



Tesis Doctoral por compendio de publicaciones

**LA FLEXIBILIDAD E INFLEXIBILIDAD
PSICOLÓGICA COMO VARIABLES
RELACIONADAS CON EL MAL USO DE LOS
OPIOIDES DE PRESCRIPCIÓN EN PERSONAS CON
DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO**

[PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY AS
VARIABLES RELATED TO THE MISUSE OF PRESCRIPTION
OPIOIDS IN PEOPLE WITH CHRONIC NON-CANCER PAIN]

VICTORIA BARRADO MORENO

Directoras: Dra. CARMEN RAMÍREZ MAESTRE

Y Dra. ROSA ESTEVE ZARAZAGA

Presentada dentro del Programa de Doctorado en Psicología

Facultad de Psicología y Logopedia

Universidad de Málaga

Para la obtención del Grado de Doctor en Psicología (Mención Internacional)

2025





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: Victoria Barrado Moreno

 <http://orcid.org/0000-0001-6554-4429>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D^a Victoria Barrado Moreno, estudiante del Programa de Doctorado en Psicología de la Universidad de Málaga, autora de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

**LA FLEXIBILIDAD E INFLEXIBILIDAD PSICOLÓGICA COMO
VARIABLES RELACIONADAS CON EL MAL USO DE LOS OPIOIDES DE
PRESCRIPCIÓN EN PERSONAS CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO**

Realizada bajo la tutorización de Carmen Ramírez Maestre y la dirección de Rosa Esteve Zarazaga y Carmen Ramírez Maestre.

Declaro que:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto redundado de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 29 de octubre de 2025

Fdo. Victoria Barrado
Moreno

Fdo. Rosa Esteve
Zarazaga

Fdo. Carmen Ramírez
Maestre

D.^a Rosa Esteve Zarazaga y D.^a Carmen Ramírez Maestre, Catedráticas del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico la Facultad de Psicología y Logopedia de la Universidad de Málaga, certifican que D.^a Victoria Barrado Moreno ha efectuado bajo su dirección la tesis doctoral titulada **La flexibilidad e inflexibilidad psicológica como variables relacionadas con el mal uso de los opioides de prescripción en personas con dolor crónico no oncológico**

La investigación responde a los requisitos de una Tesis Doctoral y la metodología adoptada es apropiada a los fines de investigación. Por tanto, entiende que reúne los requisitos para optar al Grado de Doctor/a según la legislación vigente y, en consecuencia, autoriza su depósito y posterior presentación y defensa ante el tribunal designado para tal fin.

En Málaga a 29 de octubre del 2025

Fdo. Rosa Esteve Zarazaga

Fdo. Carmen Ramírez Maestre

INFORME DE IDONEIDAD DE LA PRESENTACIÓN POR COMPENDIO DE ARTÍCULOS

La Dra. Carmen Ramírez Maestre, Catedrática del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico la Universidad de Málaga, como tutora y directora y la Dra. Rosa Esteve Zarazaga, Catedrática del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico la Universidad de Málaga, como directora de la tesis doctoral titulada **La flexibilidad e inflexibilidad psicológica como variables relacionadas con el mal uso de los opioides de prescripción en personas con dolor crónico no oncológico**, presentada por la doctoranda Victoria Barrado Moreno informan de la idoneidad de la presentación por compendio de artículos, dado que cumple con todos los criterios establecidos para ello por la Universidad de Málaga. Los trabajos que la componen son los siguientes:

- Barrado-Moreno, V., Serrano-Ibáñez, E. R., Esteve, R., Ramírez-Maestre, C., & Sánchez-Meca, J. (2025). The Role of Psychological Flexibility and Inflexibility in Substance Addiction, Abuse, or Misuse: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s11469-025-01468-4>
- Barrado-Moreno, V., Esteve, R., López-Martínez, A. E., & Ramírez-Maestre, C. (2025). Measuring psychological flexibility and inflexibility: further psychometric evidence of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory short form (MPFI-24) in Spanish population. *Current Psychology*, 44, 1001-1015. <https://doi.org/10.1007/s12144-025-07421-x>
- Barrado-Moreno, V., Esteve, R., McCracken, L. M., & Ramírez-Maestre, C. (2025). The Mediating Role of Psychological Flexibility and Inflexibility Between Impulsivity and Opioid Misuse in People with Chronic Noncancer Pain. *European Journal of Pain*, 29(6), e70048. <https://doi.org/10.1002/ejp.70048>

En Málaga, a 29 de octubre del 2025

Fdo. Rosa Esteve Zarazaga

Fdo. Carmen Ramírez Maestre

FINANCIACIÓN

La presente Tesis Doctoral se enmarca en el proyecto “**Variables predictoras del abuso de opioides prescritos en pacientes con dolor crónico no oncológico: desarrollo de una escala de detección de riesgo**”, que ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Referencia: PID2019-106086RB-I00) y por la Agencia Andaluza del Conocimiento (Referencia: UMA20-FEDERJA-118). Asimismo, la doctoranda Victoria Barrado Moreno ha recibido financiación a través de un contrato predoctoral para la formación de doctores concedido por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Referencia: PRE2020-093204).

