

## REVISIÓN

# Revisión sistemática sobre el manejo clínico del dolor crónico y el trastorno por uso de opioides simultáneo

## *Systematic review on the clinical management of chronic pain and comorbid opioid use disorder*

BELTRÁN JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ\*, CRISTINA CALOMARDE-GÓMEZ\*, ANA LÓPEZ-LAZCANO\*\*, ANNA LLIGOÑA\*\*, ANTONI GUAL\*\*, HUGO LÓPEZ-PELAYO\*\*.

\* Universitat de Barcelona. Facultat de Medicina. Barcelona. España.

\*\* Grup Recerca Addiccions Clínica (GRAC-GRE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona. España.

### Resumen

La crisis causada por los opioides recetados y sus efectos secundarios relacionados son un problema de salud pública en todo el mundo. La mayoría de estos medicamentos se recetan para el afrontamiento del dolor crónico. La coexistencia del trastorno por uso de opioides (TUO) en pacientes con dolor crónico representa un desafío complejo debido a la necesidad de controlar tanto el dolor como el TUO. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia de los tratamientos posibles para dicha población con TUO y dolor crónico. Se ha realizado una revisión sistemática usando las bases de datos Cochrane Library, MEDLINE, PsycINFO y ClinicalTrials.gov, conforme a las pautas PRISMA. Los artículos elegibles abordaron los resultados en pacientes con dolor crónico y diagnóstico comórbido de TUO, después de aplicar una intervención. De 593 artículos identificados, nueve eran elegibles para la revisión cualitativa (n = 7 intervenciones farmacológicas; n = 2 intervenciones psicológicas). La metadona, la buprenorfina, la terapia cognitivo-conductual y el mindfulness mostraron resultados prometedores, pero los datos no eran concluyentes (<2 ECA con bajo riesgo de sesgo). No está claro si el tratamiento con agonistas opioides debe mantenerse o disminuirse y qué fármaco debe prescribirse para la terapia de sustitución de opioides (metadona o buprenorfina/naloxona). El mindfulness y la terapia cognitivo-conductual tienen un efecto discreto en la mejora del afecto negativo, pero no del dolor. El enfoque terapéutico podría individualizarse sobre la base de una toma de decisiones conjunta.

**Palabras clave:** trastorno por uso de opioides, dolor crónico, metadona, buprenorfina, terapia cognitivo-conductual

### Abstract

The crisis caused by prescribed opioids and their related side effects are a public health problem worldwide. Most of these are prescribed for coping with chronic pain. The coexistence of opioid use disorder (OUD) in patients with chronic pain represents a complex challenge due to the need for managing both pain and OUD. The aim of this systematic review is to evaluate the efficacy of feasible treatments for this population with OUD and comorbid chronic pain for both conditions. A systematic database search has been performed using Cochrane Library, MEDLINE, PsycINFO and ClinicalTrials.gov in compliance with PRISMA guidelines. Eligible articles addressed the outcomes in chronic pain patients with comorbid opioid use disorder after treatment interventions were applied. Of 593 identified articles, nine were eligible for qualitative review (n = 7 pharmacological interventions; n = 2 psychological interventions). Methadone, buprenorphine, cognitive-behavioral and mindfulness showed promising results, but data were inconclusive (<2 RCT with low risk of bias). It is unclear whether the opioid agonist treatment should be maintained or tapered and which drug should be prescribed for the opioid substitution therapy (methadone or buprenorphine/naloxone). Mindfulness and cognitive behavioral therapy have a discrete effect on improving negative affect but not pain. The therapeutic approach might be individualized under a shared decision-making basis.

**Key words:** opioid use disorder, chronic pain, methadone, buprenorphine, cognitive behavioral therapy

■ Recibido: Abril 2021; Aceptado: Diciembre 2021.

■ ISSN: 0214-4840 / E-ISSN: 2604-6334

### ■ Enviar correspondencia a:

Ana Isabel López-Lazcano. C/Villaruel 170, 08036, Barcelona (España).  
E-mail: ailopez@clinic.cat

**E**l dolor crónico (definido como «una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con una lesión de tejidos real o potencial, o semejante a esta» [International Association for the Study of Pain, 2020]), afecta a 25,3 millones de adultos (11,2%) en América (Nahin, 2015). La Organización Mundial de la Salud añade a la definición la duración del síntoma («persistente o recurrente durante más de tres meses» [Organización Mundial de la Salud, 2019]). Entre 5 y 8 millones de pacientes usan opioides para el dolor crónico (National Institutes of Health, 2014). Las recetas de opioides para el Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) han aumentado de manera drástica desde 1999, en particular en los Estados Unidos, país que consume el 80% de los opioides fabricados a nivel mundial (Brown y Sloan, 2017). En paralelo al aumento de las recetas médicas, las tasas del trastorno por uso de opioides (TUO) y de sobredosis también han aumentado (en 2015, hubo 33.091 muertes provocadas por sobredosis de opioides, el 63% de las muertes por sobredosis de drogas en general) (Rudd, Seth, David y Scholl, 2016).

Mientras la utilidad de los opioides para tratar el dolor agudo y oncológico es bien conocida (Wiffen, Wee, Derry, Bell y Moore, 2017), la eficacia de los opioides en el DCNO es objeto de controversia en la actualidad. No se ha podido demostrar la eficacia a largo plazo del control de dolor (Chou et al., 2015) y muchos pacientes dejan la terapia a largo plazo con opioides debido al insuficiente alivio del dolor o por eventos adversos (Noble et al., 2010). Respecto de estos efectos adversos de la terapia a largo plazo con opioides en pacientes con DCNO, la tasa de abuso de opioides estimada es entre el 21% y 29% y la tasa de adicción a opioides entre el 8% y 12% (Vowles et al., 2015). Es más, la tasa absoluta de eventos adversos con opioides es de 78%, mientras que la tasa absoluta de eventos adversos de cualquier evento grave es de 7,5% (Els et al., 2017). Las directrices sobre la prescripción de opioides para el dolor crónico (Busse et al., 2017; Dowell, Haegerich y Chou, 2016) desaconsejan el uso de opioides y, en caso de recetarse, debe usarse la dosis efectiva mínima (preferiblemente  $\leq 50$  de dosis equivalente a miligramos de morfina, DEM) (Busse et al., 2017; Dowell et al., 2016). Para pacientes con altas dosis de opioides ( $\geq 90$  DEM/día), es recomendable una estrategia de disminución, sobre todo para aquellos que no han alcanzado suficiente alivio de dolor (Busse et al., 2017; Dowell et al., 2016).

La 12.<sup>a</sup> recomendación de las Directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) sobre la prescripción de opioides para el dolor crónico (2016), publicadas por los CDC (Dowell et al., 2016), afirma que «los médicos deben ofrecer u organizar tratamiento basado en la evidencia (habitualmente tratamiento farmacológico con buprenorfina o metadona en combinación con terapias conductuales) para pacientes con TUO». La

justificación es que la disminución o suspensión de medicamentos opioides podría resultar en un aumento del dolor o del craving con el uso consecuente de sustancias ilícitas y daño potencial al paciente. Por otro lado, continuar con medicamentos opioides puede aumentar la tolerancia, provocar hiperalgesia, reforzar la adicción y provocar un posible uso abusivo. Mantener este equilibrio supone un gran desafío.

La metadona es un agonista sintético de los receptores opioides  $\mu$  con prolongada vida media (5-55h) aprobada como analgésico y tratamiento del TUO. También es un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), lo que significa que es útil para el dolor neuropático crónico. Sin embargo, debido a su compleja farmacocinética no lineal, sus potenciales efectos adversos incluyen eventos cardíacos (síndrome de QT largo, torsade de pointes, arritmias, etc.), riesgo de sobredosis y deben monitorizarse estrictamente los eventos leves, como sedación, estreñimiento, náusea o mareo. La duración de los efectos analgésicos de la metadona, además, son de 4-6h, requiriendo varias dosis diarias (Heinzerling, 2019). La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioides  $\mu$ , también aprobada como analgésico y tratamiento del TUO. Suele combinarse con la naloxona para disuadir el uso intravenoso. Aunque la absorción oral de naloxona es muy baja, la administración vía intravenosa provoca síntomas de abstinencia. Es también un antagonista de los receptores opioides  $\kappa$  y puede reducir la hiperalgesia. Como agonista parcial de los opioides, tiene efecto techo y, por tanto, un mejor perfil de seguridad, en comparación con los agonistas puros, como la metadona (Heinzerling, 2019). A pesar de su perfil de mayor seguridad, la metadona retiene más tiempo a los pacientes en tratamiento por TUO que la buprenorfina (Mattick, Breen, Kimber y Davoli, 2014). Las terapias psicológicas son una de las piedras angulares de los tratamientos de adicciones (Kampman y Jarvis, 2015). Por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual (TCC) ha mostrado su efectividad en los trastornos por uso de sustancias (Dutra et al., 2008), en el afrontamiento del dolor crónico (Williams, Eccleston y Morley, 2012), incluso en pacientes con DCNO y trastorno por uso de sustancias (Ilgen et al., 2016). La investigación también apoya la utilización de intervenciones basadas en mindfulness, como la prevención de recaídas basada en mindfulness (MBPR) (Bowen, Chawla y Marlatt, 2011), la mejora de la recuperación orientada con mindfulness (MORE) (Garland et al., 2014) y el tratamiento basado en mindfulness para pacientes con adicciones (MBAT) (Vidrine et al., 2016) para el tratamiento de conductas adictivas (Garland y Howard, 2018; Li, Howard, Garland, McGovern y Lazar, 2017), y ha obtenido tasas más altas de abstinencia entre usuarios de heroína (Chen et al., 2019). El mindfulness también ha sido útil para reducir el sesgo atencional hacia el dolor en pacientes con DCNO (Garland y Howard, 2013) y ha disminuido la

severidad del dolor y el deseo de opioides en pacientes con DCNO en riesgo de TUO (Garland et al., 2014).

