

Valoración del riesgo de adicción a tramadol en pacientes con dolor crónico no oncológico

Risk of addiction in patients with tramadol for chronic non cancer pain

Claudia X. Robayo-González, William G. Quevedo-Buitrago,
Diana C. Chaves-Silva y Edmundo Gónima-Valero

Recibido 12 marzo 2021 / Enviado para modificación 22 de julio 2021 / Aceptado 27 julio 2021

RESUMEN

Objetivo El manejo del dolor crónico no oncológico con analgésicos opioides ha sido de importancia para el control de los síntomas y el restablecimiento de la actividad. Sin embargo, el riesgo de adicción asociado a estos medicamentos es ampliamente conocido y evaluado. Este estudio evalúa el riesgo de adicción que presentaban los pacientes con manejo de tramadol describiendo los factores más frecuentes en la muestra estudiada frente a lo reportado en la literatura.

Métodos Una muestra de 76 pacientes de una clínica de dolor que están en manejo con tramadol se les administra un cuestionario con características demográficas y con la escala Opioid Risk Tool para el riesgo de adicción.

Resultados El 57,89% de los sujetos fueron mujeres; el 55,20% se encontraba entre los 29 y 59 años. El riesgo de adicción moderado se encontró en el 9,09% de las mujeres y en el 37,05% de los hombres. La inclusión de otras enfermedades como ansiedad y trastorno de estrés postraumático aumenta el riesgo de adicción a severo en 6,06% de los hombres.

Conclusiones La valoración del riesgo de adicción a opioides debe tener en cuenta los factores encontrados en la población colombiana.

Palabras Clave: Tramadol; trastornos relacionados con opioides; dolor crónico; medición de riesgo (*fuente: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective The management of chronic non-cancer pain with opioid analgesics has been important for the control of symptoms and the restoration of activity, however, the risk of addiction associated with these drugs is widely known. This study evaluates the risk of addiction presented by patients with tramadol treatment, describing the most frequent factors in the sample studied compared to what was reported in the literature.

Methods A sample of 76 patients from a pain clinic who are being managed with tramadol are administered a questionnaire with demographic characteristics and with the Opioid Risk Tool scale for the risk of addiction.

Results 57.89% of the subjects were women, 55.20% were affected between 29 and 59 years. A moderate risk of addiction was found in 9.09% of women and 37.05% of men. The inclusion of other diseases such as anxiety and post-traumatic stress disorder increases the risk of addiction to severe in 6.06% of men.

Conclusions The assessment of the risk of addiction to opioids must consider the factors found in the Colombian population.

Key Words: Tramadol; opioid-related disorders; chronic pain; risk assessment (*source: MeSH, NLM*).

El dolor es una de las causas más frecuentes de consulta alrededor del mundo, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública (1,2). Se le conoce como el quinto signo vital y se define como un fenómeno biopsicosocial con

CR: MD. Esp. Epidemiología.
M. Sc. Toxicología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
claudia.ximenarg@gmail.com

WQ: MD. M. Sc. Toxicología. Departamento de Toxicología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
wgquevedob@unal.edu.co

DC: Química. M. Sc. Toxicología. Laboratorio de Toxicología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
decachavess@unal.edu.co

EG: MD. Esp. Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. M. Sc. Tratamiento del Dolor. Clínica de Dolor, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.
edmundorama@gmail.com

componentes, sensoriales, emocionales, cognitivos, comportamentales, de desarrollo, espirituales y culturales (1-3). En 2010 la carga mundial de enfermedad mostraba que el dolor lumbar, el dolor cervical y las migrañas eran la primera, cuarta y octava causa de enfermedad no transmisible en el mundo (4). El dolor crónico puede representar hasta 635 trillones de dólares anuales por pérdida de productividad y consumo de recursos en salud (2).

En Estados Unidos, se estima que 100 millones de personas presentan dolor crónico con costos de tratamiento alrededor del trillón de dólares cada año (5). La caracterización de esta población revela la presencia de otras patologías asociadas que generan persistencia del dolor a pesar del manejo. Se ha evaluado que las personas con trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y depresión tienen tasas de tiempo de uso de opioides más largas que la población en general, llegando a ser del 9,7% (3,6,7).

