.54, 3.63]	1.53 (.006)	4.63 [1.55, 13.80]	1.20 (.049)	3.31 [1.00, 11.00]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.26 (.589)	1.30 [0.50, 3.35]	1.27 (.021)	3.55 [1.21, 10.40]	1.05 (.096)	2.73 [0.84, 8.95]	
Model 2: Obsessive-compulsive behavior							
OCI-R	-0.01 (.478)	0.99 [0.95, 1.02]	0.02 (.166)	1.02 [0.99, 1.06]	0.04 (.062)	1.04 [0.99, 1.08]	df = 24 LLT = -159.47 AIC = 362.94 BIC = 435.61
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.33 (.495)	1.39 [0.54, 3.61]	1.41 (.009)	4.08 [1.42, 11.70]	1.07 (.073)	2.93 [0.90, 9.48]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.25 (.608)	1.28 [0.50, 3.28]	1.07 (.044)	2.91 [1.03, 8.19]	0.82 (.166)	2.27 [0.71, 7.25]	
Model 3: Cognitive control							
ATQ-EC	-0.03 (.066)	0.98 [0.95, 1.00]	-0.07 (<.001)	0.93 [0.91, 0.96]	-0.04 (.004)	0.96 [0.93, 0.99]	df = 24 LLT = -148.08 AIC = 340.15 BIC = 412.83
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.39 (.422)	1.48 [0.57, 3.89]	1.63 (.006)	5.08 [1.58, 16.40]	1.23 (.052)	3.42 [0.99, 11.90]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.29 (.551)	1.34 [0.52, 3.47]	1.13 (.052)	3.11 [0.99, 9.74]	0.84 (.173)	2.32 [0.69, 7.83]	
Model 4: Emotion dysregulation							
DERS-18	-0.01 (.644)	0.99 [0.96, 1.03]	0.06 (<.001)	1.06 [1.03, 1.10]	0.07 (<.001)	1.07 [1.03, 1.11]	df = 24 LLT = -152.26 AIC = 348.52 BIC = 421.19
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.31 (.519)	1.37 [0.53, 3.56]	1.56 (.006)	4.77 [1.55, 14.70]	1.25 (.049)	3.48 [1.01, 12.10]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.23 (.636)	1.26 [0.49, 3.23]	1.24 (.027)	3.47 [1.15, 10.50]	1.02 (.105)	2.76 [0.81, 9.44]	
Model 5: Sleep quality							
B-PSQI	0.10	1.10	0.22	1.25	0.12	1.13	df = 24

	(.118)	[0.98, 1.25]	(.004)	[1.07, 1.45]	(.149)	[0.96, 1.34]	LLT = -156.58 AIC = 357.17 BIC = 429.84
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.32 (.517)	1.37 [0.53, 3.57]	1.48 (.007)	4.37 [1.49, 12.90]	1.16 (.053)	3.19 [0.99, 10.30]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.29 (.550)	1.34 [0.52, 3.45]	1.19 (.027)	3.29 [1.15, 9.46]	0.90 (.126)	2.47 [0.78, 7.83]	
Model 6: Transdiagnostic factors combined							
TEPS-ANT	-0.02 (.482)	0.98 [0.93, 1.03]	-0.06 (.033)	0.94 [0.89, 0.99]	-0.04 (.171)	0.96 [0.90, 1.02]	
OCI-R	-0.02 (.419)	0.98 [0.94, 1.03]	-0.03 (.280)	0.97 [0.93, 1.02]	-0.01 (.773)	0.99 [0.94, 1.05]	
ATQ-EC	-0.04 (.022)	0.96 [0.93, 0.99]	-0.06 (.002)	0.94 [0.90, 0.98]	-0.02 (.338)	0.98 [0.94, 1.02]	df = 28
DERS-18	-0.04 (.111)	0.96 [0.91, 1.01]	0.01 (.734)	1.01 [0.96, 1.06]	0.05 (.106)	1.05 [0.99, 1.11]	LLT = -141.21 AIC = 342.41 BIC = 441.51
B-PSQI	0.09 (.183)	1.10 [0.96, 1.26]	0.08 (.379)	1.08 [0.91, 1.28]	-0.02 (.870)	0.98 [0.82, 1.19]	
Time 2 vs. Time 1 [†]	0.41 (.411)	1.52 [0.56, 4.12]	1.81 (.004)	6.12 [1.78, 21.00]	1.39 (.037)	4.03 [1.09, 15.00]	
Time 3 vs. Time 1 [†]	0.31 (.543)	1.36 [0.51, 3.65]	1.44 (.020)	4.24 [1.26, 14.20]	1.14 (.086)	3.12 [0.85, 11.40]	

Notes.

^a Models adjusted for sex, age, MME/day, months on opioid treatment, pain intensity, and pain interference.

^b POUD = Prescription Opioid-Use Disorder, OR = Odds Ratio, df = degrees of freedom, LLT = log-likelihood test, AIC = Akaike Information Criteria, BIC = Bayesian Information Criteria, TEPS-ANT = Temporal Experience of Pleasure Scale-Anticipatory Pleasure, OCI-R = Obsessive-Compulsive Inventory Revised, ATQ-EC = Adult Temperament Questionnaire-Effortful Control, DERS-18 = Difficulties in Emotion Regulation Scale, B-PSQI = Brief Pittsburgh Sleep Quality Index.

