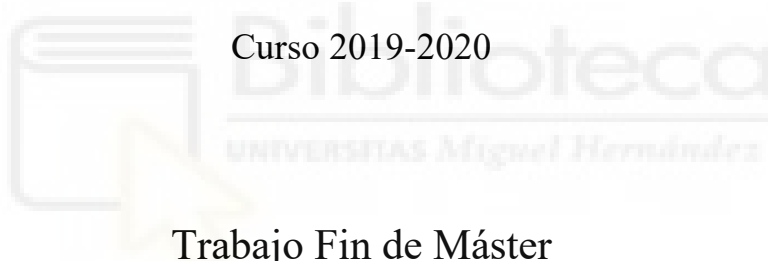




UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN PSICOLOGÍA
GENERAL SANITARIA**

Curso 2019-2020



Trabajo Fin de Máster

**PREDICTORES CLÍNICOS Y PSICOLÓGICOS DEL
SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE OPIOIDES EN
POBLACIÓN CON DOLOR CRÓNICO**

Autora: Sara Rodríguez Espinosa
Directora: Ainhoa Coloma Carmona
Co-Director: José Luis Carballo Crespo

Convocatoria: febrero 2020.

Resumen

Los criterios diagnósticos del DSM-5 para el Trastorno por Consumo de Opioides (TCO) han sufrido cambios significativos, destacando la eliminación de los síntomas de abstinencia cuando el consumo de opioides se realiza bajo supervisión médica adecuada. **Objetivo:** Analizar los factores de riesgo asociados al síndrome de abstinencia de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico. **Método:** Estudio descriptivo transversal en el que participaron 404 pacientes con dolor crónico consumidores de fármacos opioides a largo plazo (>90 días). Se evaluaron variables sociodemográficas y clínicas, TCO, síntomas de abstinencia, craving, sintomatología ansioso-depresiva, así como intensidad e interferencia del dolor. **Resultados:** El 47,8% (n=193) de la muestra refirió síntomas de abstinencia moderado-graves, los cuales se asociaron a una menor edad, a una mayor dosis diaria y tiempo de uso del opioide, y a una mayor tasa de uso de psicofármacos. También se relacionaron con una mayor gravedad del TCO, mayores síntomas ansioso-depresivos y con una mayor intensidad e interferencia del dolor ($p<,05$). El análisis de regresión logística binaria evidenció que el TCO moderado-grave (OR=2,82), la ansiedad (OR=2,21), la depresión (OR=1,81), la interferencia del dolor (OR=1,05) y un mayor tiempo en tratamiento con opioides (OR=1,01) fueron los predictores más fuertes de los síntomas de abstinencia moderado-graves ($p<,05$). **Conclusiones:** Los factores psicológicos parecen ser los principales factores de riesgo a la hora de padecer síntomas de abstinencia más graves. Dado que una mayor intensidad de estos síntomas incrementa el riesgo de desarrollar el TCO, conocer sus factores de riesgo puede ser de gran utilidad para desarrollar intervenciones psicológicas preventivas.

Palabras clave: dolor crónico, Trastorno por Consumo de Opioides, síntomas de abstinencia, DSM-5.

Abstract

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 withdrawal symptoms criterion when opioid use is under appropriate medical supervision. **Objective:** To analyze risk factors of opioid withdrawal in patients with chronic non-cancer pain. **Methods:** Cross-sectional descriptive study involving 404 patients who use prescription opioids for long-term treatment (>90 days) of chronic pain. Sociodemographic and clinical characteristics, POUD, withdrawal symptoms, craving, anxiety-depressive symptoms, and pain intensity and interference were evaluated. **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 time in 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 time in treatment with opioids were the strongest predictors of moderate-severe withdrawal symptoms ($p<.05$). **Conclusions:** Psychological factors seem to play a key role in severity of withdrawal symptoms. Since greater intensity of these symptoms increases the risk of developing POUD, knowing the risk factors for withdrawal may be useful in developing preventive psychological interventions.

Keywords: chronic pain, Prescription Opioid Use Disorder, withdrawal symptoms, DSM-5.

Según las guías clínicas, los opioides se sitúan como el tratamiento farmacológico de primera elección para el dolor agudo, el dolor oncológico, los cuidados paliativos y la atención al final de la vida (Dowell, Haegerich, & Chou, 2016). Sin embargo, la eficacia analgésica de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico a largo plazo (≥ 90 días) se ha mostrado baja y no superior a otros analgésicos no opioides, no encontrándose mejoría en la intensidad del dolor, la función relacionada con el dolor y la calidad de vida en esta población (Elsesser & Cegla, 2017; Hayes, Payakachat, & Li, 2018; Krebs et al., 2018; Stein & Kopf, 2019; Veiga et al., 2018).