En Colombia, de acuerdo con el VIII estudio nacional de dolor de 2014, (8) el 46% había presentado dolor crónico de predominio en miembros inferiores (28,6%) y en región lumbar (23,6%). El 20% lo caracterizó como de intensidad leve y, aunque el 94,4% recibió tratamiento con medicamento, no se aclara el tipo de medicamento.

El uso de analgésicos opioides como parte del tratamiento de dolor crónico no oncológico ha venido en aumento de forma progresiva. Estados Unidos tiene uno de los índices más elevados de consumo de estos medicamentos dispensando hasta 245 millones de prescripciones de analgésicos opioides para manejo agudo y crónico en el 2014 (7,9,10). Entre los años 2007 y 2011, se encontró un aumento del 65% en la formulación de tramadol (11). A nivel de Europa, en España, para el periodo de 1992 a 2006, se incentivó el uso de parches de fentanilo (7) lo que multiplicó por 12 el consumo de opioides mayores (1).

Para el año 2014, en Estados Unidos la encuesta nacional presentó un aumento en el trastorno asociado a uso de analgésicos opioides llegando a 1,3 millones de personas (12). Otros estudios indican que la sobredosis aumenta en personas mayores de 65 años (9); Scholl et ál. indican que el grupo entre 45-54 presentó 10 muertes por cada 100 000 habitantes para el 2017 (13). En general, las muertes asociadas a sobredosis por opioides naturales y semisintéticos aumentaron de 1,0 en 1999 a 4,4 en 2016, y por metadona de 0,3 a 1,0 para el mismo periodo de tiempo (14).

Entre los factores de riesgo para la adicción a opioides, el género femenino se ha identificado como un determinante (7,15); sin embargo, la mortalidad por sobredosis es mayor en hombres (13). Se ha encontrado que los pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO) y los pacientes

con adicción pueden compartir características en común como ansiedad, depresión, problemas financieros, alteraciones cognitivas, problemas para dormir y problemas sociales y familiares (3,6,7,15). En pacientes veteranos de Afganistán e Irak con DCNO el 51% presentaba diagnóstico de trastorno mental (16). En Colombia en un estudio realizado en Medellín se encontró que de 60 pacientes con trastorno por uso de opioides relacionado con dolor crónico, el 25% presentaban consumo de otras sustancias psicopáticas (17).

Existen diferentes herramientas para evaluar el riesgo de adicción a opioides en pacientes con DCNO. Una de estas es la opioid risk tool (ORT), desarrollada por Webster y Webster en 2005 (18) y revalidada por Martin en 2019 (19). Esta evalúa en 10 ítems factores personales, familiares y mentales relacionados, demostrando una capacidad de discriminación adecuada entre pacientes con y sin trastorno por consumo de opiáceos (3,18,19). Es relevante evaluar la presencia de estos factores de riesgo en pacientes con DCNO y manejo de tramadol como opioide de uso frecuente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 76 pacientes con DCNO que consultaron al servicio de clínica de dolor en la ciudad de Bogotá durante 2018 y 2019. Los criterios de inclusión fueron: mayor de edad, uso de tramadol mayor a 3 meses, firma de consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes que tomaban tramadol en combinación con otro opioide o con benzodiacepinas y que presentaran dificultades de comunicación.

Posteriormente, se aplicó un cuestionario por el entrevistador, con el que se tomaron las variables demográficas de edad, sexo, estado civil, afiliación al sistema de salud y nivel educativo. Se evaluó el tiempo de uso del tramadol, la presentación y la dosis tomada por el paciente. Por último, se empleó la escala opioid risk tool (ORT) para la evaluación de riesgo de adicción. Los datos obtenidos se analizaron por medio del programa estadístico R®.

Acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación cumplía con los criterios de investigación en salud y, por lo tanto, está sujeta a las normas éticas correspondientes. Es considerada de riesgo mínimo debido a la toma de datos de los pacientes; para ello, se explicó y diligenció el consentimiento informado con cada uno de los pacientes para su correspondiente firma. Adicionalmente, la investigación fue evaluada por el comité de ética en investigación de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, y el Comité de ética del Hospital Militar Central, quienes aprobaron el protocolo.