^c Continuous predictors: TEPS-ANT (range: 10–60), OCI-R (range: 0–72), ATQ-EC (range: 19–133), DERS-18 (range: 18–90), and B-PSQI (range: 0–15).

^d Bold type indicates results significant at $p < 0.05$.

[†] Reference category.

3.2. Adjusted mixed model combining transdiagnostic factors

In the covariate-adjusted model including all transdiagnostic factors together (Table 4), anticipatory pleasure experience and cognitive control were the factors most strongly and significantly associated with the disorder ($p < 0.05$). Anticipatory pleasure remained predictive of moderate-severe POUD ($OR_{std} = 0.55$) compared to not meeting POUD criteria, while cognitive control of both mild ($OR_{std} = 0.45$) and moderate-severe POUD ($OR_{std} = 0.30$). In addition, as in the independent models, time, age, and pain interference were significant predictors of more severe disorder ($p < 0.05$). Nevertheless, none of the transdiagnostic factors or covariates reached a significant predictive value when comparing moderate-severe POUD with the reference category of mild POUD ($p > 0.05$).

4. Discussion

OUD is a major consequence of long-term opioid therapy in the chronic pain population, and its co-occurrence exacerbates both conditions and complicates treatment [11,12,98]. For this reason and considering the lack of research on the transdiagnostic factors underlying OUD in this population, the aim of this prospective study was to analyze the role of anticipatory pleasure experience, obsessive-compulsive behavior, cognitive control, emotion dysregulation, and sleep quality in predicting POUD severity. During the 12-month assessment period, rates of POUD among chronic pain patients on long-term opioid therapy varied toward greater prevalence and severity of the disorder. While rates of mild POUD remained slightly below 20% throughout this period, rates of moderate-severe POUD increased from 18% at initial assessment to 30% at the 6- and 12-month follow-ups. In addition, we found that the severity of the disorder was influenced by several transdiagnostic factors.

In terms of factors related to reward processing, chronic pain patients who reported less ability to experience anticipatory pleasure were more likely to meet moderate-severe POUD criteria. Previous studies have also shown increased levels of anhedonia in chronic pain patients who engage in extra-medical opioid use compared to patients who use opioids as prescribed [48,49], as well as in opioid-dependent samples [44–46]. In this regard, the inability to experience pleasure has been linked to a diminished hedonic response to natural rewards and sensitization to aversive stimuli (i.e., pain and stress), which has been hypothesized to lead to craving and compulsive drug use to maintain hedonic balance and relief from negative states, reinforcing the vicious cycle and potentially exacerbating the disorder [43,46,54,99,100]. In addition, anticipatory reward processing appears to play a key role in decision making by aiding in the prediction of future events, so a dysfunction in this mechanism could impair the choice of adaptive behavior [40], contributing to problematic opioid use. This is consistent with the inability to anticipate pleasure being one of the strongest predictors of moderate-severe POUD in this study. Moreover, obsessive-compulsive behavior has been associated with impaired reward anticipation processing, along with cognitive inflexibility, as reflected in the difficulty to switch from maladaptive compulsive behaviors to more adaptive and goal-directed ones [101,102]. In our sample of chronic pain patients, we also found that obsessive-compulsive behavior predicted moderate-severe POUD, in line with previous studies in individuals with OUD and other substance use disorders [51–53,58]. However,

when we accounted for other covariates and transdiagnostic factors, obsessive-compulsive behavior was no longer significant. Given the lack of studies in chronic pain populations [103], this finding suggests that obsessive-compulsive behavior may have a minor impact on OUD compared to other factors in patients using prescription opioids.

In contrast, cognitive control predicted different levels of POUD severity even after the model was adjusted for covariates. Cognitive control stood out as the only predictor of mild POUD, but also as the strongest predictor of moderate-severe POUD. A finding that suggests that this transdiagnostic factor may be involved in the early stages of the disorder, as well as in the progression to more advanced stages. Specifically, we found that chronic pain patients who showed an overall greater ability to initiate and maintain goal-directed behavior despite avoidance tendencies, distractions, fatigue, or a lack of immediate rewards, to sustain and shift attention as needed, and to inhibit inappropriate behavior were less likely to meet POUD criteria. While research focusing on the chronic pain population using prescription opioids is limited [55], congruent findings have been reported in previous studies involving individuals with OUD [57–60].

The severity of the disorder was also related to dysfunction in regulatory systems. Our findings revealed that emotion dysregulation significantly predicted moderate-severe POUD, aligning with prior research in the chronic pain population highlighting the association between greater difficulties in emotion regulation and extra-medical opioid use, even beyond the experience of pain [21,66–70]. In this sense, emotion dysregulation has been linked to a reduced ability to control behavior in emotionally salient contexts and to less use of the emotional reappraisal strategy, which may increase negative affect and opioid craving and thus drive problematic opioid use to cope with such negative states [24,25,64]. Another regulatory factor we identified as being related to the disorder was sleep, with poorer sleep quality predicting greater severity of the disorder. Similarly, previous studies have linked extra-medical opioid use and OUD with sleep deficiency in individuals with [77,78] and without chronic pain [75,104]. Moreover, sleep is involved in regulating key functions such as emotion regulation, reward processing, and cognitive control, among many other physiological processes [72,74].