Desafortunadamente, la evidencia de la 12.<sup>a</sup> recomendación de los CDC es extrapolada de estudios sobre el TUO general o el TUO con opioides recetados, pero ninguno específico de TUO en DCNO. Los resultados de estos estudios sobre el alivio del dolor no se centran específicamente en esta población. Este estudio tiene como propósito recopilar y analizar los datos más actuales y basados en la evidencia sobre el manejo clínico tanto del TUO como del dolor crónico simultáneo en aquellos pacientes con ambas afecciones, independientemente de si los tratamientos propuestos son farmacológicos o no farmacológicos, y enfocar los resultados en relación a la comorbilidad de ambas afecciones.

## Métodos

### Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Este estudio se realizó en conformidad con las directrices PRISMA (Moher, Liberati, Tetzlaff y Altman, 2009). Hay un protocolo anterior registrado en PROSPERO (CRD42020198672). Para la redacción de esta revisión sistemática, los investigadores buscaron artículos en relación con el DCNO y diagnóstico comórbido de TUO centrados en el manejo clínico basado en la evidencia. La Figura 1 muestra la combinación de los términos utilizados, en inglés. Las bases de datos elegidas para la búsqueda eran Cochrane Library, PsycINFO, MEDLINE y ClinicalTrials.gov por estar entre las bases de datos más utilizadas y de mayor aceptación (Murdoch University, 2021).

La búsqueda incluyó artículos desde la fecha de puesta en marcha de las bases de datos hasta diciembre de 2019, y el proceso de búsqueda y selección se realizó entre enero y marzo de 2020. La revisión se redactó entre abril y mayo de 2020. Dos investigadores diseñaron la estrategia de búsqueda, un investigador realizó la búsqueda y selección iniciales bajo la supervisión de otros dos investigadores y tres investigadores participaron en el proceso final de selección de los artículos a incluir en la revisión. No se evaluó la fiabilidad interjueces porque solo un investigador ejecutó la búsqueda y selección iniciales. La búsqueda se restringió a 1) estudios en humanos y 2) estudios completados.

### Criterios de inclusión y exclusión

La metadona y la buprenorfina son los únicos tratamientos aprobados para la comorbilidad de ambas afecciones. Con respecto a la literatura sobre la efectividad de las intervenciones psicológicas para el tratamiento del dolor crónico y para aumentar la abstinencia en TUO o para reducir los opioides recetados, hay alguna evidencia preliminar de que la TCC y el mindfulness pueden ser útiles, pero hasta la fecha las conclusiones son mixtas (Eccleston et al., 2017). Por otro lado, se ha excluido la naltrexona porque, a pesar de descripciones recientes de su efecto analgésico, su mecanismo es todavía incierto y es indicado solo para el tratamiento de TUO (y trastornos por uso de alcohol) y no ambas afecciones de interés simultáneas.

Las publicaciones eran elegibles si eran (1) metaanálisis o revisiones sistemáticas con una intervención farmacológica o psicológica para el tratamiento de DCNO y diagnóstico comórbido de TUO; (2) estudios clínicos aleatorizados, controlados y/o doble ciegos (ECA) con una intervención farmacológica o psicológica para el tratamiento de DCNO y diagnóstico comórbido de TUO; (3) estudios no aleatorizados y observacionales que evaluaron los resultados de pacientes en intervenciones farmacológicas y/o psicológicas para el tratamiento de DCNO y diagnóstico comórbido de TUO. Los estudios fueron excluidos si estaban redactados en un idioma diferente al inglés o el español, carecían de resultados publicados, o eran revisiones narrativas, informes de caso, cartas, editoriales y estudios en animales o de laboratorio.

Respecto de las preguntas PICO, los investigadores incluyeron artículos solo si la población íntegra tenía diagnóstico de ambos DCNO y TUO, independientemente del entorno, sexo, edad u otras características demográficas; la intervención activa (y comparador en los ECA) aplicada a los participantes era farmacológica, de metadona o buprenorfina/naloxona, o no farmacológica, de TCC o mindfulness; los resultados primarios y secundarios tenían que estar relacionados con el progreso del DCNO y/o el progreso del TUO tras la intervención aplicada, dado el propósito de la revisión de evaluar el desarrollo posintervención de ambas afecciones. Las Tablas 1, 2 y 3 muestran las preguntas PICO y las demás características de los estudios incluidos.

- 1) < chronic pain >
- 2) AND < opiate > OR < opioid > OR < narcotic >
- 3) AND < addiction > OR < misuse > OR < disorder > OR < aberrant behavior > OR < abuse > OR < dependence >
- 4) AND < methadone > OR < buprenorphine > OR < cognitive behavioral therapy > OR < mindfulness >

Figura 1. La combinación de términos utilizados para la búsqueda en la literatura, en título, resumen y/o palabras clave.

Tabla 1. Resumen de los estudios descriptivos observacionales farmacológicos.

Características de los participantes					
Autor, año	Diagnóst. de TUO	Diagnóst. de DCNO	Número de participantes (edad media)	% hombres	Entorno
Rhodin et al. 2006	DSM-IV	Valoración del dolor por un médico e historiales clínicos.	n = 60 (43)	51,6	Programa ambulatorio de mantenimiento con metadona en Suecia.
Pade et al. 2012	DSM-IV	Exploración física e historiales clínicos.	n = 143 (52)	93	Entorno de cuidados primarios para la población de veteranos militares en Nuevo México; EE. UU.
Streltzer et al. 2015	DSM-IV	Valoración del dolor en una clínica e historiales clínicos.	n = 43 (50)	70	Clínica ambulatoria de dolor psiquiátrico de Hawái, EE. UU.
Worley et al. 2017	DSM-IV	Autoinforme del paciente de dolor ≥3 meses y confirmación mediante un cribado médico.	n = 125 (sin especificación de la edad media).	52	Clínicas comunitarias afiliadas a una red nacional de ensayos clínicos (POATS) en diez ciudades de los EE. UU.

Intervención	Resultado primario	Otros resultados	Resultados
MTD por vía oral (dosis media de 99,5mg; rango 10-350mg) como tratamiento de TUO y DCNO en un programa piloto (duración media del tratamiento 38,3 meses, rango 1-94 meses).	Evaluación de analgesia.	Evaluación de efectos secundarios, calidad de vida e identificación de factores de riesgo para TUO en la población con DCNO.	Para pacientes con un seguimiento adecuado (48/60, 80%), 75% informaron un alivio del dolor «bueno» y 25% un alivio del dolor «moderado». La mayoría de los pacientes informó una mejora en su calidad de vida (media 50,8, rango 0-100). Efectos secundarios comunes incluyeron sedación, pérdida de energía, aumento de peso, insomnio, sudoración, debilidad, disfunción sexual y anorexia (>40%). El factor de riesgo principal para el desarrollo de un TUO era un historial previo de adicción o de trastorno mental.
BUP/NLX por vía sublingual (dosis media de BUP 16mg, rango 6-28mg).	Evaluación de analgesia en comparación con el inicio del estudio.	Recaída durante los primeros seis meses y retención en el tratamiento con BUP/NLX.	BUP/NLX disminuyeron significativamente (p < .001) el dolor (media 5,6; 95% IC 5,4 -5,8) en comparación con el inicio del estudio (media 6,39; 95% IC 6,2 - 6,6). El 65% de los pacientes eran abstinentes y en tratamiento durante seis meses. El 42% estaban en tratamiento con BUP/NLX más de seis meses, el 13% más de un año y el 3,5% más de 18 meses.
BUP/NLX por vía sublingual (dosis media de 8mg, rango 0,25-32mg; duración media del tratamiento 19 meses, rango 1-85 meses).	Análisis de la evolución de los pacientes a lo largo del curso de tratamiento.	Diferencias entre pacientes con y sin un historial de abuso de drogas y/o alcohol en relación con el dolor positivo no fisiológico (test de Waddell [Waddell, McCulloch & Kummel, 1980]), más de una localización de dolor, tabaquismo, receta médica de BNZ y tasas de mantenimiento en tratamiento o desintoxicación.	Durante el tratamiento, diez pacientes retomaron los opioides recetados, abandonaron el tratamiento o se trasladaron a un programa certificado de tratamiento de abuso de opioides (23%); 19 pacientes continuaron el tratamiento (44%); tres pacientes lograron la desintoxicación (7%); tres pacientes se trasladaron a otro lugar de cuidados (7%); seis pacientes se perdieron en el seguimiento (14%); dos pacientes fallecieron (4,7%), uno de sobredosis. Continuaron su tratamiento durante más de seis meses 35 pacientes (74%). No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin un historial de abuso de drogas/alcohol en relación al dolor positivo no fisiológico (100% vs. 72%), más de una localización de dolor (53% vs. 61%), tabaquismo (67% vs. 47%), receta médica de BNZ (53% vs. 36%) y tasa de mantenimiento en tratamiento o desintoxicación (47% vs. 54%).
BUP/NLX disminuyente (rango máximo de las dosis 8-32mg) durante cuatro semanas, además de ocho semanas de seguimiento.	Correlación entre volatilidad del dolor durante la fase de disminución con riesgo de recaída (valoración mediante un cribado de uso autoinformado y pruebas de detección de drogas en orina).	Correlación entre dolor al inicio del estudio y grado de mejora de la analgesia con riesgo de recaída (valoración mediante un cribado de uso autoinformado y pruebas de detección de drogas en orina).	La volatilidad del dolor tuvo una correlación significativa con un resultado positivo en la prueba de detección de drogas en orina (RM: 2,43; IC 95% 1,03-5,76; p = .04) y uso autoinformado de drogas (RTI: 1,66; IC 95% 1,20-2,58; p = .009). Hubo una correlación significativa entre un menor grado de alivio del dolor y un resultado positivo en la prueba de detección de drogas en orina (2,38; IC 95% 1,13-5,02; p = .02) y uso autoinformado de drogas (RTI: 1,4; IC 95% 1,02-1,97; p = .04). El dolor al inicio del estudio no tuvo una correlación significativa con un resultado positivo en la prueba de detección de drogas en orina (RM: 1,13; p = .44) ni con uso autoinformado de drogas (RTI: 1,16; p = .42).