RESULTADOS

Desde diciembre de 2018 hasta junio de 2019 se realizó el muestreo hasta completar los 76 pacientes participantes. De acuerdo con la metodología propuesta se aplicó estadística descriptiva.

El promedio de edad de los participantes fue de 53,1 años, con una mínima de 18 años y una máxima de 84 (DS 17,68); de estos, el 57,89% pertenece al sexo femenino. La distribución de otras características demográficas se puede encontrar en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

Variable	Frecuencia	%	Valor de p
Edad			
18-28 años de juventud	7	9,2	<0,001
29-59 años de adultez	42	55,2	
60 y más de vejez	27	35,5	
Sexo			
Femenino	44	57,8	0,16
Masculino	32	42,1	
Estado civil			
Casado/a	45	59,2	<0,001
Separado/a	8	10,5	
Soltero/a	9	11,8	
Unión libre	6	7,8	
Viudo/a	8	10,5	
Afilación al sistema de salud			
Cotizante	38	50	1
Beneficiario	38	50	
Nivel educativo			
Ninguno	3	3,9	<0,001
Primaria	11	14,4	
Secundaria	27	35,5	
Técnico	12	15,7	
Tecnólogo	8	10,5	
Universitario	12	15,7	
Postgrado	3	3,9	
Tiempo de tratamiento			
Menor o igual a 1 año	22	28,9	<0,001
Mayor de 1 año	54	71,0	

El tiempo de toma del tramadol desde la primera formulación hasta el momento de estudio no presentó una distribución normal, con un mínimo de 3 meses y uno máximo de 120 meses o 10 años de uso continuo según lo establecido para uso crónico de opioides (20). En la Tabla 1, se observa cómo el manejo en el 28,96% (n=22) de los pacientes es menor a un año.

Valoración de riesgo de adicción

El uso de la ORT para la valoración del riesgo de adicción permitió el análisis de los diferentes puntos, estratificados por los grupos etarios como está indicado en la validación de la escala. En la revisión se encontró que la historia familiar de abuso de sustancias tiene un gran peso para ambos sexos, siendo el consumo de alcohol la principal sustancia reportada por los participantes (18,18% para

mujeres y 28,13% para hombres). En la Tabla 2 se puede observar que solo los hombres reportaron uso personal de otras sustancias. Ninguno de los pacientes reportó abuso de medicamentos de control en el ámbito personal previo al inicio de tramadol (Tabla 2).

Tabla 2. Presencia de factores de riesgo para adicción según escala de ORT por grupo etario

Factor de riesgo	Femenino % (n=44)	Masculino % (n=32)
Historia Familiar de abuso de sustancias		
Alcohol	18,1 (n=8)	28,1 (n=9)
Drogas	9,0 (n=4)	9,3 (n=3)
Medicamentos de control	2,3 (n=1)	3,1 (n=1)
Historia personal de abuso de sustancias		
Alcohol	-	-
Drogas	-	9,3 (n=3)
Medicamentos de control	-	-
Edad 16-45	6,8 (n=3)	71,8 (n=23)
Historia de abuso sexual en la preadolescencia		
	13,6 (n=6)	-
Enfermedad psicológica		
Déficit de atención, TAB, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia	-*	-*
Depresión		
	25 (n=11)	12,5 (n=4)

*Un paciente femenino presentaba trastorno de ansiedad. Seis pacientes masculinos presentaban trastorno de estrés postraumático.

Un factor de riesgo evaluado es la edad. Se encontró que el 71,88% de los pacientes masculinos se encontraba entre los 16 y los 45 años, mientras que las mujeres se encontraban en rangos de edad superiores (Tabla 2). Para el análisis de los factores psicológicos asociados se tuvieron en cuenta dos trastornos que no están contemplados en el ORT, como el trastorno de ansiedad y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Los resultados de la valoración con estos diagnósticos se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 3. Grado de riesgo de adicción por ORT según grupo etario con trastorno por estrés postraumático y sin trastorno por estrés postraumático