These findings complement previous studies of risk factors for POUD by exploring transdiagnostic mechanisms associated with the disorder and its severity. Focusing on multiple transdiagnostic factors provides a more specific and multidimensional understanding of the profile of chronic pain patients on long-term therapy who are at

higher risk for POUD. Identifying this profile is critical for early risk detection and implementation of preventive strategies to minimize the likelihood of developing POUD, which in turn can exacerbate the chronic pain condition. Moreover, this deeper understanding may lead to improved treatment targets and more timely and cost-effective interventions for this population [27,38]. Although evidence is still limited, clinical trials in chronic pain patients on opioid agonist therapy for POUD and in patients with extra-medical opioid use have found that incorporating more specific treatment components (e.g., cognitive reappraisal, attention, affective processing, or mindful savoring) achieve better outcomes regarding opioid use, pain, and emotional distress [31–33]. Given the relationship found in this study between POUD and reward processing, cognitive control, emotion regulation, and sleep, addressing these transdiagnostic factors in more targeted treatment strategies may also enhance therapeutic outcomes. In addition, these transdiagnostic factors may underlie other mental health disorders, such as depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder [44,105,106], which often co-occur with POUD and chronic pain and are important risk factors [13,20,26,107,108]. These comorbid conditions may further interact with the transdiagnostic factors (e.g., by altering opioid reward sensitivity), amplifying their impact on POUD and contributing to inadequate analgesia, thereby complicating treatment [20,21,109]. Tailoring interventions to address transdiagnostic factors may also offer more comprehensive and effective treatment approaches for both POUD and other comorbid disorders [21,23,27]. On the other hand, the study results highlight the need for monitoring and evaluation of treatment effectiveness [79] due to the increased odds of POUD, especially moderate-severe ones, over the 12-month period.

Certain limitations of this study should also be addressed. Given the small sample size ($N = 67$), caution should be exercised in generalizing the results. Mixed models have shown robustness and even conservatism in Type I error rates in 3-wave designs with small samples (e.g., 60 participants) and unbalanced groups [110]. However, the small sample size may limit the external validity of the findings, as it may not fully capture the broader heterogeneity of chronic pain patients on opioid therapy, including differences in treatment settings, pain conditions, or opioid treatment characteristics. Regarding the impact of attrition, 22.9% of patients initially on long-term opioid therapy were lost to follow-up (12.6% due to discontinuation of opioid therapy and 10.3% due to voluntary withdrawal or other reasons), which may also affect the generalizability of the results.

Despite this fact, no significant baseline differences were found between the final sample and the dropouts in any of the sociodemographic, clinical, and transdiagnostic factors, suggesting minimal or no impact of dropouts on the results. Another limitation is that all chronic pain patients were on long-term therapy from the initial assessment, and therefore there was baseline variability in POUD severity. Nevertheless, the inclusion of random intercepts in the mixed models controlled for this variability. In addition, all measures collected self-reported data, which increases the likelihood of social desirability bias. Voluntary participation in the study and individual clinical interviews at all assessments minimized this limitation [111]. Future studies could also complement self-reports with other measures proposed by the RDoC approach (e.g., behavioral, physiological). Moreover, further research with opioid-naïve chronic pain patients and larger samples is needed to determine the transdiagnostic mechanisms underlying the development and exacerbation of POUD.

In conclusion, to our knowledge, this is the first study to analyze the role of multiple transdiagnostic factors on the severity of POUD in a sample of chronic pain patients on current long-term opioid treatment from a prospective 3-wave design. This study suggests that moderate-severe disorder is associated with an inability to experience anticipatory pleasure, obsessive-compulsive behavior, emotional dysregulation, and poor sleep quality. Furthermore, our findings highlight the critical role of cognitive control in both mild and moderate-severe POUD. The identification of key transdiagnostic mechanisms allows for the profiling of chronic pain patients at increased risk, facilitating tailored interventions targeting these specific factors, which may further improve treatment effectiveness in this population.

Funding

This work was supported by the Department of Health of the Generalitat Valenciana, Spain [PCC18/13]; and the Ministry of Science, Innovation and Universities of the Government of Spain [FPU19/04089]. The funding sources have not been involved in the entire process of conducting the study and preparing the article.