A pesar de ello, la prescripción de opioides ha aumentado de forma exponencial en las últimas dos décadas a nivel mundial (Berterame et al., 2016; Curtis et al., 2019; Guy, 2017; Häuser, Schug, & Furlan, 2017; Peckham, Fairman, Awanis, & Early, 2019). Esta tendencia creciente en el uso de opioides como tratamiento para el dolor crónico a medio o largo plazo (Bedson et al., 2016; Davies, Phillips, Rance, & Sewell, 2019; Larochelle, Zhang, Ross-Degnan, & Wharam, 2015) ha causado una escalada de consecuencias adversas como la dependencia, el abuso, la hiperalgesia, la osteoporosis, el deterioro cognitivo, los trastornos gastrointestinales (p. ej. estreñimiento, náuseas, dispepsia), la disfunción endocrina (p. ej. hipogonadismo), los episodios cardiovasculares y la inmunosupresión (Bedson et al., 2019; Chou et al., 2015; Raghavan, Harvey, & Humble, 2011; Richards et al., 2018; Sehgal, Colson, & Smith, 2013; Stein & Kopf, 2019).

Las tasas de dependencia a opioides destacan entre todas las consecuencias negativas, especialmente con el uso continuado, debido a su aumento exponencial en los últimos años (Orhurhu et al., 2019) y a las graves repercusiones asociadas, como el incremento de las muertes por sobredosis, el uso inadecuado de opioides, los trastornos psicológicos asociados (p. ej. ansiedad, depresión) y los trastornos por consumo de

sustancias comórbidas (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, Pérez-Carbonell, & Alonso-Garrido, 2018; Dunn, Barrett, Fingerhood, & Bigelow, 2017; Elliott & Jones, 2019; Huffman et al., 2015; van Rijswijk et al., 2019; Webster, 2017).

Sin embargo, las tasas de prevalencia de la dependencia a los opioides son inconsistentes entre estudios, mostrando una variabilidad entre el 0,7% y el 47,1% (Boscarino et al., 2011; Campbell et al., 2015; Coloma-Carmona et al., 2018; Just, Schwerbrock, Bleckwenn, Schnakenberg, & Weckbecker, 2019; Orhurhu et al., 2019; Vowles et al., 2015). Una disparidad que se debe mayoritariamente a las diferencias en la definición de dependencia a opioides y a la variedad de métodos diagnósticos utilizados para su evaluación (Martel, Shir, & Ware, 2018; Vowles et al., 2015).

En este sentido, diversas investigaciones señalan que el diagnóstico del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2013) no evalúa adecuadamente la dependencia en pacientes que consumen opioides de forma prescrita, estableciendo que algunos de los criterios para su diagnóstico como la tolerancia y el síndrome de abstinencia son adaptaciones fisiológicas normales que se espera que aparezcan como resultado del tratamiento crónico con opioides (Boscarino et al., 2011; Degenhardt et al., 2015; Martel et al., 2018; Sehgal, Manchikanti, & Smith, 2012). Por ello, la quinta edición del DSM plantea su eliminación de los 11 criterios diagnósticos del Trastorno por Consumo de Opioides (TCO) cuando el uso de los opioides se realiza bajo supervisión médica adecuada (Boscarino et al., 2011; Martel et al., 2018). No obstante, aunque los síntomas de abstinencia pueden aparecer en pacientes con o sin dependencia, se ha encontrado que la gravedad de estos síntomas es el factor con mayor poder predictivo del TCO (Coloma-Carmona, Carballo, Rodríguez-Marín, & Pérez-Carbonell, 2019; Fields, 2011; Ling, Mooney, & Hillhouse, 2011; Shurman, Koob, & Gutstein, 2010). Además, diferentes estudios señalan que una de las principales razones para el consumo y

dependencia a estos fármacos es eliminar los síntomas de abstinencia (Cicero & Ellis, 2017; Weiss et al., 2014).

Sin embargo, faltan estudios que analicen cuáles son los principales factores que influyen en la gravedad del síndrome de abstinencia de opioides. Por todo ello, el objetivo de este trabajo es analizar los factores de riesgo clínicos, psicológicos y de percepción del dolor asociados a los síntomas de abstinencia de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico.

Método

Participantes

En primer lugar, se calculó el tamaño mínimo de la muestra teniendo en cuenta que la prevalencia del dolor crónico no oncológico representa el 17% de la población adulta española (Dueñas et al., 2015; Torralba, Miquel, & Darba, 2014). Tras establecer un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%, el número mínimo de participantes requerido fue de 217.

Participaron un total de 404 pacientes con dolor crónico no oncológico de la Unidad de Dolor del Hospital General Universitario de Elche.

Los criterios de inclusión fueron: (a) ser mayor de 18 años y (b) consumir analgésicos opioides recetados durante al menos 90 días. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer, trastornos psiquiátricos comórbidos (p. ej. trastorno de personalidad, esquizofrenia, trastorno bipolar), deterioro cognitivo significativo, incapacidad para proporcionar datos de autoinforme o aquellos con evaluaciones incompletas.

Variables e instrumentos

Características sociodemográficas y clínicas

Se creó un instrumento ad hoc para recoger la información sociodemográfica y clínica de la muestra, incluyendo edad, sexo y tratamiento farmacológico actual (tipo de medicación, dosis en miligramos y tiempo en tratamiento). Además, se calculó la dosis diaria de morfina equivalente en miligramos (MED) mediante las guías de la American Pain Society (2016) para poder comparar las dosis de los diferentes opioides. En aquellos participantes que consumían más de un opioide, se sumó la MED de cada opioide para determinar la dosis acumulativa.