Valoración ORT	Femenino % (n)	Masculino % (n)
Sin Trastorno de estrés postraumático		
Bajo	90,9 (n=40)	62,5 (n=20)
Moderado	9 (n=4)	37,5 (n=12)
Alto	-	-
Con Trastorno de estrés postraumático y ansiedad		
Bajo	88,6 (n=39)	59,3 (n=19)
Moderado	11,3 (n=5)	34,3 (n=11)
Alto	-	6,2 (n=2)

De los seis pacientes con TEPT, dos presentan un riesgo alto de adicción a analgésicos opioides con la adición del diagnóstico (6,25%), mientras que la adición de trastorno de ansiedad reclasifica a un paciente en riesgo moderado (9,09% a 11,36%). La depresión, que es otra patología relativamente frecuente en este tipo de pacientes, se presenta más en mujeres que en hombres sin cambio en el valor asignado por grupo etario.

Al revisar las variables de interés con la valoración de ORT moderado/alto, se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes que permanecen con manejo analgésico superior a 2 años (Tabla 4).

Tabla 4. Valoración de ORT con las diferentes variables.

Variable	ORT Bajo Frecuencia	%	ORT Moderado/Alto Frecuencia	%
Sexo				
Femenino	26	34,2	18	23,6
Masculino	17	22,3	15	19,7
Tiempo de uso				
Menor a un año	9	11,8	13	17,1
Más de un año	34	44,7	20	26,3

DISCUSIÓN

El uso de medicamentos para el manejo del dolor ha venido evolucionando a través del tiempo, siempre teniendo un punto de encuentro con los opioides. Es claro que en el DCNO los diferentes factores personales, familiares y ambientales revisten importancia para el riesgo de adicción y en el diagnóstico de trastorno por consumo de opiáceos.

En este estudio encontramos que el DCNO es frecuente en mujeres mayores de 45 años, similar a lo encontrado en otros estudios descriptivos (8,21-23). El estado civil como factor familiar y personal se debe tener en cuenta como parte de los factores de riesgo asociados a la red de apoyo en la relación entre dolor y trastorno por uso, como lo reportó Webster en 2017 (24). En la revisión de Klimas et ál. (25) se encontró que el riesgo de adicción disminuye cuando la formulación se realiza por un tiempo inferior a los 30 días, resultado contradictorio con los datos encontrados por una cohorte colombiana donde el 17,3% de los pacientes a los que se les indicó de forma aguda tramadol u otro opioide recibieron reformulación en los siguientes 12 meses (26). Este estudio incluyó pacientes con uso superior a los tres meses y se reportaron hasta 10 años, lo que permite evidenciar el uso crónico, el cual se debe evaluar en futuros estudios para valorar el riesgo de adicción al momento de iniciar por primera vez estos analgésicos.

La herramienta ORT, ampliamente utilizada y recomendada en diversas guías de manejo DCNO y de opioides, presentó en este estudio una valoración del 90,91% de riesgo bajo, que en su mayoría se debía a la ausencia de puntaje o al factor de riesgo de la edad. Las diferencias encontradas entre los criterios revelan cómo los factores familiares se presentan con mayor frecuencia que los personales, siendo el consumo de alcohol uno de los más frecuentes. Al comparar ORT con otras recomendaciones de valoración de riesgo de adicción, como la indicada por la iniciativa de SCOPE of pain (27), donde la tamización se inicia con la pregunta sobre el consumo de alcohol a nivel personal, se observa que ninguno de los sujetos dio

respuesta positiva a esta conducta, por lo que sería necesario ajustar esta pregunta en la población estudiada. Por otra parte, el factor edad que han destacado Wessler y la Boston University School of Medicine (24,27) como un determinante, se observó con mayor frecuencia en hombres, quienes a su vez presentaron valoraciones de riesgo moderado a severo, en comparación con las mujeres. Klimas et ál. encontraron que la herramienta Pain Medication Questionnaire (PMQ) y la ORT presentan un índice de probabilidad para detectar riesgo superior a otras herramientas (2,6 y 1,5 respectivamente), pero solo para el riesgo alto de adicción (25). La presencia de factores como el abuso sexual en la preadolescencia se encontró en el 13,64% de las mujeres, sin encontrar este factor en hombres. Pergolizzi recopila información sobre este factor e identifica cómo en mujeres se asocia con el consumo de sustancias (28).