References

- [1] De Sola H, Dueñas M, Salazar A, Ortega-Jiménez P, Failde I. Prevalence of Therapeutic use of Opioids in Chronic non-Cancer Pain Patients and Associated Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.564412>.
- [2] Moyo P, Vaillant J, Girard A, Gairola R, Shireman TI, Trivedi AN, et al. Prevalence of opioid and nonopioid pain management therapies among Medicare beneficiaries with musculoskeletal pain conditions from 2016 to 2019. *Drug Alcohol Depend* 2023;248:109930. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109930>.
- [3] Stokes A, Berry KM, Hempstead K, Lundberg DJ, Neogi T. Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917228. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17228>.
- [4] Zajacova A, Grol-Prokopczyk H, Limani M, Schwarz C, Gilron I. Prevalence and correlates of prescription opioid use among US adults, 2019–2020. *PLOS ONE* 2023;18:e0282536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282536>.
- [5] Abdel Shaheed C, Awal W, Zhang G, Gilbert SE, Gallacher D, McLachlan A, et al. Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust* 2022;216:305–11. <https://doi.org/10.5694/mja2.51392>.
- [6] Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *Eur J Pain* 2020;24:265–78. <https://doi.org/10.1002/ejp.1496>.
- [7] Chou R, Hartung D, Turner J, Blazina I, Chan B, Levander X, et al. Opioid Treatments for Chronic Pain. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020.
- [8] Nury E, Schmucker C, Nagavci B, Motschall E, Nitschke K, Schulte E, et al. Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses. *PAIN* 2022;163:610. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002423>.

- [9] Licciardone JC, Rama K, Nguyen A, Prado CR, Stanteen C, Aryal S. Effectiveness of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Low Back Pain. *J Am Board Fam Med JABFM* 2024;37:59–72. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230140R1>.
- [10] Saïdi H, Pagé MG, Boulanger A, Ware MA, Choinière M. Effectiveness of long-term opioid therapy among chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain treatment clinics: A Quebec Pain Registry study. *Can J Pain* 2018;2:113–24. <https://doi.org/10.1080/24740527.2018.1451252>.
- [11] Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. 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* 2015;162:276–86. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>.
- [12] Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017:CD012509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2>.
- [13] Campbell G, Noghrehchi F, Nielsen S, Clare P, Bruno R, Lintzeris N, et al. Risk factors for indicators of opioid-related harms amongst people living with chronic non-cancer pain: Findings from a 5-year prospective cohort study. *eClinicalMedicine* 2020;28. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100592>.
- [14] Coloma-Carmona A, Carballo J-L, Rodríguez-Marín J, Pérez-Carbonell A, Alonso-Garrido C. Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment. *Rev Eur Psychol Appliquée* 2018;68:199–204. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002>.
- [15] Hasin DS, Shmulewitz D, Stohl M, Greenstein E, Aharonovich E, Petronis KR, et al. Diagnosing Prescription Opioid Use Disorder in Patients Using Prescribed Opioids for Chronic Pain. *Am J Psychiatry* 2022;179:715–25. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21070721>.
- [16] López-Arteaga T, Moreno-Rubio C, Mohedano-Moriano A. Risk factors for opioid addiction in chronic non-cancer pain. *Heliyon* 2023;9:e19707. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19707>.
- [17] Orhurhu V, Olusunmade M, Urits I, Viswanath O, Peck J, Orhurhu MS, et al. Trends of Opioid Use Disorder Among Hospitalized Patients With Chronic Pain. *Pain Pract* 2019;19:656–63. <https://doi.org/10.1111/papr.12789>.

- [18] Stalter N, Ma S, Simon G, Pruinelli L. Psychosocial problems and high amount of opioid administration are associated with opioid dependence and abuse after first exposure for chronic pain patients. *Addict Behav* 2023;141:107657.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2023.107657>.
- [19] Papadomanolakis-Pakis N, Moore KM, Peng Y, Gomes T. Prescription opioid characteristics at initiation for non-cancer pain and risk of treated opioid use disorder: A population-based study. *Drug Alcohol Depend* 2021;221:108601.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108601>.
- [20] van Rijswijk SM, van Beek MHCT, Schoof GM, Schene AH, Steegers M, Schellekens AF. Iatrogenic opioid use disorder, chronic pain and psychiatric comorbidity: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;59:37–50.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.04.008>.
- [21] Rogers AH, Garey L, Allan NP, Zvolensky MJ. Exploring transdiagnostic processes for chronic pain and opioid misuse among two studies of adults with chronic pain. *Behav Res Ther* 2021;136:103786.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103786>.
- [22] Sanislow CA, Ferrante M, Pacheco J, Rudorfer MV, Morris SE. Advancing Translational Research Using NIMH Research Domain Criteria and Computational Methods. *Neuron* 2019;101:779–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.024>.
- [23] Borgne ML, Boudoukha AH, Petit A, Roquelaure Y. Chronic low back pain and the transdiagnostic process: How do cognitive and emotional dysregulations contribute to the intensity of risk factors and pain? *Scand J Pain* 2017;17:309–15.
<https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.08.008>.
- [24] Aaron RV, Finan PH, Wegener ST, Keefe FJ, Lumley MA. Emotion Regulation as a Transdiagnostic Factor Underlying Co-occurring Chronic Pain and Problematic Opioid Use. *Am Psychol* 2020;75:796–810.
<https://doi.org/10.1037/amp0000678>.
- [25] Riquino MR, Priddy SE, Howard MO, Garland EL. Emotion dysregulation as a transdiagnostic mechanism of opioid misuse and suicidality among chronic pain patients. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation* 2018;5:11.
<https://doi.org/10.1186/s40479-018-0088-6>.