Síntomas de abstinencia de opioides

Se evaluó mediante la escala Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW; Amass, Kamien, & Mikulich, 2000), en su versión española (Coloma-Carmona et al., 2019). El ARSW es un autoinforme de síntomas de abstinencia que incluye 16 ítems de diferentes adjetivos relacionados con la abstinencia (p. ej. calambres musculares, bostezos excesivos, moqueo, tensión y nerviosismo). Está formada por una escala de calificación numérica de 10 puntos (0=ninguno a 9=grave) en la que la puntuación total se obtiene sumando la puntuación de cada ítem, situándose el rango entre 0 y 144. Una puntuación de uno o superior indica la presencia de síntomas de abstinencia.

La ARSW demostró una estructura factorial unidimensional y una alta consistencia interna (alfa de Cronbach=,85) en la validación realizada con pacientes que consumían opioides como tratamiento a largo plazo para el dolor crónico no oncológico (Coloma-Carmona et al., 2019). Esta escala también se ha utilizado en estudios previos para evaluar los síntomas de abstinencia de opioides (Back et al., 2011; Hillhouse, Canamar, & Ling, 2013; Potter et al., 2010; Wilson et al., 2018).

Trastorno por Consumo de Opioides

El TCO se evaluó mediante una *checklist* de 9 ítems con opciones de respuesta dicotómicas (sí/no) basadas en los criterios diagnósticos del DSM-5 (APA, 2013). Se excluyeron los criterios de tolerancia y síndrome de abstinencia ya que los opioides se consumían bajo supervisión médica. A efectos comparativos, el TCO se dividió en dos grupos según la gravedad como en estudios previos (Boscarino, Hoffman, & Han, 2015; Von Korff et al., 2017): *TCO de moderado a grave* si se cumplían cuatro o más de los nueve criterios del DSM-5, y *TCO de no moderado a grave* si se cumplían menos de cuatro criterios.

Uso fuera de prescripción del opioide

El uso fuera de prescripción del opioide se evaluó a partir de un instrumento ad hoc que recogía la reducción o el aumento de la dosis del opioide sin supervisión médica.

Craving de opioides

La Escala de Craving de Weiss (Weiss, Griffin, & Hufford, 1995) utilizada en este trabajo es la versión española de la Cocaine Craving Scale (Weiss et al., 1995). La escala consta de 5 ítems calificados en una escala visual analógica (EVA) de 0 a 9 que han sido adaptados previamente para evaluar el deseo o ansia de consumir opioides prescritos en pacientes con dolor crónico (Martel et al., 2016; McHugh et al., 2014; Wasan et al., 2012). La puntuación total, que oscila entre 0 y 45, se calculó sumando la puntuación de cada ítem. Una puntuación de uno o superior indica la presencia de craving. En la versión original de la escala se encontró una buena consistencia interna (alfa de Cronbach >,82).

Estado de ánimo

La escala Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Quintana et al., 2003) es un autoinforme de 14 ítems que evalúa sintomatología ansioso-depresiva en la última semana. Las subescalas de ansiedad y depresión incluyen 7 ítems tipo Likert con diferentes respuestas descriptivas calificadas de 0 a 3. Los ítems se sumaron con el fin de obtener una puntuación para cada subescala en un rango de 0 a 21, siendo el punto de corte diagnóstico de 7 para ansiedad y 8 para depresión. La HADS ha mostrado una fuerte consistencia interna en su versión española (alfa de Cronbach=,86) y ha sido ampliamente utilizada para evaluar el malestar emocional en pacientes con dolor crónico (Diasso et al., 2019; Pierce et al., 2019; Rosenbloom, McCartney, Canzian, Kreder, & Katz, 2017).

Percepción del dolor

La versión española del Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF; Badia et al., 2003) se utilizó para evaluar la intensidad e interferencia del dolor a partir de 11 ítems calificados en una EVA de 0 a 10 (0=sin dolor/no interfiere, 10=el peor dolor posible/interfiere completamente). La subescala de intensidad del dolor está formada por 4 ítems que evalúan el dolor máximo, mínimo, medio y actual. La subescala de interferencia del dolor se compone de 7 ítems que abarcan diferentes dominios de funcionamiento (p. ej. actividades diarias, estado de ánimo, sueño, disfrute de la vida). Las puntuaciones totales se obtuvieron con la suma de cada ítem que osciló entre 0-40 para la intensidad del dolor y 0-70 para la interferencia del dolor. El BPI posee una alta fiabilidad (alfa de Cronbach>,87) y se ha utilizado en estudios previos para evaluar el estado de dolor crónico (Higgins, Smith, & Matthews, 2018; Kratz, Murphy, Kalpakjian, & Chen, 2018; Krebs et al., 2018; Veiga et al., 2018).

Procedimiento

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal en el que los participantes se seleccionaron a partir de un muestreo no probabilístico de conveniencia. El reclutamiento y las evaluaciones se realizaron durante las horas de consulta de la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Elche. Los participantes interesados fueron informados de los detalles del estudio y dieron su consentimiento informado. Los instrumentos fueron administrados en entrevistas individuales de 30 minutos por psicólogas capacitadas. No hubo ningún tipo de compensación por participar. Los Comités de Investigación y Ética de la Universidad Miguel Hernández y del hospital aprobaron todos los procedimientos del estudio.