En cuanto a los trastornos mentales valorados como de riesgo, la escala ORT no incluye factores como la ansiedad y el TEPT, que se pueden encontrar en la población muestra estudiada. Al valorarlo en los sujetos de estudio, y dando el mismo puntaje que déficit de atención TAB, trastorno obsesivo compulsivo y esquizofrenia, se encontró que los puntajes aumentaban, lo cual da como resultado dos sujetos con riesgo alto de adicción. Previamente se han documentado, en varios estudios que identifican cómo estos diagnósticos están asociados a un mayor riesgo de uso crónico de medicamentos opioides, mal uso de medicamentos y aumento del trastorno por consumo de opiáceos (3,6,7,29-33), mientras que el trastorno de psicótico, el somatomorfo y personalidad se encuentran asociados con un riesgo de entre el 22 y el 41 % de adicción (25), lo que haría necesario agregarlos a la escala en un proceso de validación. La valoración del riesgo de adicción en la población con DCNO es una necesidad que se ha visto reflejada en guías internacionales y que debe ser adaptada a las nacionales, con el objetivo de brindar herramientas al personal de salud que le permita abordar de manera integral a los pacientes y seguir a aquellos que consumen opioides.

Al comparar las evidencias sobre la presencia de depresión como factor de riesgo, el estudio encontró un 19,73%, un porcentaje bajo en comparación con el reportado por Wilder (34) de 80%. No obstante, el riesgo asociado se ha reportado en 2,22 (IC95% 1,75-2,83) para enfermedades mentales en general (35). Lo anterior muestra la necesidad de valorar de manera integral el riesgo de adicción para generar estrategias que permitan abordar y manejar el riesgo de manera adecuada ♦

Agradecimientos: Al Departamento de Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia, a los profesionales del servicio de

Clínica del Dolor del Hospital Militar Central que colaboraron en la obtención de datos para el estudio y al doctor Wilson Vargas.