Nota: BNZ: benzodiazepinas; BUP/NLX: buprenorfina/naloxona; DCNO: Dolor Crónico No Oncológico; DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.ª edición (American Psychiatric Association, 1993); RTI: razón de tasas de incidencia; MTD: metadona; RM: razón de momios; TUO: trastorno por uso de opioides; POATS: estudio de tratamiento con opioides recetados para la adicción a opioides (del inglés, Prescription Opioid Addiction Treatment Study) (Weiss et al., 2011); EE. UU.: Estados Unidos de América.

Tabla 2. Resumen de los ensayos clínicos farmacológicos abiertos, controlados y aleatorizados.

Características de los participantes		Características de los participantes		Características de los participantes		Características de los participantes		Características de los participantes		
Autor, año	Diagnóst. de TUO	Diagnóst. de DCNO	Número de particip. (edad med.)	% homb.	Entorno	Intervención	Comparador activo	Resultado primario	Otros resultados	Resultados
Blondell et al. 2010	DSM-IV	Valor multidisciplin. del dolor e historiales clínicos.	n = 12 (45)	50	Clinicas ambulatorias de un hospital universitario de tercer nivel en el estado de Nueva York, EE. UU.	Tres comprimidos* por vía sublingual de 2/0.5mg de BUP/NLX (dosis estable) por día durante seis meses.	Tres comprim.* por vía sublingual de 2/0.5mg de BUP/NLX por día durante un mes, dos durante un mes, uno durante dos meses y ninguno durante dos meses (dosis disminuyente).	Retención del tratamiento al finalizar cada protocolo.	Núm. de días de uso de sustancias ilícitas o lícitas o de alcohol, según autoinforme del particip. o resultado positivo en la prueba de detección de drogas en orina; inicio y particip. en terapia conductual o asesoramiento médico.	Cinco de cada seis participantes en el grupo de «dosis estable» completó el protocolo, en comparación con ningún participante de los seis en el grupo de «dosis disminuyente», que obtuvo significancia ( $p = .015$ ), con un RR** de 0.1667 (IC 95% 0.0278 – 0.9975; $p = .0497$ ). Dado que ninguno de los pacientes en el brazo del comparador activo completó el protocolo, no se analizaron los resultados secundarios.
Neumann et al. 2013	DSM-IV-TR y DAST > 4	Dolor en relación con la columna vertebral o una articulación grande, confirmado mediante diagnóstico por imagen e historiales clínicos.	n = 54 (38;3)	53,7	Centro ambulatorio de cuidados primarios en Nueva York, EE. UU.	Comprimidos de BUP/NLX por vía sublingual 4/1-16/4mg (dosis media 14,93/3,73mg) por día, repartido entre 2-4 tomas diarias durante seis meses.	Comprimidos de MTD por vía oral 20-60mg (dosis media 29,09mg) por día, repartido entre 2-4 tomas diarias durante seis meses.	Analgésia auto-informada a los seis meses, en comparación con la visita inicial.	Retención del tratamiento; funcionamiento autoinformado, uso de drogas y alcohol autoinformado.	El cambio porcentual medio de dolor desde el inicio del estudio entre el grupo de BUP/NLX (87,4, SD = 33,4) y el grupo de MTD (88,6, SD = 24,5) no era significativo ( $p = .918$ ); hubo un efecto de seguimiento ( $p = .043$ ) y en ambos tratamientos los participantes informaron la disminución de dolor (media = 5,5, SD = 1,9) en comparación con el inicio del estudio (media = 6,3, SD = 1,2) con una disminución del dolor de 12,75% en tamaño del efecto medio ( $d$ de Cohen = 0,52). Completaron el protocolo 26 participantes (48,1%), 13 en cada brazo, sin diferencias significativas ( $p = .77$ ). El cambio porcentual medio de funcionamiento desde el inicio del estudio entre el grupo de BUP/NLX (121,9, SD = 63,9) y el grupo de MTD (113,8, SD = 62,5) no era significativo ( $p = .787$ ). Cinco participantes en el grupo de BUP/NLX informaron el uso de opioides, en comparación con ningún participante en el grupo de MTD, que era significativo ( $p = .039$ ). Cuatro participantes en el grupo de BUP/NLX informaron del uso de alcohol, en comparación con dos en el grupo de MTD, sin diferencias significativas ( $p = .645$ ).
Neumann et al. 2019 ***	DSM-IV-TR y DAST > 4	Cirugía de espala fallida, según confirmación mediante exploración física o diagnóstico por imagen.	n = 19 (41,1)	31,6	Centro ambulatorio de cuidados primarios en Nueva York, EE. UU.	Comprimidos de BUP/NLX por vía sublingual 8/2-16/4mg por día, repartidos entre 2-4 tomas diarias durante seis meses.	Comprimidos de MTD por vía oral 30-60mg por día, repartidos entre 3-4 tomas diarias durante seis meses.	Analgésia auto-informada.	Funcionamiento autoinformado; uso de sustancias ilícitas; depresión; craving.	La severidad media de dolor entre los participantes que completaron el tratamiento (10, seis en MTD y cuatro en BUP/NLX), medido con una EVA a los seis meses era 71,8 (SD = 20,9) en el grupo de BUP/NLX en comparación con 36,3 (SD = 22,4) en el grupo de MTD, sin diferencias significativas ( $p = .097$ ). El funcionamiento, medido con una EVA, en el grupo de MTD era 31,7 (SD = 25,1) en comparación con 71,3 (SD = 16,0) en el grupo de BUP/NLX, sin diferencias significativas ( $p = .088$ ). Entre los participantes que completaron el tratamiento, un participante en cada brazo tuvo un resultado positivo en la prueba de detección de opioides en orina al final del protocolo, en comparación con tres en el grupo de BUP/NLX y cuatro en el grupo de MTD al inicio del estudio. La depresión, evaluada con el BDI, puntuó 17,0 (SD = 18,2) en el grupo de MTD en comparación con 15,3 (SD = 14,2) en el grupo de BUP/NLX, sin diferencias significativas ( $p = .895$ ). La medición media de craving entre los participantes que completaron el tratamiento medido con una EVA a los seis meses era 11,7 (SD = 18,1) en el grupo de MTD, en comparación con 27,2 (SD = 31,7) en el grupo de BUP/NLX, sin diferencias significativas ( $p = .348$ ).

Nota: BDI: Beck Depression Inventory (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961); BUP/NLX: buprenorfina/naloxona; DCNO: Dolor Crónico No Oncológico; DAST: Drug Abuse Screening Test (Skinner, 1982); DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.ª edición (American Psychiatric Association, 2000); MTD: metadona; TUO: trastorno por uso de opioides; SD: desviación estándar; EE. UU.: Estados Unidos de América; EVA: escala visual analógica.

\* Las dosis iniciales pueden ajustarse, según la respuesta individual del paciente.

\*\* Los revisores calcularon el RR utilizando [www.medcalc.org/calculator\\_risk.php](http://www.medcalc.org/calculator_risk.php).

\*\*\* Los resultados se han extraído de los que se publicaron en el protocolo (National Library of Medicine US, 2019) cuando el artículo original los presentó para ambos tratamientos en lugar de forma individualizada.

Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos no farmacológicos abiertos, controlados y aleatorizados.