Análisis estadísticos

Los análisis se realizaron a partir de la versión 25 del programa IBM SPSS Statistics con un nivel de confianza del 95%. Se aplicó el ajuste de Bonferroni para un criterio alfa igual a ,05 en las pruebas que incluyeron grupos de variables relacionadas con el propósito de reducir al mínimo el error tipo I.

Se utilizaron estadísticos descriptivos, incluyendo frecuencias con porcentajes y medias con desviaciones típicas para reportar las características de la muestra. Se aplicó el análisis bivariado de chi-cuadrado para las variables no continuas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas con el objetivo de realizar comparaciones en función de la gravedad de los síntomas de abstinencia. La prueba de U de Mann-Whitney se utilizó como una alternativa no paramétrica, ya que las variables continuas no cumplían los supuestos de distribución normal y homogeneidad de varianzas. También se obtuvieron los tamaños del efecto de *phi* de Cramer y *r* de Rosenthal, considerando un tamaño del efecto de 0,10 pequeño, 0,30 mediano y 0,50 grande. Finalmente, se realizó una regresión logística binaria con las variables

sociodemográficas, clínicas, psicológicas y de percepción del dolor que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado para determinar cuáles predecían una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia.

Resultados

Características de la muestra

Se recogieron datos de 404 pacientes cuyas edades oscilaban entre 25 y 88 años, con una media de 59,44 (DT=13,70) años. Las mujeres representaron el 71,3% (n=284) de la muestra. Los participantes consumían una media diaria de 40,44 (DT=50,61) mg de opioide y el tiempo medio en tratamiento con opioides fue de 26,59 (DT=34,21) meses en el momento de la evaluación (Tabla 1).

Tabla 1

Características de la muestra (N=404)

Variables	Muestra total (N=404)
Sociodemográficas	
Edad (años), M (DT)	59,44 (13,70)
Mujeres, % (n)	70,3 (284)
Hombres, % (n)	29,7 (120)
Tratamiento con fármacos opioides	
MED diaria (mg), M (DT)	40,44 (50,61)
Tiempo (meses), M (DT)	26,59 (34,21)
Síntomas de abstinencia de opioides	
Síntomas de abstinencia, M (DT)	48,18 (30,49)
No moderado-graves, % (n)	52,2 (211)
Moderado-graves, % (n)	47,8 (193)
Gravedad del TCO	
No moderado-grave, % (n)	68,8 (278)
Moderado-grave, % (n)	31,2 (126)

Nota: N=número de participantes; M=media; DT=desviación típica; %=porcentaje; MED: dosis de morfina equivalente.

Por otro lado, la prevalencia de los síntomas de abstinencia de opioides fue del 94,1% (n=380) con un promedio de gravedad igual a 48,18 (DT=30,49), siendo el rango de puntuación de 0 a 127. Además, el 31,2% (n=126) de la muestra cumplió los criterios de TCO moderado-grave (Tabla 1).

Análisis comparativo en función de la gravedad de los síntomas de abstinencia

La puntuación de la ARSW fue dicotomizada en participantes que experimentaban síntomas de abstinencia de moderado a graves y pacientes con síntomas no moderado a graves, tal y como se realizó en estudios previos (Ziedonis et al., 2009). La media total de los síntomas de abstinencia se utilizó como punto de corte.

La Tabla 2 muestra los estadísticos comparativos de las características de la muestra según la gravedad de los síntomas de abstinencia. El 47,8% (n=193) de los pacientes mostraron síntomas de abstinencia moderado-graves, lo que se asoció significativamente con una menor edad ($p<,025$), mayor dosis diaria del opioide ($p<,05$), mayor tiempo en tratamiento ($p<,025$) y con el uso de psicofármacos como hipnóticos, ansiolíticos o antidepresivos ($p<,05$), siendo el tamaño del efecto pequeño en todas las variables. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en el sexo ni en las tasas de uso inadecuado del opioide entre ambos grupos.

Asimismo, en aquellos pacientes que reportaron síntomas de abstinencia moderado-graves se encontró un porcentaje más alto de TCO moderado-grave ($p<,017$), craving ($p<,017$), ansiedad ($p<,025$) y depresión ($p<,025$). La magnitud de estas diferencias fue mediana para todas las variables, excepto para el craving que fue pequeña.

La gravedad de los síntomas de abstinencia también se relacionó significativamente con los resultados de dolor, ya que en el grupo de mayor severidad de los síntomas se

observaron niveles más altos de intensidad e interferencia del dolor ($p<,025$). Además, ambas variables alcanzaron un tamaño del efecto pequeño y mediano, respectivamente.