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Sanidad. Prácticas Seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2015 [cited 2021 Feb 12]. <https://bitly.co/CqnG>.
2. Sánchez J, Tejedor A, Carrascal R. La atención al paciente con dolor crónico. Documento de consenso [Internet]. España: SEGM, semFYC, SEMERGEN; 2015 [cited 2021 Feb 12]. <https://bitly.co/CqnS>.
3. Salsitz EA. Chronic Pain, Chronic Opioid Addiction: a Complex Nexus. *J Med Toxicol.* 2016; 12(1):54-7. <https://doi.org/10.1007%2Fs13181-015-0521-9>.
4. Degenhardt L, Bruno R, Lintzeris N, Hall W, Nielsen S, Larance B, et al. 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.* 2015; 2(4):314–22. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00005-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00005-X).
5. American Academy of Pain Medicine. Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain [Internet]. 2013 [cited 2017 May 21]. USA: American Academy of Pain Medicine. <https://bitly.co/Cqnz>.
6. Halbert BT, Davis RB, Wee CC. Disproportionate longer-term opioid use among U.S. adults with mood disorders. *Pain.* 2016; 157(11):2452-7. <https://bitly.co/Cqo5>.
7. Guardia J (coord.). Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides [Internet]. Valencia: Socidrogalcohol; 2017 [cited 2021 Feb 14]. <https://bitly.co/CqoA>.
8. Aura A, Guerrero M, Marfa L, Gómez López P. VIII estudio nacional de dolor 2014 - Prevalencia del dolor crónico en Colombia [Internet]. Bogotá: Datexco; 2014 [cited 2019 Jul 6]. <https://bitly.co/CqoT>.
9. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain - Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med.* 2016; 374(13):1253-63. <https://doi.org/10.1056/hejmra1507771>.
10. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. MMWR Recomm Reports [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 14]; 65(1):1-49. <https://bitly.co/CqoY>.
11. Miotti K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg.* 2017; 124(1):44-51.
12. Peter T. Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health [Internet]. (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50; 2015. <https://bit.ly/3tUVUOz>.
13. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013-2017. *MMWR.* 2019 [cited 2019 Jul 6]; 67(5152):1419-27. <https://bit.ly/2Lt8Nry>.
14. Hedegaard H, Warner M, Minino AM. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2016. NCHS Data Brief [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 6]; (294). <https://bit.ly/3tYZS90>.
15. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(7):957-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.010>
16. Seal KH, Shi Y, Cohen G, Cohen BE, Maguen S, Krebs EE, et al. Association of Mental Health Disorders With Prescription Opioids and High-Risk Opioid Use in US Veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA.* 2012; 307(9):940-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.234>.
17. Garcia-Orjuela MG, Alarcon-Franco L, Sanchez-Fernandez JC, Agudelo Y, Zuluaga AF. Dependence to legally prescribed opioid analgesics in a university hospital in Medellin-Colombia: an observational study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17(1):42. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0087-4>.
18. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med.* 2005; 6(6):432-42. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x>.
19. Cheattle MD, Compton PA, Dhingra L, Wasser TE, O'Brien CP. Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Nonmalignant Pain. *J Pain.* 2019; 20(7):842-51. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.011>.
20. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, et al. Trends in De-facto long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(12):1166-75. <https://doi.org/10.1002%2Fpds.1833>.
21. Pablo J, Carlos J. Revisión sistemática: epidemiología del dolor crónico no oncológico en Chile. *Rev El Dolor.* 2013; 59:10-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.08.002>.
22. Covarrubias A, Guevara U, Gutiérrez C, Betancourt JA, Córdova J. Epidemiología del dolor crónico en México. *Rev Mex Anestesiol* [Internet]. 2010; 33(4):207-13. <https://bit.ly/39Unchi>.
23. LeResche L, Saunders K, Dublin S, Thielke S, Merrill JO, Shortreed SM, et al. Sex and Age Differences in Global Pain Status Among Patients Using Opioids Long Term for Chronic Noncancer Pain. *J Women's Heal.* 2015;24(8):629-35. <https://doi.org/10.1089%2Fjwh.2015.5222>.
24. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg.* 2017; 125(5):1741-8. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002496>.
25. Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, Amato L, Ahamed K, Nolan S, et al. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019; 2(5):1-11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365>.
26. Machado-Alba JE, Serna-Echeverri LS, Valladares-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A. Use of Tramadol or Other Analgesics in Patients Treated in the Emergency Department as a Risk Factor for Opioid Use. *Pain Res Manag.* 2020; 2020(8847777):1-8. <https://doi.org/10.1155%2F2020%2F8847777>.
27. Boston University School of Medicine. Scope of Pain: Safe and Competent Opioid Prescribing Education; 2016.
28. Pergolizzi JV, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res.* 2012; 72(6):443-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.02.009>.
29. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35(2):214-28. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.03.015>.
30. Lovejoy TI, Dobscha SK, Turk DC, Weimer MB, Morasco BJ. Correlates of prescription opioid therapy in Veterans with chronic pain and history of substance use disorder. 2016; 53(1):97239. <https://doi.org/10.1682/jrnd.2014.10.0230>.
31. Dobscha SK, Morasco BJ, Duckart JP, Macey T, Deyo RA. Correlates of prescription opioid initiation and long-term opioid use in veterans with persistent pain. *Clin J Pain.* 2013; 29(2):102-8. <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e3182490bdb>.
32. Badalà F, Nouri-mahdavi K, Raoof DA. Patterns and Correlates of Prescription Opioid Use in OEF/OIF Veterans with Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Med.* 2011; 12(10):1502-9. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01226.x>.
33. Department of Veterans Affairs. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Opioid Therapy for Chronic PAIN [Internet]. United States: 2017; [cited 2021 Feb 12]. <https://bit.ly/3OB2Nwg>.
34. Wilder CM, Miller SC, Tiffany E, Winhusen T, Winstanley EL, Stein MD. Risk factors for opioid overdose and awareness of overdose risk among veterans prescribed chronic opioids for addiction or pain. *J Addict Dis.* 2016; 35(1):42-51. <https://doi.org/10.1080%2F10550887.2016.1107264>.
35. Dilokthornsakul P, Moore G, Campbell JD, Lodge R, Traugott C, Zerzan J, et al. Risk factors of prescription opioid overdose among Colorado medicaid beneficiaries. *J Pain.* 2016; 17(4):436-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.006>.