Características de los participantes									
Autor, año	Diagnóst. de TUO de DCNO	Número de particip. (edad med.)	% hom.	Entorno	Intervención	Comparador activo	Resultado primario	Otros resultados	Resultados
Barry et al. 2019*	Dolor auto-informado entre moderado y severo en la zona lumbar de la espalda ( $\geq 4$ ENC) durante seis meses.	n = 40 (38,1)	62,5	Clínica ambulatoria de dolor en Connecticut, EE. UU.	TCC (una sesión semanal de entre 30-45 minutos) durante 12 semanas.	MDC (cuatro sesiones semanales de entre 15-20 minutos) durante 12 semanas.	Tasas de abstinencia en comparación con el inicio del estudio; reducciones significativas en la interferencia del dolor ( $\geq 2$ puntos) desde el inicio del estudio.	Número de semanas consecutivas máximas de abstinencia; tasas de reducción significativa ( $\geq 2$ puntos) de la intensidad del dolor desde el inicio del estudio.	La proporción de pacientes abstinentes es significativamente más alta, en comparación con el inicio del estudio, en el grupo de TCC, en comparación con el grupo de MDC [Wald $\chi^2(1) = 5,47; p = ,019$ ]. No se hallaron diferencias significativas ( $\geq 2$ puntos) en la interferencia del dolor desde el inicio del estudio entre los grupos de TCC (42,9%) y de MDC (42,1%) [ $\chi^2(1, N) = 40 = 0,002, p = ,962$ ]. La media de semanas consecutivas de abstinencia en el grupo de TCC era 6,1 ( $SD = 4,2$ ) y 3,9 ( $SD = 3,3$ ), y no era significativo ( $p = ,06$ ). La intensidad del dolor desde el inicio del estudio en el grupo de TCC era 14,3% y 15,8% en el grupo de MDT, y no era significativo [ $\chi^2(1, N) = 40 = 0,018, p = ,894$ ].
Garland et al. 2019 **	DCNO $\geq 8$ en la escala de Gracely Box (Gracely & Kwilosz, 1988) durante dos o más meses.	n = 30 (50,4)	50	Clínica ambulatoria de tratamiento con metadona en Nueva Jersey, EE. UU.	La MORE en ocho sesiones de intervención de terapia grupal, dos horas semanales (se pidió a los participantes que practicarán 15 minutos de mindfulness cada día).	TMM.	Craving.	Intensidad de dolor; molestia del dolor; estrés; afecto positivo.	El grupo de MORE informó un 44% menos craving que el grupo de TMM, una diferencia significativa (Grupo X Tiempo B = $-0,019, SE = 0,005, p < ,001$ ). La intensidad del dolor no alcanzó significación ( $p > ,1$ ). El grupo MORE informó un 13% menos molestia del dolor que el grupo de TMM, una diferencia significativa (Grupo X Tiempo B = $-0,007, SE = 0,003, p = ,025$ ). El grupo MORE informó un 26% menos estrés que el grupo de TMM, una diferencia significativa (Grupo X Tiempo B = $-0,014, SE = 0,004, p = ,003$ ). El grupo MORE informó un 22% mayor afecto que el grupo de TMM, una diferencia significativa (Grupo X Tiempo B = $-0,01, SE = 0,004, p = ,017$ ).

Nota. BUP/NLX: buprenorfina-naloxona; TCC: terapia cognitivo conductual; DCNO: Dolor Crónico No Oncológico; DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.ª edición, Texto Revisado (American Psychiatric Association, 2000); MDC: asesoramiento médico en el uso de metadona (del inglés, «methadone drug counseling»); TMM: tratamiento de mantenimiento con metadona; MORE: mejora de la recuperación orientada con mindfulness; MTD: metadona; ENC: escala numérica de clasificación; SD: desviación estándar; SE: error estándar; EE. UU.: Estados Unidos de América.

\*Este es un estudio piloto cuyo enfoque es la viabilidad y la aceptabilidad. Los resultados son aquellos considerados como resultados de eficacia preliminares.

\*\*Los resultados se obtienen de la evaluación ecológica momentánea de un ensayo clínico inacabado.

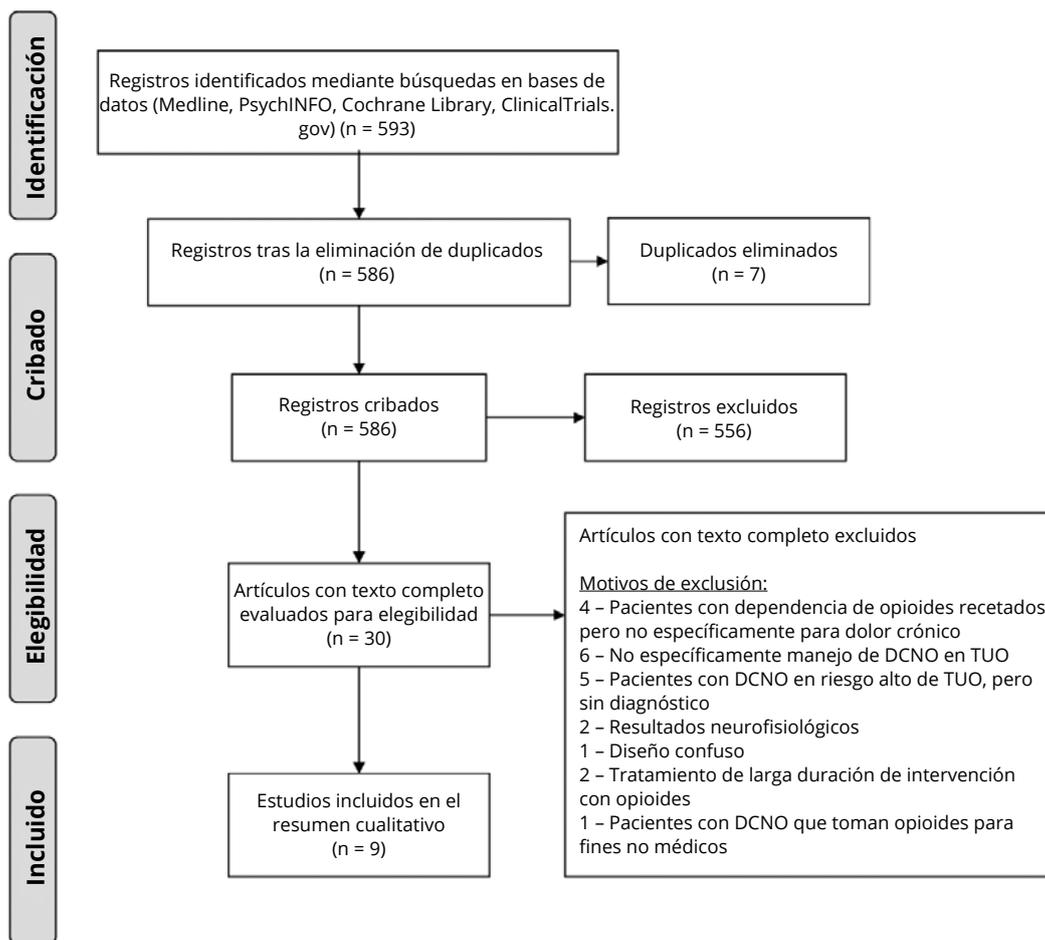


Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda de la literatura, el proceso de inclusión y los motivos de exclusión después de la evaluación de los textos íntegros.

Del total de 593 artículos que cumplieron los criterios de búsqueda, se detectaron con Mendeley Reference Manager® software siete publicaciones duplicadas que se eliminaron. Por tanto, se hizo una criba de los títulos y resúmenes de 586 registros y se valoró la elegibilidad de 30 estudios íntegros. La Figura 2 muestra el diagrama de flujo de la revisión sistemática de este estudio.

### Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se basó en los estudios sobre los ECA por su mayor nivel de evidencia. Para este fin, los autores evaluaron la calidad metodológica mediante la herramienta de riesgo de sesgo (RoB2) de Cochrane (Sterne et al., 2019).

## Resultados

El resumen cualitativo incluyó nueve estudios: cinco ECA y cuatro estudios observacionales. Los resultados de los estudios se organizaron por tratamiento farmacológico y psicológico. Tras la extracción de los textos íntegros, se de-

tectaron diferencias metodológicas significativas entre los estudios, lo que impidió la agrupación de los resultados obtenidos para la realización de un análisis cuantitativo.

### Tratamientos farmacológicos

La metadona fue objeto de estudio en un estudio observacional y en dos ECA. El estudio observacional informó que el alivio del dolor era «bueno» o «moderado» en el 75% y el 25% de los participantes, respectivamente (Rhodin, Grönbladh, Nilsson y Gordh, 2006). Los dos ECA que compararon la efectividad de la metadona con buprenorfina/naloxona no mostraron diferencias significativas respecto de la analgesia y la recaída (Neumann, Blondell, Hoopsick y Homish, 2019; Neumann et al., 2013).

Tres estudios observacionales y tres ECA evaluaron la buprenorfina/naloxona. Un estudio observacional informó de un efecto analgésico significativo en comparación con el inicio del estudio y una tasa de abstinencia para seis meses y retención del tratamiento de 65% (Pade, Cardon, Hoffman y Geppert, 2012), mientras que otro estudio observacional informó de una retención del tratamiento de

74% a los seis meses (Streltzer, Davidson y Goebert, 2015). Un estudio observacional halló una correlación positiva durante el tratamiento con buprenorfina entre una mayor volatilidad del dolor o peor mejoría del dolor y recaída en el consumo de opioides (Worley, Heinzerling, Shoptaw y Ling, 2017). Un ECA comparó la disminución de las dosis con dosis estables de buprenorfina/naloxona e informó de un riesgo relativo de 0,17 (calculado para esta revisión sistemática) de no completar el tratamiento cuando las dosis eran estables en lugar de disminuyentes (Blondell et al., 2010). Como señalamos anteriormente, dos ECA compararon metadona con buprenorfina/naloxona. Ninguno demostró diferencias significativas entre estos tratamientos respecto de la analgesia y la tasa de recaída (Neumann et al., 2013, 2019).

Uno de los dos ECA que compararon metadona con buprenorfina/naloxona destacaron que, incluso sin diferencias significativas, hubo una disminución del dolor en 12,75% ( $d$  de Cohen = 0,52) en ambos tratamientos en comparación con el inicio del tratamiento (Neumann et al., 2013).