Tabla 2

Diferencias en las variables sociodemográficas, clínicas, psicológicas y de percepción del dolor según la gravedad de los síntomas de abstinencia (N=404)

VARIABLES	Síntomas de abstinencia no moderado-graves (n=211)	Síntomas de abstinencia moderado-graves (n=193)	Estadístico (valor p)	TE
Sociodemográficas				
Edad (años), M (DT)	61,31 (13,80)	57,40 (13,33)	$Z = 2,922 (,003)^a$	0,14
Mujeres, % (n)	69,7 (147)	71,0 (137)	$\chi^2 = 0,084 (,772)$	0,01
Hombres, % (n)	30,3 (64)	29,0 (56)		
Tratamiento con fármacos opioides				
MED diaria (mg), M (DT)	34,49 (38,62)	46,92 (60,49)	$Z = 2,175 (,030)^+$	0,12
Tiempo (meses), M (DT)	21,73 (26,42)	31,91 (40,48)	$Z = 2,557 (,011)^a$	0,14
Psicofármacos, % (n)	46,6 (104)	53,4 (119)	$\chi^2 = 6,236 (,013)^+$	0,12
Gravedad del TCO				
No moderado-grave, % (n)	84,4 (178)	51,8 (100)	$\chi^2 = 49,753 (,001)^b$	0,35
Moderado-grave, % (n)	15,6 (33)	48,2 (93)		
Uso fuera de prescripción del opioide, % (n)	49,8 (105)	53,4 (103)	$\chi^2 = 0,524 (,474)$	0,04
Craving, % (n)	30,8 (65)	43,0 (83)	$\chi^2 = 6,463 (,011)^b$	0,13
Estado de ánimo				
Ansiedad, % (n)	39,3 (83)	77,7 (150)	$\chi^2 = 60,836 (,001)^a$	0,39
Depresión, % (n)	29,9 (63)	67,9 (131)	$\chi^2 = 58,368 (,001)^a$	0,38
Percepción del dolor				
Intensidad, M (DT)	22,89 (6,42)	26,16 (6,53)	$Z = 4,620 (,001)^a$	0,24
Interferencia, M (DT)	37,41 (14,80)	50,75 (12,21)	$Z = 8,883 (,001)^a$	0,44

Nota: N=número de participantes; M=media; DT=desviación típica; %=porcentaje; TE=tamaño del efecto; MED= dosis de morfina equivalente.

^a Significativo para $\alpha=,05/2=,025$ (ajuste de Bonferroni para cada par de variables relacionadas)

^b Significativo para $\alpha=,05/3=,017$ (ajuste de Bonferroni para las 3 variables de gravedad del TCO, uso fuera de prescripción del opioide y craving)

[†] Significativo para $\alpha=,05$

Regresión logística binaria

El análisis de regresión logística binaria identificó un modelo final de cinco variables que se asociaron significativamente con los síntomas de abstinencia moderado-graves, con una R^2 de Nagelkerke igual a ,40 (Tabla 3). Cumplir los criterios del TCO moderado-grave (OR=2,82; IC 95% [1,61–4,93]; p =,001), la ansiedad (OR=2,21; IC 95% [1,42–4,35]; p =,007), la depresión (OR=1,81, IC 95% [0,95–2,81]; p =,037), una mayor interferencia del dolor (OR=1,05; IC 95% [1,03–1,07]; p =,001) y un mayor tiempo en tratamiento con opioides (OR=1,01; IC 95% [1,00–1,02]; p =,029) contribuyeron a aumentar la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides. El modelo logró clasificar correctamente al 73% de los casos, mostrando un 72% de sensibilidad y un 74% de especificidad.

Tabla 3

Regresión logística binaria para predecir los síntomas de abstinencia moderado-graves

Variabes	B	ET	Wald	OR [95% IC]	p
TCO moderado-grave	1,038	,284	13,361	2,824 [1,610 – 4,928]	,001†
Ansiedad	0,794	,295	7,243	2,212 [1,241 – 3,943]	,007†
Depresión	0,594	,286	4,332	1,812 [1,035 – 3,171]	,037†
Psicofármacos	0,138	,254	0,295	1,148 [0,698 – 1,888]	,587
Interferencia del dolor	0,050	,010	22,904	1,051 [1,030 – 1,072]	,001†
Intensidad del dolor	0,018	,020	0,742	1,018 [0,978 – 1,059]	,389
Tiempo con opioides	0,009	,004	4,770	1,009 [1,001 – 1,017]	,029†
Edad	0,003	,010	0,081	1,003 [0,984 – 1,023]	,775
MED diaria	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

Nota: ET=errores típicos, OR=Odds Ratio, MED=dosis de morfina equivalente.

† Significativo para α =,05

Discusión

El objetivo del presente trabajo fue analizar los factores de riesgo clínicos, psicológicos y de percepción del dolor asociados a la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides en una muestra de pacientes con dolor crónico no oncológico en tratamiento a largo plazo con estos fármacos.

Al igual que en estudios previos (Boscarino et al., 2015; Wilson et al., 2018), casi la mitad de la muestra presentó síntomas de abstinencia de una intensidad moderada-grave. Por lo general, los participantes mostraron una puntuación media de gravedad de 47,74 (DT=30,56) en los síntomas de abstinencia. Sin embargo, la puntuación obtenida es inferior que la reportada en estudios previos que incluyeron muestras dependientes de opioides con y sin dolor crónico (Back et al., 2011; Barbosa-Leiker, McPherson, Mamey, Burns, & Roll, 2014; Hillhouse et al., 2013; Wilson et al., 2018). Esta menor puntuación podría deberse a que en este trabajo sólo el 31% de los participantes cumplieron los criterios del TCO moderado-grave.