AGRADECIMIENTOS

El documento que tienen ahora mismo en sus manos—y las próximas páginas que van a leer— ha sido fruto de arduos esfuerzos conjuntos, dignos de agradecer, a lo largo de estos cuatro años. Es por ello que me gustaría permitirme la licencia de ser un poco menos académica y, digámoslo así, más mundana en las próximas líneas.

Han sido muchas las vivencias en este camino y muchas las personas que de una forma u otra han contribuido a lo largo de estos años en mi crecimiento tanto personal como académico. Sin duda finalizo esta etapa de mi vida con el corazón lleno por todos esos vínculos que he creado durante estos cuatro años, y por los que ya tenía y se han visto fortalecidos. Pido disculpas de antemano por si se me olvida mencionar a alguna persona, y porque todas las palabras que pueda plasmar en estas líneas seguramente se queden cortas para expresar toda mi gratitud.

A la profesora Magdalena Méndez López de la Universidad de Zaragoza, porque si no me hubieras animado en 2020 a solicitar el contrato predoctoral que me ha permitido realizar esta Tesis Doctoral, todo este trabajo no se habría materializado.

A Rosa y a Carmen, las mejores “madres académicas” que podría haber tenido: por vuestra paciencia, por vuestra ayuda, por nuestras discusiones teóricas que me han dado la claridad y apertura mental que necesitaba para seguir escribiendo cada artículo de esta tesis, por aguantar y reestructurar mis ansiedades e inseguridades, por confiar en mis capacidades más de lo que yo misma confiaba en muchas ocasiones, por todo el tiempo y el esfuerzo que habéis invertido en cada paso que hemos dado y en cada artículo que me habéis revisado, por enseñarme todo lo que he aprendido a lo largo de estos años, y finalmente, aunque no menos importante, por vuestro apoyo y vuestro interés genuino no solo en mis andanzas académicas, sino en mis acontecimientos vitales personales ajenos al plano académico. En resumen, por haberme “moldeado” hasta llegar a ser la persona que soy tras estos cuatro años.

A Elena, la mejor “hermana mayor académica” que nunca había pensado que tendría: por todo lo que te has involucrado de forma desinteresada en mis primeros pasos como doctoranda y en el desarrollo de esta tesis, por confiar en mí más que yo misma, por todo tu tiempo y tu paciencia, por permitirme aprender de ti todo lo que me has transmitido a lo largo de estos cuatro años, por ofrecerme tu ayuda y apoyo incondicional, un hombro en el que llorar cuando las cosas se han puesto feas, y una amiga con la que reír y celebrar los mejores acontecimientos.

A Alicia, porque probablemente ni recuerdes que fuiste tú quien enviaste a mis profesores de la Universidad de Zaragoza el correo con la convocatoria del contrato predoctoral de esta tesis, pero yo sí me acuerdo. Por tu humanidad, tu empatía y la alegría que desprendes, por todas tus buenas palabras y consejos que siempre has tenido para mí.

A *Las Dolorosas* por haber apostado por mí de entre las distintas personas candidatas al contrato predoctoral. Todavía recuerdo la euforia que sentí al recibir la notificación de que había sido seleccionada por un grupo de investigación con vuestra trayectoria, a pesar de que yo no tenía apenas experiencia investigadora y que no me conocíais de nada. Por haberme adoptado como otra *dolorosa* más, haberme enseñado todo lo que he aprendido en estos años, haberme permitido crecer con vosotras y haberme brindado todo vuestro apoyo tanto en lo académico como en lo personal. Por los desayunos de las reuniones mensuales, por las comidas y las sobremesas navideñas. Por los congresos que hemos vivido juntas, las excursiones fuera de los congresos, y las experiencias en los Airbnb que nos han permitido demostrar todas nuestras habilidades transversales de resolución de problemas. Mi mayor deseo es que podamos seguir trabajando juntas.

Al Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento psicológico por recibirme con los brazos abiertos y permitirme impartir docencia durante estos años.

Al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por apostar e invertir capital económico en investigaciones del ámbito de la psicología y la salud mental.