La Tabla 1 resume detalles adicionales de los estudios observacionales incluidos y la Tabla 2 resume detalles adicionales de los ECA.

### **Tratamientos psicológicos**

Un ECA estudió la TCC (estudio piloto con aceptabilidad y viabilidad, pero no eficacia, como resultados principales). Informó de una proporción significativamente más elevada de abstinencia en pacientes en TCC (Wald  $\chi^2(1) = 5,47$ ,  $p = ,019$ ). El número de semanas consecutivas máximas de abstinencia del uso de opioides para fines no médicos era más elevado para los pacientes asignados a TCC que para los pacientes asignados al grupo de control (media 6,1 [ $SD$  4,2] y 3,9 [ $SD$  3,3]), respectivamente,  $d$  de Cohen = 0,58, calculado para esta revisión sistemática. No se hallaron diferencias significativas respecto de la analgesia (Barry et al., 2019).

El mindfulness se estudió en una evaluación ecológica momentánea de un ECA (todavía en curso). Informó de una disminución significativa del craving y el estrés y un aumento significativo del afecto positivo (Grupo X Tiempo B = -0,019,  $SE = 0,005$ ,  $p < ,001$ ). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas respecto de la analgesia (Garland, Hanley, Kline y Cooperman, 2019).

La Tabla 3 resume más detalles de estos estudios.

### **Evaluación de la calidad metodológica**

El riesgo de sesgo se analizó en cinco ensayos clínicos (Figuras 3-6) con la herramienta RoB 2 de Cochrane (Sterne et al., 2019).

Se evaluaron tres ECA farmacológicos: uno comparando dosis estables de buprenorfina con dosis disminuyentes y dos comparando la eficacia de buprenorfina y de me-

tadona. La buprenorfina mostró su superioridad cuando se administró en dosis estables, pero no pudo mostrar su superioridad en comparación con metadona. Sin embargo, los tres estudios mostraron un riesgo alto de sesgo en general, principalmente debido a importantes desviaciones del protocolo.

Se evaluaron 2 ECA psicológicas: un estudio comparó la TCC y el asesoramiento médico en el uso de metadona y otro estudio comparó el mindfulness y el tratamiento de mantenimiento con metadona. Ambas terapias informaron de tasas de abstinencia y/o mejora emocional (craving, ansiedad, estrés) significativamente más altas, pero no demostraron diferencias importantes en cuanto a la analgesia. Respecto de la evaluación del riesgo de sesgo, solo el estudio de la TCC tuvo un riesgo de sesgo bajo en general, mientras que el estudio de mindfulness mostró un alto riesgo de sesgo con un sesgo importante en la selección de los resultados informados. A pesar del bajo riesgo de sesgo del estudio sobre la TCC, hay que tener en cuenta que es un estudio piloto.

## **Discusión**

Tras la extracción completa y el análisis de los estudios, ninguno de los tratamientos propuestos (metadona, buprenorfina-naloxona, TCC y mindfulness) ha mostrado evidencia sólida para el tratamiento de DCNO y diagnóstico comórbido de TUO, en al menos dos ECA con bajo riesgo de sesgo, incluyendo un grupo de control (placebo, comparador activo o tratamiento habitual).

La metadona y la buprenorfina son útiles en el tratamiento de DCNO y diagnóstico comórbido de TUO. Sin embargo, esta evidencia se basa en estudios observacionales y tres ECA de baja calidad. Dado que la metadona se utilizó como comparador activo, no pudo ser evaluada en los ECA. Respecto de la buprenorfina, parece ser que la estrategia de mantenimiento tiene mayor utilidad que una estrategia de disminución de las dosis hasta la discontinuación (Blondell et al., 2010), dado que el dolor provocó y aumentó la demanda de analgésicos. No se pudo demostrar mayor efectividad de la buprenorfina en comparación con la metadona en dos ECA de superioridad (Neumann et al., 2013, 2019), ni para dolor ni para abstinencia. No obstante, cuando los grupos se analizaron en ambos tratamientos, se halló una mejora importante en comparación con el inicio del estudio. Debido a la insuficiente evidencia y las limitaciones de los estudios, no puede hacerse ninguna afirmación respecto de la eficacia, ni evaluar la preferencia de un tratamiento sobre el otro. Está claro que estos pacientes necesitan terapia de sustitución de opiáceos, pero ha de evaluarse la eficacia mediante un estudio doble ciego aleatorizado con una población más grande; con una aleatorización que tenga en cuenta la intensidad del dolor al inicio del estudio y el historial de consumo de opioides; con

## Materiales de apoyo

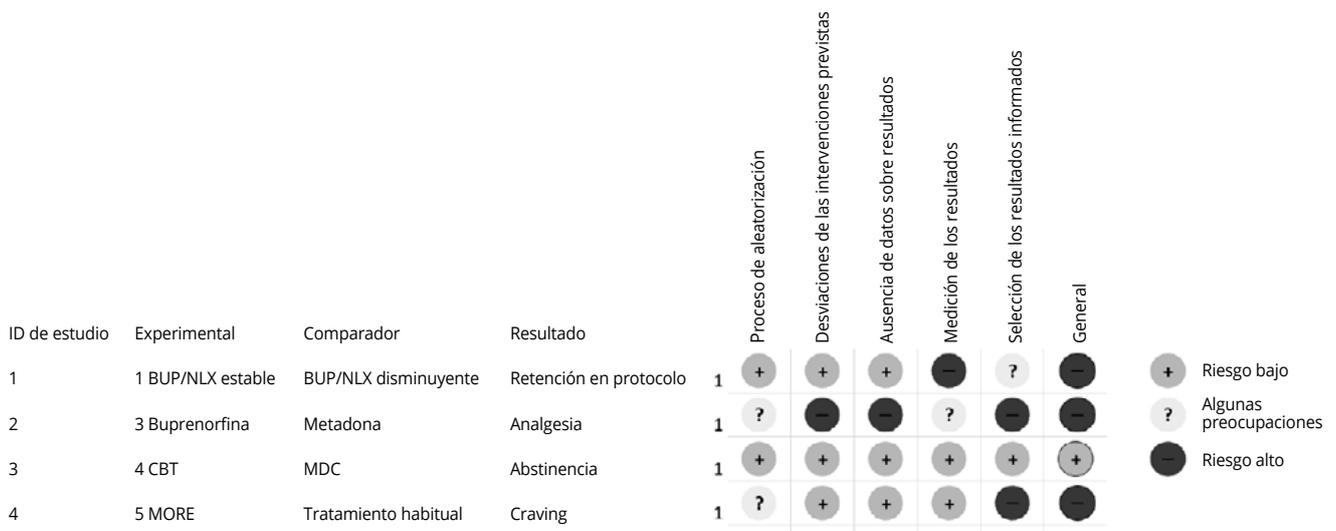


Figura 3. Panel de riesgo de sesgo RoB2 para los ensayos clínicos aleatorizados incluidos (análisis por intención de tratar).

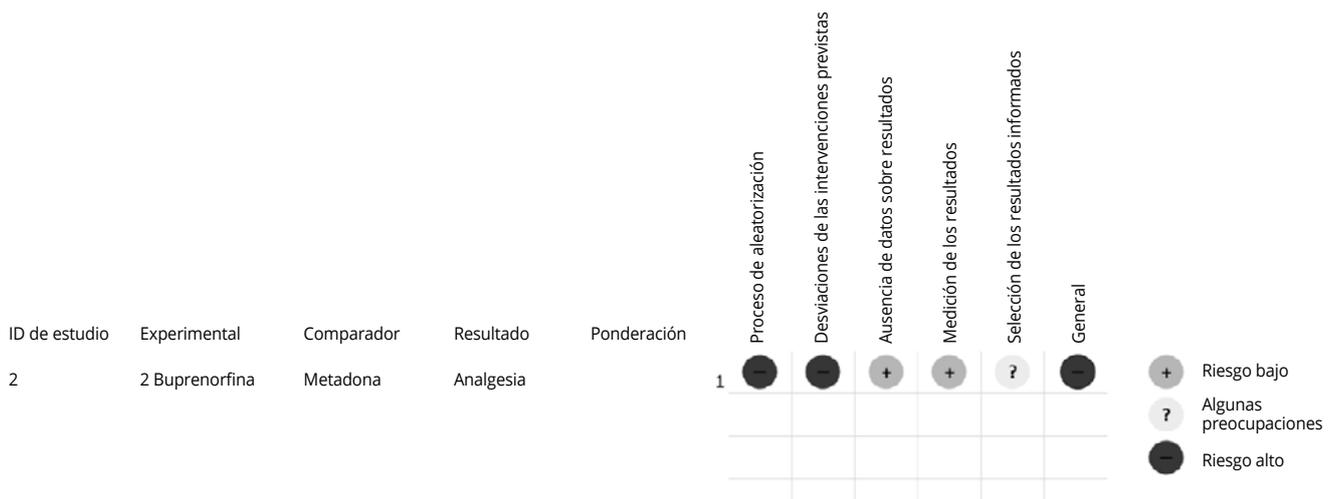


Figura 4. Panel de riesgo de sesgo RoB2 para los ensayos clínicos aleatorizados incluidos (análisis por protocolo).

resultados primarios definidos como el cambio en el uso de opioides desde el inicio del estudio (cuando la recaída es el resultado primario) medido con un solo método o el cambio en la intensidad del dolor desde el inicio del estudio (cuando la analgesia es el resultado primario), utilizando herramientas estandarizadas para la medición de dolor crónico (p. ej., Brief Pain Inventory [Cleeland, 2009]).