- [26] Santo Jr T, Campbell G, Gisev N, Martino-Burke D, Wilson J, Colledge-Frisby S, et al. Prevalence of mental disorders among people with opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2022;238:109551. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109551>.
- [27] Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR. A Reciprocal Model of Pain and Substance Use: Transdiagnostic Considerations, Clinical Implications, and Future Directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:503–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095440>.
- [28] Nielsen S, Tse WC, Larance B. Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;2022:CD011117. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub3>.
- [29] Wilson-Poe AR, Morón JA. The dynamic interaction between pain and opioid misuse. *Br J Pharmacol* 2018;175:2770–7. <https://doi.org/10.1111/bph.13873>.
- [30] Jones KF, Mason DJ. The False Dichotomy of Pain and Opioid Use Disorder. *JAMA Health Forum* 2022;3:e221406. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.1406>.
- [31] Cooperman NA, Hanley AW, Kline A, Garland EL. A pilot randomized clinical trial of mindfulness-oriented recovery enhancement as an adjunct to methadone treatment for people with opioid use disorder and chronic pain: Impact on illicit drug use, health, and well-being. *J Subst Abuse Treat* 2021;127:108468. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108468>.
- [32] Garland EL, Hanley AW, Nakamura Y, Barrett JW, Baker AK, Reese SE, et al. Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement vs Supportive Group Therapy for Co-occurring Opioid Misuse and Chronic Pain in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:407–17. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0033>.
- [33] Garland EL, Hanley AW, Kline A, Cooperman NA. Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid craving among individuals with opioid use disorder and chronic pain in medication assisted treatment: Ecological momentary assessments from a stage 1 randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2019;203:61–5. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.07.007>.

- [34] Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748–51. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>.
- [35] Cuthbert BN. Research Domain Criteria (RDoC): Progress and Potential. *Curr Dir Psychol Sci* 2022;31:107–14. <https://doi.org/10.1177/09637214211051363>.
- [36] Vilar A, Pérez-Sola V, Blasco MJ, Pérez-Gallo E, Ballester Coma L, Batlle Vila S, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2019;12:187–95. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>.
- [37] Ray LA, Nieto SJ, Grodin EN. Translational models of addiction phenotypes to advance addiction pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2023;1519:118–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.14929>.
- [38] Yücel M, Oldenhof E, Ahmed SH, Belin D, Billieux J, Bowden-Jones H, et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction* 2019;114:1095–109. <https://doi.org/10.1111/add.14424>.
- [39] Elman I, Borsook D. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron* 2016;89:11–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>.
- [40] Balodis IM, Potenza MN. Anticipatory Reward Processing in Addicted Populations: A Focus on the Monetary Incentive Delay Task. *Biol Psychiatry* 2015;77:434–44. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.020>.
- [41] Garfield JBB, Cotton SM, Lubman DI. Psychometric properties, validity, and reliability of the Temporal Experience of Pleasure Scale state version in an opioid-dependent sample. *Drug Alcohol Depend* 2016;161:238–46. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.011>.
- [42] Koob GF. Anhedonia, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement in Substance Use Disorders. In: Pizzagalli DA, editor. *Anhedonia Preclin. Transl. Clin. Integr.*, Cham: Springer International Publishing; 2022, p. 147–65. https://doi.org/10.1007/7854_2021_288.

- [43] Petrie DJ, Knapp KS, Freet CS, Deneke E, Brick TR, Cleveland HH, et al. Prefrontal cortical response to natural rewards and self-reported anhedonia are associated with greater craving among recently withdrawn patients in residential treatment for opioid use disorder. *Brain Res Bull* 2022;190:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.09.012>.
- [44] Stull SW, Bertz JW, Epstein DH, Bray BC, Lanza ST. Anhedonia and Substance Use Disorders by Type, Severity, and With Mental Health Disorders. *J Addict Med* 2022;16:e150–6. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000891>.
- [45] Garfield JBB, Cotton SM, Allen NB, Cheetham A, Kras M, Yücel M, et al. Evidence that anhedonia is a symptom of opioid dependence associated with recent use. *Drug Alcohol Depend* 2017;177:29–38. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.012>.
- [46] Huhn AS, Meyer RE, Harris JD, Ayaz H, Deneke E, Stankoski DM, et al. Evidence of anhedonia and differential reward processing in prefrontal cortex among post-withdrawal patients with prescription opiate dependence. *Brain Res Bull* 2016;123:102–9. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.12.004>.
- [47] Lubman DI, Garfield JB, Gwini SM, Cheetham A, Cotton SM, Yücel M, et al. Dynamic associations between opioid use and anhedonia: A longitudinal study in opioid dependence. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2018;32:957–64. <https://doi.org/10.1177/0269881118791741>.
- [48] Garland EL, Trøstheim M, Eikemo M, Ernst G, Leknes S. Anhedonia in chronic pain and prescription opioid misuse. *Psychol Med* 2020;50:1977–88. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002010>.
- [49] Garland EL, Froeliger B, Howard MO. Allostatic dysregulation of natural reward processing in prescription opioid misuse: Autonomic and attentional evidence. *Biol Psychol* 2015;105:124–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.01.005>.
- [50] Ashrafioun L. Prescription Opioid Craving: Relationship With Pain and Substance Use-Related Characteristics. *Subst Use Misuse* 2016;51:1512–20. <https://doi.org/10.1080/10826084.2016.1188948>.
- [51] Tiyaite B, Akosile W. A systematic review of prevalence of comorbid obsessive-compulsive disorders and substance use disorders in clinical settings, 1990-2021. *J Subst Use* 2024;29:180–5. <https://doi.org/10.1080/14659891.2022.2148579>.