A Lance, por darme la oportunidad de hacer la estancia de investigación contigo y con tu equipo, y por ayudarme y aconsejarme con el tercer trabajo de esta Tesis Doctoral. Por supuesto también a Amani, Felicia y Monica por permitirme asistir a vuestros *fika*/reuniones de equipo, por explicarme vuestros trabajos y darme la oportunidad de aprender de vuestro enfoque de investigación, y por enseñarme sobre la cultura, las celebraciones y las costumbres suecas. A Patricia, por tu disposición a ayudarme con las cosas básicas de la Universidad de Uppsala y hacer mi adaptación a la vida sueca mucho más fácil, por nuestros *fika* españoles, por ese sentimiento de humanidad compartida y lo reconfortante que es encontrar a una persona con tus mismos orígenes en un país extranjero. A Yuhan, porque tu compañía en mi primer mes de adaptación a la vida en Suecia hizo todo mucho más fácil y ameno.

A Julio, por haber accedido a colaborar con nosotras y dedicarnos tu tiempo para realizar el primer trabajo de esta tesis doctoral, por tu ayuda y eficiencia en la escritura y

revisión del manuscrito. Me alegro mucho de haber trabajado contigo, y haber podido “desvirtualizarte” y conocerte en persona. Espero que coincidamos en más ocasiones en el futuro.

A Clara, por lo que unieron los viajes de ida y vuelta a Marbella para evaluar participantes de los estudios—en los que no callábamos y descubrimos que teníamos más en común de lo que nos esperábamos. En definitiva, por hacer todo más fácil a nivel laboral, por las risas y las frustraciones pasando datos de los protocolos a las bases de datos y, especialmente, por la preciosa amistad que me has regalado. Solo deseo que el futuro nos siga permitiendo seguir juntas en lo bueno y en lo malo.

A Patri y Fran, porque comencé a vivir con vosotros y con Newton por probar y sin ninguna expectativa, y al final nuestro piso se convirtió en mi lugar seguro, mi hogar, y vosotros en mi familia. Por todos los momentos llenos de risas y también por los no tan buenos que hemos pasado juntos, por seguir estando ahí incluso en la distancia y a pesar de mi aislamiento de los últimos meses, y por tener siempre un hueco para mí en vuestra nueva casa y en vuestras vidas. En definitiva, porque sois unas personas maravillosas y espero que nuestra amistad perdure en el tiempo y la distancia.

A Alberto, porque comenzaste siendo un compañero de piso y hemos acabado siendo un “matrimonio ajado” sin ni siquiera ser pareja, solo por el mero hecho de convivir. Por todas las risas y las discusiones “matrimoniales” que se nos pasan en cinco minutos. En definitiva, por ser tan buen compañero de piso y mi amigo, aunque nuestra relación sea totalmente “disfuncional”—por así decirlo.

A mis “amigos cactus” malagueños, Alejandro y Marina, por compartir mi misma concepción de la amistad, basada en querer a las personas por lo que son y lo que te demuestran sin que sea estrictamente necesario estar juntos todos los días. En definitiva, por ser quienes sois y como sois conmigo, por todo lo que hemos compartido, por entender mis últimos meses de encierro escribiendo la tesis y seguir queriéndome—aunque os haya “regado” menos. Espero que nuestra amistad de estos cuatro años siga manteniéndose en el futuro sin importar la distancia ni el tiempo que estemos sin vernos.

A Iván, “mi gordi”, por ser una persona demasiado extraordinaria para este mundo, por ser el mejor amigo que tengo, mi confidente y consejero, mi paño de lágrimas y mi compañero en las alegrías. Por escucharme en cada momento de frustración y duda incluso cuando no entendías la mitad de las cosas que te contaba. En definitiva, por este

vínculo tan bonito que tenemos y porque sigamos manteniéndolo. Por más: “primero me cuentas tú y luego te cuento yo”.

A mi familia, por haberme educado sobre los cimientos de la curiosidad y del querer saber, de la superación, la tenacidad, el trabajo duro y la resiliencia ante la adversidad.

A Adri, “mi *sissy*”, por apoyarme y comprenderme, por confiar en mis capacidades, por escuchar y tratar de entender mis “movidas” doctorales, por cocinarme tus mejores recetas cuando vienes a verme a Málaga, por tu maravilloso humor que me arranca carcajadas incluso cuando quiero llorar, por ser mi compañera de fechorías, mi mayor fan, mi confidente, mi mejor amiga. En definitiva, ya sabes que “todo lo que somos es todo lo que soy”.

A Juan, por apoyarme, por animarme a superarme y a hacer las cosas incluso cuando siento miedo y confiar en mi capacidad para hacerlas, por tratar de entenderme, por escucharme especialmente en los momentos en los que ni yo misma me aguanto, por ser mi fuente de ánimo cuando todo se me hace cuesta arriba y celebrar conmigo mis alegrías, por hacerme parar cuando realmente lo necesito, por acompañarme aun en la distancia y hacer que todo sea más fácil. Por crecer y madurar conmigo, por esperarme y, en definitiva, por elegirme. Espero que sigamos eligiéndonos mutuamente todos y cada uno de los días que nos depare el futuro juntos.