Con relación a su farmacodinamia, la buprenorfina-naloxona sería una mejor opción por su perfil de seguridad, pero para el dolor incontrolado/severo con buprenorfina-naloxona debe considerarse el uso de metadona en pacientes altamente motivados (Neumann et al., 2019).

Respecto de intervenciones psicológicas, se estudiaron dos intervenciones diferentes con un diseño de ECA: TCC y mindfulness. Ambos estudios afirman ser los primeros

de su tipo en estos pacientes. De hecho, uno es un estudio piloto y el otro una evaluación ecológica momentánea de un ensayo clínico inacabado. Los resultados son positivos hacia la gestión de las emociones negativas en relación con el TUO y el DCNO. Sin embargo, ninguno demuestra ser mejor que el tratamiento estándar para aliviar el dolor (Barry et al., 2019; Garland et al., 2019). Es más, como es el caso en estudios piloto, los resultados primarios son viabilidad y aceptación en lugar de resultados reales en cuanto al TUO y el DCNO, lo que disminuye su fiabilidad e impide evaluar su eficacia real. También, solo un estudio que evaluó la eficacia de la TCC tuvo un bajo riesgo de sesgo. Estudios futuros deben seguir las mismas recomendaciones dadas para los estudios farmacológicos, con la excepción de los estudios doble ciegos en los cuales no son aplica-

### Como porcentaje (intención de tratar)

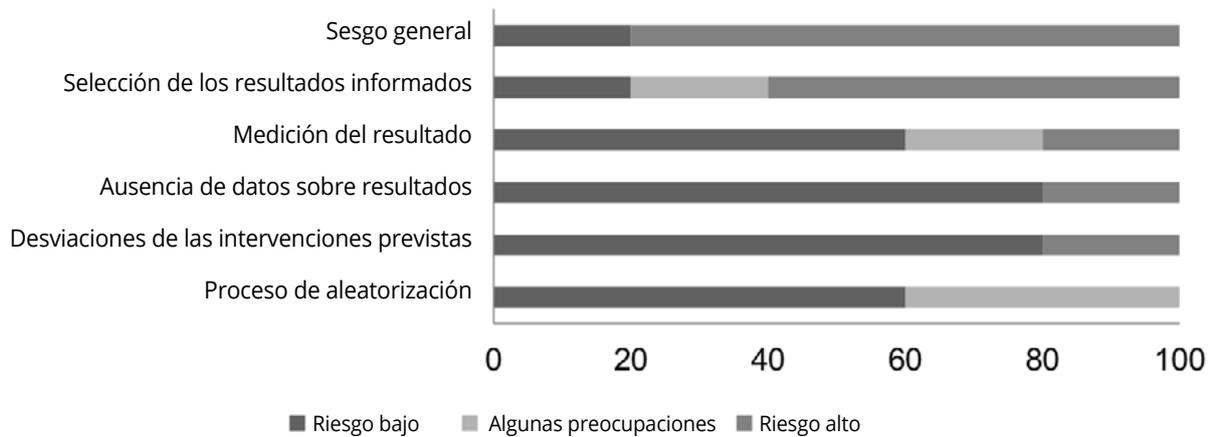


Figura 5. Panel de riesgo de sesgo RoB2 para los ensayos clínicos aleatorizados incluidos (análisis por intención de tratar).

### Como porcentaje (por protocolo)

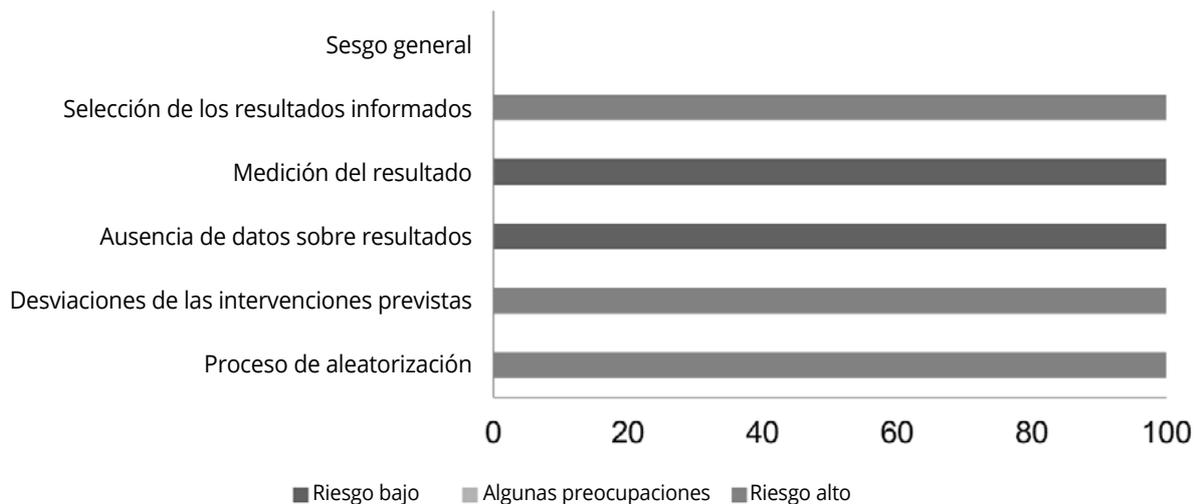


Figura 6. Panel de riesgo de sesgo RoB2 para los ensayos clínicos aleatorizados incluidos (análisis por protocolo).

bles. Es más, los resultados principales deben abordar la eficacia, dado que ya se han demostrado la viabilidad y la aceptación.

Sobre este tema se ha encontrado solo una revisión de la literatura (Eilender, Ketchen, Maremmani, Saenger y Fareed, 2016) y una revisión sistemática (Morasco et al., 2011). La revisión sistemática intentó evaluar la eficacia del tratamiento para el TUO y el DCNO (entre otras cuestiones respecto al TUO y el DCNO, como las características epidemiológicas o los factores de riesgo involucrados) e informó de una calidad de evidencia media-baja. Sin embargo, al analizar los artículos incluidos en la revisión, la mayoría de los pacientes no cumplió los criterios de

diagnóstico previo de TUO y de DCNO. Nuestra revisión actual incluye ocho artículos que no formaron parte de la revisión sistemática mencionada de 2011. Esta puede ser la primera revisión sistemática en incluir únicamente estudios con participantes con diagnóstico de TUO y de DCNO en una intervención terapéutica para abordar ambas afecciones.

Detectamos falta de consenso terminológica. Los términos como «adicción», «abuso» o «dependencia» con frecuencia se utilizan como sinónimos. Esto puede deberse, en parte, a los cambios en los criterios del TUO entre las versiones de DSM-IV y DSM-V, el texto de referencia en la psiquiatría. El DSM-IV diferenció entre los términos

«dependencia» y «abuso», mientras que el DSM-V incluye ambos en los «trastornos relacionados con los opiáceos». Pueden ser útiles una serie de cuestionarios diseñados para identificar los TUO durante un tratamiento a largo plazo con opioides como ayuda para el diagnóstico, como el Current Opioid Misuse Measure, el Prescription Drug Use Questionnaire, el Pain Medication Questionnaire o el Prescription Opioid Misuse Index (Knisely, Wunsch, Cropsey y Campbell, 2008). La heterogeneidad de estas herramientas diagnósticas no permite formular conclusiones sólidas. Es más, otras variables, como calidad de vida o evolución del dolor, deben tenerse en cuenta.

Los estudios se enfocan más en la prevención y el diagnóstico del TUO en pacientes con DCNO, en lugar de sobre su tratamiento una vez aparece el TUO. La disminución de las dosis parece ser una opción válida cuando el TUO aún no se ha establecido (Sullivan et al., 2017). Las fórmulas disuasorias del abuso son una medida de prevención interesante. Se diseñan para que el abuso de los opioides (esnifar, inyectar, triturar) no surta efecto (Volkow y Thomas McLellan, 2016). Además, la naltrexona, un antagonista opiáceo aprobado para el tratamiento del TUO y/o el trastorno por uso de opioides (TUS), ha demostrado recientemente tener efectos antiinflamatorios en dosis bajas que podrían ser útiles para esta población (Heinzerling, 2019). Sin embargo, ninguna de estas opciones se ha aprobado para el tratamiento de DCNO y diagnóstico comórbido de TUO. Es más, los médicos preocupados por esta cuestión empiezan a formarse para detectar y evaluar a pacientes con DCNO y uso problemático de opioides (Butner et al., 2018).

Esta revisión tiene algunas limitaciones. Primero, los criterios poblacionales estrictos (pacientes con TUO y DCNO) resultó en una selección de estudios de alta heterogeneidad de diseño y tratamiento propuesto distintos, lo que dificulta una evaluación sólida de la eficacia de cada tratamiento. Además, los investigadores saben que solo nueve estudios incluidos en la revisión no aportan conclusiones sólidas respecto del tratamiento de estos pacientes porque únicamente se admitieron los artículos que informaron que todos los participantes tenían TUO y DCNO y estaban en alguna intervención para ambas afecciones. Por este motivo, se excluyeron los artículos que evaluaron el DCNO y diagnóstico comórbido de TUS (pero no específicamente el TUO), los que abordaron la adicción a los opioides recetados (pero sin diagnóstico de DCNO) y los que incluyeron una población en tratamiento con opioides y en riesgo de abuso, pero sin un diagnóstico establecido de TUO. Segundo, debido a la heterogeneidad de los estudios, no ha sido posible realizar un análisis cuantitativo. Tercero, ningún artículo de los años 2020 y 2021 se incluyó porque el proceso de búsqueda y selección tuvo lugar entre enero y marzo de 2020 y los artículos eran elegibles hasta diciembre de 2019. Por la misma razón, no se aplicaron las

directrices PRISMA más actuales porque aún no se habían publicado en la fecha de esta revisión. Cuarto, aunque seis investigadores hicieron el proceso de investigación y redacción, solo uno hizo la selección inicial de los artículos. A pesar de estar bajo supervisión continua, no se pudo valorar la fiabilidad interjueces o el coeficiente kappa por este motivo. Sin embargo, en caso de duda durante el proceso de selección, se consultaba con dos investigadores. Quinto, no se utilizó libro alguno de codificación ni truncamiento en el proceso de búsqueda. Aunque hubiera sido de utilidad, no era obligatorio, según las directrices PRISMA utilizadas.