En relación con las características de la muestra, los resultados indicaron que una menor edad se asociaba significativamente con una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia. Una menor edad también se ha considerado en estudios previos como uno de los factores de riesgo para el TCO, el uso inadecuado o abuso de los opioides y para el abandono del tratamiento de la dependencia a los opioides (Blanco & Volkow, 2019; Cragg et al., 2019; Samples, Williams, Olfson, & Crystal, 2018; Webster, 2017). Por el contrario, no se hallaron diferencias significativas en la intensidad de los síntomas de abstinencia en función del sexo, lo que es congruente con lo señalado por otras investigaciones (Back et al., 2011; Dunn, Saulsgiver, Miller, Nuzzo, & Sigmon, 2015; Elliott & Jones, 2019).

Por otro lado, como en la literatura previa, se ha encontrado una asociación entre un mayor tiempo en tratamiento con opioides y la presencia de síntomas de abstinencia moderado-graves (Patel & Kosten, 2019; Thomson, Rait, & Miller, 2016). En este sentido, estudios previos señalan que evitar o reducir los síntomas de abstinencia es la razón más importante para el mantenimiento o el reinicio del tratamiento con opioides en los pacientes con dolor crónico (Cicero & Ellis, 2017; Rieb et al., 2016; Weiss et al., 2014). Del mismo modo, algunas investigaciones han indicado una asociación directa entre las dosis superiores de opioides y la gravedad de los síntomas de abstinencia (Glasper, Gossop, de Wet, Reed, & Bearn, 2008; Herring, Perrone, & Nelson, 2019), lo que queda respaldado por los resultados obtenidos en este trabajo.

También se ha encontrado que el uso de psicofármacos está relacionado con una mayor intensidad de los síntomas de abstinencia. Este resultado es consistente con estudios que asocian el síndrome de abstinencia con el uso concomitante de opioides y psicofármacos como los antidepresivos y anticonvulsivos (McCance-Katz, Sullivan, & Nallani, 2010), los cuales a su vez podrían ser utilizados de forma inadecuada para la reducción de los síntomas de abstinencia (Liebrenz et al., 2015; Mateu-Gelabert et al., 2017).

Por otra parte, resulta llamativo que en este trabajo no se encontró una asociación entre el uso inadecuado del fármaco y los síntomas de abstinencia. Pese a que el DSM-5 plantea que la presencia de síntomas de abstinencia es una consecuencia normal asociada al uso continuado de opioides y que solo debe tenerse en cuenta en el caso de que los pacientes no se ajusten a la pauta médica establecida (APA, 2013), no se observó una mayor gravedad del síndrome de abstinencia en aquellos pacientes que no cumplieron con el régimen de opioides prescritos. Por el contrario, sí se encontró una

asociación significativa entre el TCO moderado-grave y los síntomas de abstinencia más graves, tal y como señalaron otros autores (Coloma-Carmona et al., 2019).

Asimismo, el craving se relacionó con una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia. Estudios previos también describieron esta asociación y vincularon ambos fenómenos a una mayor frecuencia de uso del opiáceo (Klein & Seppala, 2019; Malcolm, Polanco, & Barsuglia, 2018, Northrup et al, 2015).

En relación con la efectividad de los opiáceos para la reducción del dolor, los síntomas de abstinencia también han mostrado una capacidad de retrasar o impedir una mejoría del dolor después de una reducción de la dosis (Edwards et al., 2016; Hooten et al., 2010; Rieb et al., 2016; Wachholtz & Gonzalez, 2014; Wang, Akbar, Weinsheimer, Gantz, & Schiltenswolf, 2011). Este trabajo respalda dichos hallazgos al encontrar una asociación significativa entre una mayor intensidad del dolor y los síntomas de abstinencia moderado-graves.

Además, se encontró que la interferencia del dolor estaba positivamente relacionada con una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia, tal y como se ha observado en investigaciones previas (Wilson et al., 2018). La combinación de síntomas de abstinencia moderado-graves y un alto impacto del dolor en la vida diaria se ha vinculado, a su vez, con el aumento de la intensidad del dolor, la ansiedad y la depresión (Elkader, Brands, Callaghan, & Sproule, 2009). En relación con esto, los síntomas de abstinencia moderado-graves también mostraron relaciones significativas con la sintomatología ansiosa y depresiva. Ambas relaciones son consistentes con otros estudios en pacientes con dolor crónico en tratamiento a largo plazo con opiáceos (Wilson et al., 2018) y con estudios en población general que consume otras sustancias psicoactivas (Manning et al., 2018; Rogers et al., 2019).

Finalmente, la regresión logística binaria realizada indicó que el TCO moderado-grave, la ansiedad, la depresión, una mayor interferencia del dolor y un mayor tiempo en tratamiento con opioides eran predictores estadísticamente significativos de un mayor riesgo de presentar síntomas de abstinencia de opioides moderado-graves. Además, las variables psicológicas se posicionaron como los predictores más fuertes de la gravedad de los síntomas de abstinencia.