- [52] Tolomeo S, Matthews K, Steele D, Baldacchino A. Compulsivity in opioid dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;81:333–9. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.007>.
- [53] Virtanen S, Kuja-Halkola R, Sidorchuk A, Fernández de la Cruz L, Rück C, Lundström S, et al. Association of Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Symptoms With Substance Misuse in 2 Longitudinal Cohorts in Sweden. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2214779. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14779>.
- [54] Garland EL, Froeliger B, Zeidan F, Partin K, Howard MO. The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: Cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2597–607. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.006>.
- [55] Nazarian A, Negus SS, Martin TJ. Factors mediating pain-related risk for opioid use disorder. *Neuropharmacology* 2021;186:108476. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108476>.
- [56] Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, Humphris G, Matthews K. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: A quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2056–68. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.006>.
- [57] Bjork JM, Keyser-Marcus L, Vassileva J, Ramey T, Houghton DC, Moeller FG. Attentional function and inhibitory control in different substance use disorders. *Psychiatry Res* 2022;313:114591. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114591>.
- [58] Nikraftar NS, Feyzi YF, Ramzani F, Nikbakht-Zadeh M, Amini M, Arezoomandan M, et al. Comparison of psychological symptoms and cognitive functions in patients under maintenance treatment with methadone or buprenorphine, current opioid users and healthy subjects. *Asian J Psychiatry* 2021;58:102603. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102603>.
- [59] Saroj R, Ghosh A, Subodh BN, Nehra R, Mahintamani T, Rana DK, et al. Neurocognitive functions in patients on buprenorphine maintenance for opioid dependence: A comparative study with three matched control groups. *Asian J Psychiatry* 2020;53:102181. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102181>.

- [60] Wang T-Y, Lu R-B, Lee S-Y, Chang Y-H, Chen S-L, Tsai T-Y, et al. Association Between Inflammatory Cytokines, Executive Function, and Substance Use in Patients With Opioid Use Disorder and Amphetamine-Type Stimulants Use Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022;26:42–51. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac069>.
- [61] Ye J, Mehta S, Peterson H, Ibrahim A, Saeed G, Linsky S, et al. Investigating brain dynamics and their association with cognitive control in opioid use disorder using naturalistic and drug cue paradigms. *medRxiv* 2024:2024.02.25.24303340. <https://doi.org/10.1101/2024.02.25.24303340>.
- [62] Garland EL, Howard MO. Prescription Opioid Misusers Exhibit Blunted Parasympathetic Regulation During Inhibitory Control Challenge. *Psychopharmacology (Berl)* 2021;238:765–74. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05729-z>.
- [63] Bakhshaie J, Rogers AH, Kauffman BY, Tran N, Buckner JD, Ditte JW, et al. Emotion dysregulation as an explanatory factor in the relation between negative affectivity and non-medical use of opioid in a diverse young adult sample. *Addict Behav* 2019;95:103–9. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.02.025>.
- [64] Weiss NH, Kiefer R, Goncharenko S, Raudales AM, Forkus SR, Schick MR, et al. Emotion regulation and substance use: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2022;230:109131. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109131>.
- [65] Aaron RV, Jung Mun C, McGill LS, Finan PH, Campbell CM. The longitudinal relationship between emotion regulation and pain-related outcomes: Results from a large, online prospective study. *J Pain* 2022;23:981–94. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.12.008>.
- [66] Garland EL, Bryan CJ, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Deficits in autonomic indices of emotion regulation and reward processing associated with prescription opioid use and misuse. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:621–9. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4494-4>.
- [67] Hudak J, Bernat EM, Fix ST, Prince KC, Froeliger B, Garland EL. Neurophysiological Deficits During Reappraisal of Negative Emotional Stimuli in Opioid Misuse. *Biol Psychiatry* 2022;91:1070–8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.01.019>.