Debido a la falta de evidencias sólidas, no está claro si el tratamiento con agonistas de los opioides debe mantenerse o disminuirse y qué fármaco debe recetarse para la terapia de sustitución de opiáceos (metadona o buprenorfina/naloxona). Puede ser preferible la buprenorfina debido a su perfil de mayor seguridad. El mindfulness y la TCC han mostrado un efecto discreto en la mejora del afecto negativo, pero no del dolor. Se requiere con urgencia más estudios sobre el tratamiento de estos pacientes debido al impacto sinérgico de estas entidades sobre la morbilidad y su prevalencia.

## Reconocimientos

López-Pelayo, H. trabaja en CERCA Programme/Generalitat de Catalunya y recibe fondos del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España, Instituto de Salud Carlos III a través de un contrato Juan Rodes (JR19/00025).

Gual, A., Lligoña, A. y López-Lazcano A. trabajan en CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

El estudio se ha registrado en la base de datos PROSPERO (CRD42020198672).

## Conflicto de intereses

López-Pelayo, H. recibió ayudas de formación (Exeltis, Pfizer, Esteve, Lundbeck). Dr. Gual recibió una ayuda de Novartis para un ensayo sobre cocaína que finalizó en abril de 2020. Ninguno de estos conflictos de interés anteriores estuvo relacionado con este trabajo. Los demás autores declaran la inexistencia de conflictos de interés.

## Referencias

- American Psychiatric Association. (1993). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th-TR ed.). American Psychiatric Association.
- Barry, D. T., Beitel, M., Cutter, C. J., Fiellin, D. A., Kerns, R. D., Moore, B. A.,... 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.10.015.
- Beck, A., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J. y Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Blondell, R. D., Ashrafioun, L., Dambra, C. M., Foschio, E. M., Zielinski, A. L. y Salcedo, D. M. (2010). A clinical trial comparing tapering doses of buprenorphine with steady doses for chronic pain and co-existent opioid addiction. *Journal of Addiction Medicine*, 4, 140–146. doi:10.1097/ADM.0b013e3181ba895d.
- Bowen, S., Chawla, N. y Marlatt, G. A. (2011). *Mindfulness-based relapse prevention for addictive behaviors: A clinician's guide*. Guilford Press.
- Brown, R. E. y Sloan, P. A. (2017). The opioid crisis in the United States. *Anesthesia & Analgesia*, 125, 1432–1434. doi:10.1213/ANE.0000000000002417.
- Busse, J. W., Craigie, S., Juurlink, D. N., Buckley, D. N., Li, W., Couban, R. J.,... Guyatt, G. B. H. (2017). Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Cmaj*, 189, 659–666. doi:10.1503/cmaj.170363.
- Butner, J. L., Bone, C., Ponce Martinez, C. C., Kwon, G., Beitel, M., Madden, L. M.,... Barry, D. T. (2018). Training addiction counselors to deliver a brief psychoeducational intervention for chronic pain among patients in opioid agonist treatment: A pilot investigation. *Substance Abuse*, 39, 199–205. doi:10.1080/08897077.2018.1449052.
- Chen, J. Y., Yu, J. C., Cao, J. P., Xiao, Y., Gu, H., Zhong, R. L.,... Wang, Z. Z. (2019). Abstinence following a motivation-skill-desensitization-mental energy intervention for heroin dependence: A three-year follow-up result of a randomized controlled trial. *Current Medical Science*, 39, 472–482. doi:10.1007/s11596-019-2062-y.
- 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, 276–286. doi:10.7326/M14-2559.
- Cleeland, C. S. (2009). The *brief pain inventory user guide*. Recuperado de [https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI\\_UserGuide.pdf](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf).
- Dowell, D., Haegerich, T. y Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States. *JAMA*, 315, 1624–1645.
- Dutra, L., Stathopoulou, G., Basden, S. L., Leyro, T. M., Powers, M. B. y Otto, M. W. (2008). A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165, 179–187. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111851.
- Eccleston, C., Fisher, E., Thomas, K. H., Hearn, L., Derry, S., Stannard, C.,... Moore, R. A. (2017). Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 41, 329–330. doi:10.1002/14651858.CD010323.pub3.
- Eilender, P., Ketchen, B., Maremmanni, I., Saenger, M. y Fareed, A. (2016). Treatment approaches for patients with opioid use disorder and chronic noncancer pain: A literature review. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 15, 85–98. doi:10.1097/ADT.0000000000000078.
- Els, C., Straube, S., Jackson, T., Kunyk, D., Lappi, V., Sonnenberg, B.,... Kolahdooz, F. (2017). Adverse events associated with medium-and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: An overview of cochrane reviews (review). Adverse events associated with medium-and long-term use of opioids for chronic. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10. doi:10.1002/14651858.CD012509.pub2.
- Garland, E. L., Hanley, A. W., Kline, A. y 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.07.007.
- Garland, E. L. y Howard, M. O. (2013). Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces pain attentional bias in chronic pain patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82, 311–318. doi:10.1159/000348868.
- Garland, E. L. y Howard, M. O. (2018). Mindfulness-based treatment of addiction: Current state of the field and envisioning the next wave of research. En *Addiction Science and Clinical Practice* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. doi:10.1186/s13722-018-0115-3.
- Garland, E. L., Manusov, E. G., Froeliger, B., Kelly, A., Williams, J. M. y 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, 448–459. doi:10.1037/a0035798.
- Gracely, R. H. y Kwilosz, D. M. (1988). The Descriptor Differential Scale: Applying psychophysical principles to clinical pain assessment. *Pain*, 35, 279–288. doi:10.1016/0304-3959(88)90138-8.
- Heinzerling, K. G. (2019). Applying best practice guidelines on chronic pain in clinical practice. Treating patients who suffer from pain and addiction. En I. Danovitch & L. J. Mooney (Eds.), *The assessment and treatment of addiction: Best practices and new frontiers* (pp. 137–156). Missouri: Elsevier.

- Ilgén, M. A., Bohnert, A. S. B., Chermack, S., Conran, C., Jannausch, M., Trafton, J. y Blow, F. C. (2016). A randomized trial of a pain management intervention for adults receiving substance use disorder treatment. *Addiction*, *111*, 1385–1393. doi:10.1111/add.13349.
- International Association for the Study of Pain. (2020). *IASP Announces Revised Definition of Pain*. Pain. Recuperado de <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>.
- Kampman, K. y Jarvis, M. (2015). American Society of Addiction Medicine (ASAM) national practice guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. *Journal of Addiction Medicine*, *9*, 358–367. doi:10.1097/ADM.000000000000166.
- Knisely, J. S., Wunsch, M. J., Cropsey, K. L. y Campbell, E. D. (2008). Prescription opioid misuse index: A brief questionnaire to assess misuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *35*, 380–386. doi:10.1016/j.jsat.2008.02.001.
- Li, W., Howard, M. O., Garland, E. L., McGovern, P. y Lazar, M. (2017). Mindfulness treatment for substance misuse: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *75*, 62–96. doi:10.1016/j.jsat.2017.01.008.
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J. y Davoli, M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *CD002207*. doi:10.1002/14651858.CD002207.pub4.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. y Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*, *339*, 2535–2535. doi:10.1136/bmj.b2535.
- Morasco, B. J., Gritzner, S., Lewis, L., Oldham, R., Turk, D. C. y Dobscha, S. K. (2011). Systematic review of prevalence, correlates, and treatment outcomes for chronic non-cancer pain in patients with comorbid substance use disorder. *Pain*, *152*, 488–497. doi:10.1016/j.pain.2010.10.009.
- Murdoch University. (2021). *Systematic Reviews - Research Guide*. Library. Recuperado de <https://libguides.murdoch.edu.au/systematic/databases>.
- Nahin, R. L. (2015). Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *The Journal of Pain*, *16*, 769–780. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.002.
- National Institutes of Health. (2014). *Pathways to prevention workshop: The role of opioids in the treatment of chronic pain* (Vol. 1). doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- National Library of Medicine US. (2019). *Buprenorphine and methadone for opioid-dependent chronic back pain patients*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559454?cond=buprenorphine+methadone+low+back+pain&draw=2&rank=1>.
- Neumann, A. M., Blondell, R. D., Hoopsick, R. A. y Homish, G. G. (2019). 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*, *0*, 1–9. doi: 10.1080/10550887.2019.1690929.
- Neumann, A. M., Blondell, R. D., Jaanimägi, U., Giambrone, A. K., Homish, G. G., Lozano, J. R.,... Azadfar, M. (2013). A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and co-existent opioid addiction. *Journal of Addictive Diseases*, *32*, 68–78. doi:10.1080/10550887.2012.759872.
- Noble, M., Treadwell, J. R., Tregear, S. J., Coates, V. H., Wiffen, P. J., Akafomo, C. y Schoelles, K. M. (2010). Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*. doi:10.1002/14651858.CD006605.
- Pade, P. A., Cardon, K. E., Hoffman, R. M. y Geppert, C. M. A. (2012). Prescription opioid abuse, chronic pain, and primary care: A co-occurring disorders clinic in the chronic disease model. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *43*, 446–450. doi:10.1016/j.jsat.2012.08.010.
- Rhodin, A., Grönbladh, L., Nilsson, L.-H. y Gordh, T. (2006). Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence- a long-term follow-up. *European Journal of Pain*, *10*, 271–278. doi:10.1016/j.ejpain.2005.05.003.
- Rudd, R. A., Seth, P., David, F. y Scholl, L. (2016). Increases in drug and opioid-involved overdose deaths — United States, 2010–2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *65*, 1445–1452. doi:10.15585/mmwr.mm650501e1.
- Skinner, H. A. (1982). The Drug Abuse Screening Test (DAST). *Addictive Behaviors*, *7*, 1.
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I.,... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *366*. doi:10.1136/bmj.l4898.
- Streltzer, J., Davidson, R. y Goebert, D. (2015). An observational study of buprenorphine treatment of the prescription opioid dependent pain patient. *The American Journal on Addictions*, *24*, 357–361. doi:10.1111/ajad.12198.
- Sullivan, M. D., Turner, J. A., DiLodovico, C., D'Appollonio, A., Stephens, K. y Chan, Y.-F. (2017). Prescription opioid taper support for outpatients with chronic pain: A randomized controlled trial. *The Journal of Pain*, *18*, 308–318. doi:10.1016/j.jpain.2016.11.003.
- Vidrine, J. I., Spears, C. A., Heppner, W. L., Reitzel, L. R., Marcus, M. T., Cinciripini, P. M.,... Wetter, D. W. (2016). Efficacy of mindfulness-based addiction treatment (MBAT) for smoking cessation and lapse recovery: A randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *84*, 824–838. doi: 10.1037/ccp0000117.
- Volkow, N. D. y Thomas McLellan, A. (2016). Opioid abuse in chronic pain-misconceptions and mitigation strategies.