Según estos hallazgos, aunque los síntomas de abstinencia se han considerado una adaptación fisiológica normal asociada al tratamiento a largo plazo con opioides (APA, 2013; Hasin et al., 2013), los factores psicológicos parecen desempeñar un papel fundamental en el aumento de la gravedad de los mismos.

A la vista de los resultados, parece importante incluir, junto al tratamiento farmacológico, intervenciones psicológicas centradas en el estado de ánimo y el manejo del dolor de modo que se reduzca la probabilidad de presentar síntomas de abstinencia más graves y, por lo tanto, prevenir la aparición del TCO o detener su progresión.

En base a la literatura revisada, este trabajo es pionero en el análisis de los factores de riesgo de la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides en población con dolor crónico que examina conjuntamente variables clínicas, psicológicas y de percepción del dolor. Además, proporcionar una visión general de los factores implicados en los síntomas de abstinencia permite adaptarse a la realidad de estos pacientes.

Sin embargo, los resultados obtenidos deberían considerarse en el contexto de ciertas limitaciones. En primer lugar, este estudio es transversal y no permite establecer la dirección de las relaciones encontradas puesto que evalúa de forma simultánea la gravedad de los síntomas de abstinencia y las variables sociodemográficas, clínicas, psicológicas y de percepción del dolor sin experimentar o intervenir sobre estas últimas.

Por ello, de cara a futuras investigaciones son necesarios estudios longitudinales. A pesar de ello, el modelo predictivo muestra un ajuste adecuado (R^2 de Nagelkerke=,40). También podrían encontrarse sesgos asociados al uso de autoinformes, como el de discapacidad social, pero éste fue minimizado a través de entrevistas cara a cara y con la participación voluntaria. Además, la administración de la ARSW y la Escala Craving de Weiss, medidas validadas en población con dolor crónico que consume opioides prescritos, proporciona una mayor fiabilidad a los resultados obtenidos.

En conclusión, este trabajo resalta la relación entre el TCO y la gravedad de los síntomas de abstinencia y la importancia de las variables psicológicas como predictoras de una mayor gravedad de estos síntomas, incluso cuando los opioides son consumidos bajo supervisión médica adecuada. En definitiva, la combinación del tratamiento psicológico y farmacológico podría ser fundamental en los pacientes con dolor crónico que consumen opioides como tratamiento a largo plazo para reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia y, de ese modo, mejorar el tratamiento integral del dolor crónico y reducir la probabilidad de que aparezcan TCOs.

Referencias

- Amass, L., Kamien, J. B., & Mikulich, S. K. (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine–naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence*, 58(1-2), 143-152. [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.). Glenview, IL: American Pain Society.
- American Psychiatric Association. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5 ed.). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Back, S. E., Payne, R. L., Wahlquist, A. H., Carter, R. E., Stroud, Z., Haynes, L., ... Ling, W. (2011). Comparative profiles of men and women with opioid dependence: Results from a national multisite effectiveness trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 37(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., ... 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)
- 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>
- 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>
- Berterame, S., Erthal, J., Thomas, J., Fellner, S., Vosse, B., Clare, P., ... Mattick, R. P. (2016). Use of and barriers to access to opioid analgesics: A worldwide, regional, and national study. *The Lancet*, 387(10028), 1644-1656. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00161-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00161-6)
- 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, Joseph 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, Joseph A., Rukstalis, M. R., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Ross, S., ... Stewart, W. F. (2011). Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: Comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. *Journal of Addictive Diseases*, 30(3), 185-194. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.581961>
- Campbell, G., Nielsen, S., Larance, B., Bruno, R., Mattick, R., Hall, W., ... Degenhardt, L. (2015). Pharmaceutical Opioid Use and Dependence among People Living with Chronic Pain: Associations Observed within the Pain and Opioids in