- [68] Hudak J, Prince KC, Marchand WR, Nakamura Y, Hanley AW, Bryan CJ, et al. The temporal dynamics of emotion dysregulation in prescription opioid misuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;104:110024. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110024>.
- [69] Lutz J, Gross RT, Vargovich AM. Difficulties in emotion regulation and chronic pain-related disability and opioid misuse. *Addict Behav* 2018;87:200–5. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.07.018>.
- [70] Nauser JW, Nelson CI, Gross RT, Vargovich AM. Pain Experiences and Their Relation to Opioid Misuse Risk and Emotion Dysregulation. *Pain Res Manag* 2020;2020:7234625. <https://doi.org/10.1155/2020/7234625>.
- [71] Oberleitner LMS, Lumley MA, Grekin ER, M Z Smith K, Loree AM, Carty JN, et al. Problematic Prescription Opioid Use in a Chronic Pain Treatment Facility: The Role of Emotional Processes. *Subst Use Misuse* 2019;54:495–505. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1521426>.
- [72] Greenwald MK, Moses TEH, Roehrs TA. At the intersection of sleep deficiency and opioid use: mechanisms and therapeutic opportunities. *Transl Res* 2021;234:58–73. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.03.006>.
- [73] Husak AJ, Bair MJ. Chronic Pain and Sleep Disturbances: A Pragmatic Review of Their Relationships, Comorbidities, and Treatments. *Pain Med Malden Mass* 2020;21:1142–52. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz343>.
- [74] Langstengel J, Yaggi HK. Sleep Deficiency and Opioid Use Disorder: Trajectory, Mechanisms, and Interventions. *Clin Chest Med* 2022;43:e1–14. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.05.001>.
- [75] Mukherjee D, Stankoski DM, Tilden SE, Huhn AS, Bixler EO, Kong L, et al. Reregulation of cortisol levels and sleep in patients with prescription opioid use disorder during long-term residential treatment. *Drug Alcohol Depend* 2021;227:108931. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108931>.
- [76] Groenewald CB, Law EF, Rabbitts JA, Palermo TM. Associations between adolescent sleep deficiency and prescription opioid misuse in adulthood. *Sleep* 2020;44:zsaa201. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa201>.
- [77] Hah JM, Sturgeon JA, Zocca J, Sharifzadeh Y, Mackey SC. Factors associated with prescription opioid misuse in a cross-sectional cohort of patients with chronic non-cancer pain. *J Pain Res* 2017;10:979–87. <https://doi.org/10.2147/JPR.S131979>.

- [78] Boscarino JA, Hoffman SN, Han JJ. Opioid-use disorder among patients on long-term opioid therapy: impact of final DSM-5 diagnostic criteria on prevalence and correlates. *Subst Abuse Rehabil* 2015;6:83–91.
<https://doi.org/10.2147/SAR.S85667>.
- [79] Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2022;71:1–95.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>.
- [80] Badia X, Muriel C, Gracia A, Manuel Núñez-Olarte J, Perulero N, Gálvez R, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clínica* 2003;120:52–9. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73601-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73601-X).
- [81] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed., Text Revision. Washington, DC, US: American Psychiatric Association; 2022.
- [82] Gard DE, Gard MG, Kring AM, John OP. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *J Res Personal* 2006;40:1086–102. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2005.11.001>.
- [83] Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: Development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002;14:485–96. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.14.4.485>.
- [84] Evans DE, Rothbart MK. Developing a model for adult temperament. *J Res Personal* 2007;41:868–88. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2006.11.002>.
- [85] Victor SE, Klonsky ED. Validation of a Brief Version of the Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS-18) in Five Samples. *J Psychopathol Behav Assess* 2016;38:582–9. <https://doi.org/10.1007/s10862-016-9547-9>.
- [86] Sancho-Domingo C, Carballo JL, Coloma-Carmona A, Buysse DJ. Brief version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (B-PSQI) and measurement invariance across gender and age in a population-based sample. *Psychol Assess* 2021.
<https://doi.org/10.1037/pas0000959>.
- [87] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* 2024.
- [88] Posit Team. *RStudio: Integrated Development Environment for R* 2023.
- [89] Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S* 2022.
- [90] Bolker B, Robinson D. *broom.mixed: Tidying Methods for Mixed Models* 2022.

- [91] Fox J, Weisberg S. *An R Companion to Applied Regression* 2019.
- [92] Alfheim HB, Hofsvø K, Småstuen MC, Tøien K, Rosseland LA, Rustøen T. Post-traumatic stress symptoms in family caregivers of intensive care unit patients: A longitudinal study. *Intensive Crit Care Nurs* 2019;50:5–10.
<https://doi.org/10.1016/j.iccn.2018.05.007>.
- [93] Geschwind N, van Breukelen G, Lobbestael J. Borderline personality disorder traits and affect reactivity to positive affect induction followed by a stressor. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2019;65:101497.
<https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2019.101497>.
- [94] Mitchell MM, Schwartz RP, Choo T-H, Pavlicova M, O’Grady KE, Gryczynski J, et al. An alternative analysis of illicit opioid use during treatment in a randomized trial of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone: A per-protocol and completers analysis. *Drug Alcohol Depend* 2021;219:108422.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108422>.
- [95] Ruppelt F, Rohenkohl A, Kraft V, Schöttle D, Schröter R, Gaianigo J, et al. Course, remission and recovery in patients with severe psychotic disorders with or without comorbid substance use disorders: Long-term outcome in evidence-based integrated care (ACCESS II study). *Schizophr Res* 2020;222:437–43.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.058>.
- [96] Hamaker EL, Muthén B. The fixed versus random effects debate and how it relates to centering in multilevel modeling. *Psychol Methods* 2020;25:365–79.
<https://doi.org/10.1037/met0000239>.
- [97] Schielzeth H, Dingemanse NJ, Nakagawa S, Westneat DF, Algue H, Teplitsky C, et al. Robustness of linear mixed-effects models to violations of distributional assumptions. *Methods Ecol Evol* 2020;11:1141–52. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.13434>.
- [98] Archambault L, Bertrand K, Martel MO, Bérubé M, Belhouari S, Perreault M. The current state of knowledge on care for co-occurring chronic pain and opioid use disorder: A scoping review. *J Clin Nurs* 2024.
<https://doi.org/10.1111/jocn.17139>.
- [99] Koob GF. Neurobiology of Opioid Addiction: Opponent Process, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement. *Biol Psychiatry* 2020;87:44–53.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>.