- tegies. *New England Journal of Medicine*, 374, 1253–1263. doi:10.1056/NEJMra1507771.
- Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P. y 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. doi:10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.fl.
- Waddell, G., McCulloch, J. y Kummel, E. (1980). Nonorganic physical signs in low back pain. *Spine*, 5, 117–125.
- Weiss, R. D., Sharpe Potter, J., Fiellin, D. A., Byrne, M., Connery, H. S., Dickinson, W.,... Ling, W. (2011). Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: A 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 1238–1246.
- Wiffen, P. J., Wee, B., Derry, S., Bell, R. F. y Moore, R. A. (2017). Opioids for cancer pain - an overview of cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017. doi:10.1002/14651858.CD012592.pub2.
- Williams, A. C. de C., Eccleston, C. y Morley, S. (2012). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub3.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Chronic pain*. International Classification of Diseases - 11th Edition. Recuperado de <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>.
- Worley, M. J., Heinzerling, K. G., Shoptaw, S. y Ling, W. (2017). Volatility and change in chronic pain severity predict outcomes of treatment for prescription opioid addiction. *Addiction*, 112, 1202–1209. doi:10.1111/add.13782.

## Anexo 1: Artículos excluidos tras la revisión de los textos completos

- Garland, E. L. (2014). Disrupting the downward spiral of chronic pain and opioid addiction with mindfulness-oriented recovery enhancement: A review of clinical outcomes and neurocognitive targets. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 28, 122–129. doi:10.3109/15360288.2014.911791.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Potter, J. S., Dodd, D. R., Dreifuss, J. A., Connery, H. S. y Carroll, K. M. (2014). Who benefits from additional drug counseling among prescription opioid-dependent patients receiving buprenorphine–naloxone and standard medical management? *Drug and Alcohol Dependence*, 140, 118–122. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.04.005.
- Berland, D. W., Malinoff, H. L., Weiner, M. A. y Przybylski, R. (2013). When opioids fail in chronic pain management: the role for buprenorphine and hospitalization. *American Journal of Therapeutics*, 20, 316–321. doi:10.1097/MJT.0b013e31827ab599.
- Suzuki, J., Matthews, M. L., Brick, D., Nguyen, M. T., Jamison, R. N., Ellner, A. L. y Weiss, R. D. (2014). Implementation of a collaborative care management program with buprenorphine in primary care: A comparison between opioid-dependent patients and patients with chronic pain using opioids non-medically. *Journal of Opioid Management*, 10, 159–168. doi:10.5055/jom.2014.0204.
- Currie, S. R., Hodgins, D. C., Crabtree, A., Jacobi, J. y Armstrong, S. (2003). Outcome from integrated pain management treatment for recovering substance abusers. *Journal of Pain*, 4, 91–100. doi:10.1054/jpai.2003.17.
- Garland, E. L., Bryan, C. J., Finan, P. H., Thomas, E. A., Priddy, S. E., Riquino, M. R. y Howard, M. O. (2017). Pain, hedonic regulation, and opioid misuse: modulation of momentary experience by mindfulness-oriented recovery enhancement in opioid-treated chronic pain patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 173 (Suppl. 1), 65–72. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.07.033.
- Garland, E. L., Howard, M. O., Zubieta, J.-K. y Froeliger, B. (2017). Restructuring hedonic dysregulation in chronic pain and prescription opioid misuse: Effects of mindfulness-oriented recovery enhancement on responsiveness to drug cues and natural rewards. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86, 111–112. doi:10.1159/000453400.
- Priddy, S. E., Hanley, A. W., Riquino, M. R., Platt, K. A., Baker, A. K. y Garland, E. L. (2018). Dispositional mindfulness and prescription opioid misuse among chronic pain patients: Craving and attention to positive information as mediating mechanisms. *Drug and Alcohol Dependence*, 188, 86–93. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.03.040.
- Guarino, H., Fong, C., Marsch, L. A., Acosta, M. C., Syckes, C., Moore, S. K. y Rosenblum, A. (2018). Web-based cognitive behavior therapy for chronic pain patients with aberrant drug-related behavior: Outcomes from a randomized controlled trial. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 19, 2423–2437. doi:10.1093/pm/pnx334.
- Garland, E. L., Froeliger, B. y Howard, M. O. (2014). Effects of mindfulness-oriented recovery enhancement on reward responsiveness and opioid cue-reactivity. *Psychopharmacology*, 231, 3229–3238. doi:10.1007/s00213-014-3504-7.
- Roux, P., Sullivan, M. A., Cohen, J., Fugon, L., Jones, J. D., Vosburg, S. K. y Comer, S. D. (2013). Buprenorphine/naloxone as a promising therapeutic option for opioid abusing patients with chronic pain: Reduction of pain, opioid withdrawal symptoms, and abuse liability of oral oxycodone. *Pain*, 154, 1442–1448. doi:10.1016/j.pain.2013.05.004.
- Taveros, M. C. y Chuang, E. J. (2017). Pain management strategies for patients on methadone maintenance therapy: A systematic review of the literature. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 7, 383–389. doi:10.1136/bmjspcare-2016-001126.
- Dennis, B. B., Bawor, M., Paul, J., Plater, C., Pare, G., Worster, A.,... Samaan, Z. (2016). Pain and opioid addiction: A systematic review and evaluation of pain measurement in patients with opioid dependence on methadone maintenance treatment. *Current Drug Abuse Reviews*, 9, 49–60.
- Garland, E. L. y Howard, M. O. (2013). Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces pain attentional bias in chronic pain patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82, 311–318. doi:10.1159/000348868.
- Latif, Z.-H., Solli, K. K., Opheim, A., Kunoe, N., Benth, J. Š., Krajci, P. y Tanum, L. (2019). No increased pain among opioid-dependent individuals treated with extended-release naltrexone or buprenorphine-naloxone: A 3-month randomized study and 9-month open-treatment follow-up study. *The American Journal on Addictions*, 28, 77–85. doi:10.1111/ajad.12859.
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Fiellin, D. A., Byrne, M., Connery, H. S., Dickinson, W.,... 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, 1238–1246. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.121.
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., Provost, S. E., Fitzmaurice, G. M., McDermott, K. A.,... 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.02.030.
- Potter, J. S., Dreyfuss, J. A., Marino, E. N., Provost, S. E., Dodd, D. R., Rice, L. S.,... Weiss, R. D. (2015). The multi-site prescription opioid addiction treatment study: 18-month outcomes. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 48, 62–69. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.009.
- Garland, E. L., Manusov, E. G., Froeliger, B., Kelly, A., Williams, J. M. y 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, 448–459. doi:10.1037/a0035798.
- Jamison, R. N., Ross, E. L., Michna, E., Chen, L. Q., Holcomb, C. y Wasan, A. D. (2010). Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: A randomized trial. *Pain*, 150, 390–400. doi:10.1016/j.pain.2010.02.033.
- Garland, E. L., Hanley, A. W., Riquino, M. R., Reese, S. E., Baker, A. K., Salas, K.,... Howard, M. O. (2019). Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid misuse risk via analgesic and positive psychological mechanisms: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87, 927–940. doi:10.1037/ccp0000390.