- Treatment (POINT) Cohort. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 16(9), 1745-1758.
<https://doi.org/10.1111/pme.12773>
- Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., ...
Deyo, R. A. (2015). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for
chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways
to Prevention Workshop. *Annals of Internal Medicine*, 162(4), 276-286.
<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.
- 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>
- 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.*, 0(0).
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.04.019>
- Curtis, H. J., Croker, R., Walker, A. J., Richards, G. C., Quinlan, J., & Goldacre, B. (2019). Opioid prescribing trends and geographical variation in England, 1998–2018: A retrospective database study. *The Lancet Psychiatry*, 6(2), 140-150.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30471-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30471-1)
- 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>
- Degenhardt, L., Bruno, R., Lintzeris, N., Hall, W., Nielsen, S., Larance, B., ... Campbell, G. (2015). Agreement between definitions of pharmaceutical opioid use disorders and dependence in people taking opioids for chronic non-cancer pain (POINT): A cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 2(4), 314-322.
[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., 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>
- 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. E., Barrett, F. S., Fingerhood, M., & Bigelow, G. E. (2017). Opioid Overdose History, Risk Behaviors, and Knowledge in Patients Taking Prescribed Opioids for Chronic Pain. *Pain Medicine*, 18(8), 1505-1515. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw228>
- 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, R. R., Dolman, A. J., Michna, E., Katz, J. N., Nedeljkovic, S. S., Janfaza, D., ... Wasan, A. D. (2016). Changes in pain sensitivity and pain modulation during oral opioid treatment: The impact of negative affect. *Pain Medicine*, 17(10), 1882-1891. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw010>
- 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>
- 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>
- Fields, H. L. (2011). The Doctor's Dilemma: Opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*, 69(4), 591-594. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.001>
- 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>
- Guy, G. P. (2017). Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6626a4>
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., ... Grant, B. F. (2013). DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Häuser, W., Schug, S., & Furlan, A. D. (2017). The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: A perspective from different continents. *Pain Reports*, 2(3).
<https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000599>
- Hayes, C. J., Payakachat, N., & Li, C. (2018). Evaluation of opioid use among patients with back disorders and arthritis. *Quality of Life Research*, 27(11), 3021-3035.
<https://doi.org/10.1007/s11136-018-1941-1>
- 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>
- Hooten, W. M., Mantilla, C. B., Sandroni, P., & Townsend, C. O. (2010). Associations between Heat Pain Perception and Opioid Dose among Patients with Chronic Pain Undergoing Opioid Tapering. *Pain Medicine, 11*(11), 1587-1598. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00962.x>
- Huffman, K. L., Shella, E. R., Sweis, G., Griffith, S. D., Scheman, J., & Covington, E. C. (2015). Nonopioid Substance Use Disorders and Opioid Dose Predict Therapeutic Opioid Addiction. *The Journal of Pain, 16*(2), 126-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.10.011>
- Just, J. M., Schwerbrock, F., Bleckwenn, M., Schnakenberg, R., & Weckbecker, K. (2019). Opioid use disorder in chronic non-cancer pain in Germany: A cross sectional study. *BMJ Open, 9*(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026871>
- 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>
- 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., ... 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>
- 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>
- Liebrenz, M., Schneider, M., Buadze, A., Gehring, M.-T., Dube, A., & Caflisch, C. (2015). High-Dose Benzodiazepine Dependence: A Qualitative Study of Patients' Perceptions on Initiation, Reasons for Use, and Obtainment. *PLOS ONE*, 10(11), e0142057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142057>
- Ling, W., Mooney, L., & Hillhouse, M. (2011). Prescription opioid abuse, pain and addiction: Clinical issues and implications. *Drug and alcohol review*, 30(3), 300-305. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00271.x>
- Livne, O., Shmulewitz, D., Lev-Ran, S., & Hasin, D. S. (2019). DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: Demographic and clinical correlates in U.S. adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 195, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.005>
- Malcolm, B. J., Polanco, M., & Barsuglia, J. P. (2018). Changes in Withdrawal and Craving Scores in Participants Undergoing Opioid Detoxification Utilizing

Ibogaine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 50(3), 256-265.

<https://doi.org/10.1080/02791072.2018.1447175>

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>

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., 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>
- 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., ... 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>
- Peckham, A. M., Fairman, K. A., Awanis, G., & Early, N. K. (2019). High-risk opioid prescribing trends in the outpatient setting prior to issuance of federal guidance. *Preventive Medicine Reports, 15*, 100892.
<https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100892>
- 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>
- Richards, G. C., Lluca, L. J., Smith, M. T., Haslam, C., Moore, B., O'Callaghan, J., & Strong, J. (2018). Effects of long-term opioid analgesics on cognitive performance and plasma cytokine concentrations in patients with chronic low back pain: A cross-sectional pilot study. *Pain Reports, 3*(4).
<https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000669>
- 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>

Rosen, R. L., Borges, A. M., Kibbey, M. M., Steinberg, M. L., Leyro, T. M., & Farris, S. G. (2019). Distress intolerance and withdrawal severity among daily smokers: The role of smoking abstinence expectancies. *Addictive Behaviors*, 99, 106048. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106048>

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., Colson, J., & Smith, H. S. (2013). Chronic pain treatment with opioid analgesics: Benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(11), 1201-1220. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.846517>

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.

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 (Malden, Mass.)*, 11(7), 1092-1098. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00881.x>

Stein, C., & Kopf, A. (2019). Pain therapy – Are there new options on the horizon? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 0(0).

<https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.002>

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>

Torralba, A., Miquel, A., & Darba, J. (2014). Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa “Pain Proposal”. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(1), 16-22. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003>

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.genhosppsy.2019.04.008>

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., Walker, R. L., Saunders, K., Shortreed, S. M., Thakral, M., Parchman, M., ... Dublin, S. (2017). Prevalence of prescription opioid use disorder among chronic opioid therapy patients after health plan opioid dose and risk reduction initiatives. *International Journal of Drug Policy*, 46, 90-98.

<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.053>

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>

Wachholtz, A., & Gonzalez, G. (2014). Co-morbid pain and opioid addiction: Long term effect of opioid maintenance on acute pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.010>

Wang, H., Akbar, M., Weinsheimer, N., Gantz, S., & Schiltenswolf, M. (2011). Longitudinal Observation of Changes in Pain Sensitivity during Opioid Tapering in Patients with Chronic Low-Back Pain. *Pain Medicine*, 12(12), 1720-1726. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01276.x>

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.0000000000002496>

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

Wilson, M., Finlay, M., Orr, M., Barbosa-Leiker, C., Sherazi, N., Roberts, M. L. A., ... 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., ... 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>