- [100] Shurman J, Koob GF, Gutstein HB. Opioids, Pain, the Brain, and Hyperkatifeia: A Framework for the Rational Use of Opioids for Pain. *Pain Med* Malden Mass 2010;11:1092–8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00881.x>.
- [101] Figeo M, Pattij T, Willuhn I, Luigjes J, van den Brink W, Goudriaan A, et al. Compulsivity in obsessive–compulsive disorder and addictions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:856–68. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.003>.
- [102] Lee RSC, Hoppenbrouwers S, Franken I. A Systematic Meta-Review of Impulsivity and Compulsivity in Addictive Behaviors. *Neuropsychol Rev* 2019;29:14–26. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09402-x>.
- [103] Sloley C, Shipton EA, Bell C, Williman J. Protocol for a mixed-method cohort study investigating the prevalence and impact of obsessive–compulsive disorder (OCD) in chronic pain rehabilitation. *BMJ Open* 2021;11:e052288. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052288>.
- [104] Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Strain EC. Frequency and Correlates of Sleep Disturbance in Methadone and Buprenorphine-maintained Patients. *Addict Behav* 2018;76:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.07.016>.
- [105] Pearson O, Uglik-Marucha N, Miskowiak KW, Cairney SA, Rosenzweig I, Young AH, et al. The relationship between sleep disturbance and cognitive impairment in mood disorders: A systematic review. *J Affect Disord* 2023;327:207–16. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.114>.
- [106] Rogers AH, Orr MF, Shepherd JM, Bakhshaie J, Ditte JW, Buckner JD, et al. Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: the role of emotion dysregulation. *J Behav Med* 2021;44:66–73. <https://doi.org/10.1007/s10865-020-00169-8>.
- [107] Santo Jr T, Campbell G, Gisev N, Degenhardt L. Exposure to childhood trauma increases risk of opioid use disorder among people prescribed opioids for chronic non-cancer pain. *Drug Alcohol Depend* 2022;230:109199. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109199>.
- [108] Santo T, Campbell G, Gisev N, Tran LT, Colledge S, Di Tanna GL, et al. Prevalence of childhood maltreatment among people with opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2021;219:108459. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108459>.

- [109] Carlyle M, Broomby R, Simpson G, Hannon R, Fawaz L, Mollaahmetoglu OM, et al. A randomised, double-blind study investigating the relationship between early childhood trauma and the rewarding effects of morphine. *Addict Biol* 2021;26:e13047. <https://doi.org/10.1111/adb.13047>.
- [110] Bono R, Alarcón R, Arnau J, García-Castro FJ, Blanca MJ. Robustness of Generalized Linear Mixed Models for Split-Plot Designs with Binary Data. *An Psicol Ann Psychol* 2023;39:332–43. <https://doi.org/10.6018/analesps.527421>.
- [111] Edwards P. Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials* 2010;11:2. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-2>.



Agradecimientos



No existen palabras suficientes para agradecer todo el apoyo que he recibido a lo largo de este *grand allegro*, aunque creo fielmente que los propios actos son la mejor forma de agradecimiento.

Gracias a mi director, José Luis Carballo, y a mi codirectora, Ainhoa Coloma, por guiarme y apoyarme en todo este camino y por darme la libertad de enfocar esta Tesis Doctoral a mi más analítica medida. Tesis que ha sido posible gracias a la indudable colaboración de los pacientes de la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Elche. Gracias por compartir, literalmente, vuestro dolor conmigo y por darme las claves para mirar más allá de los propios números y significación estadística. Al equipo de la Unidad del Dolor, mi segunda familia en todos estos años. Gracias por vuestra enseñanza, implicación y, por encima de todo, cariño. Al equipo de la Unidad de Conductas Adictivas e Intervención Breve. Gracias por ser «*las incontables lunas que brillaban sobre “mis” azoteas*». Y, especialmente, gracias a mi compañera y aleta derecha «*Clari*» por surcar conmigo incluso aquellos mares embravecidos cuyas olas traían, angustiosamente, varias decenas de *Sebastianes* al romper con las rocas.

Por último, a mi gran suerte, mi familia y amistades. Gracias por ser «*los mil soles espléndidos que se ocultaban tras “mis” muros*». Gracias también, desde el silencio que acompaña a lo inefable, a mis cuatro soles, los más espléndidos de todos.