Al alumnado que participó en el segundo estudio de esta Tesis Doctoral y al profesorado que nos ayudó a hacerlo posible, sin vuestra colaboración no habríamos podido llevarlo a cabo.

A todas aquellas personas con dolor crónico que participaron de forma voluntaria en el tercer trabajo que compone esta Tesis Doctoral, por todo el tiempo que nos dedicasteis en cada entrevista, por la confianza que depositasteis en nosotras al contarnos vuestras experiencias vitales, por vuestra disposición y altruismo para conseguir avanzar en el conocimiento del dolor crónico no solo para vosotras/os, sino para todas aquellas personas que vengan después. En definitiva, por haberme permitido aprender de vosotras/os y de vuestras experiencias.

A Cristian y a Juan por contribuir al diseño y los dibujos de la portada del libro de la Tesis Doctoral.

El conocimiento, así como el aire, es vital para la vida. De la misma manera, así como el aire, no debe ser negado a nadie.

(McTeigue, 2005)

Índice

LISTA DE PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS DOCTORAL	14
SUMMARY	15
Capítulo 1 [Chapter 1] Introducción y objetivos [Introduction and objectives].....	30
INTRODUCCIÓN.....	31
OBJETIVOS.....	45
INTRODUCTION.....	48
OBJECTIVES	60
Capítulo 2 [Chapter 2] Estudios que componen la Tesis Doctoral [Studies comprising the Doctoral Thesis].....	63
ESTUDIO 1 THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY IN SUBSTANCE ADDICTION, ABUSE, OR MISUSE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.....	65
ESTUDIO 2 MEASURING PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY: FURTHER PSYCHOMETRIC EVIDENCE OF THE MULTIDIMENSIONAL PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY INVENTORY SHORT FORM (MPFI-24) IN SPANISH POPULATION	67
ESTUDIO 3 THE MEDIATING ROLE OF PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY BETWEEN IMPULSIVITY AND OPIOID MISUSE IN PEOPLE WITH CHRONIC NONCANCER PAIN	69
Capítulo 3 [Chapter 3] Discusión [Discussion]	72
3.1. IMPLICACIONES TEÓRICAS Y CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	74
3.1.1. La evidencia sobre el Modelo Hexaflex y sus componentes está limitada por el diseño y la conceptualización de los instrumentos de medida para evaluarlo.....	74
3.1.2. Las medidas multidimensionales se presentan como una alternativa para superar estas limitaciones	80
3.1.3. La relación de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica con los comportamientos problemáticos de uso de sustancias y de fármacos opioides... ..	82

3.1.4.	Esta Tesis Doctoral proporciona evidencia adicional sobre la relación de la impulsividad con la flexibilidad e inflexibilidad psicológica y el mal uso de opioides en personas con dolor crónico no oncológico.....	84
3.1.5.	Es recomendable evaluar factores psicológicos transdiagnósticos y aplicar terapias transdiagnósticas que aborden la posible comorbilidad entre la impulsividad, el dolor crónico y el mal uso de los fármacos opioides	87
3.2.	LIMITACIONES	88
3.3.	LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	91
3.4.	CONCLUSIONES.....	95
	DISCUSSION	97
3.5.	THEORETICAL AND CLINICAL IMPLICATIONS	98
3.5.1.	Evidence on the Hexaflex Model and its components is limited by the design and conceptualization of the measurement instruments used to evaluate it.....	.98
3.5.2.	Multidimensional measures constitute an alternative to address these limitations.....	104
3.5.3.	The relationship between psychological flexibility and inflexibility and problematic substance and opioid use behaviours	105
3.5.4.	This Doctoral Thesis provides additional evidence on the relationship between impulsivity, psychological flexibility and inflexibility, and opioid misuse in people with chronic non cancer pain	107
3.5.5.	It is advisable to assess transdiagnostic psychological factors and implement transdiagnostic therapies to address any potential comorbidity between impulsivity, chronic pain, and opioid misuse.....	110
3.6.	LIMITATIONS	111
3.7.	FUTURE LINES OF RESEARCH.....	114
3.8.	CONCLUSIONS.....	118
	Referencias [References].....	120
	Anexos [Appendices]	148

LISTA DE PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS DOCTORAL

- Barrado-Moreno, V., Serrano-Ibáñez, E. R., Esteve, R., Ramírez-Maestre, C., & Sánchez-Meca, J. (2025). The Role of Psychological Flexibility and Inflexibility in Substance Addiction, Abuse, or Misuse: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s11469-025-01468-4>
- Barrado-Moreno, V., Esteve, R., López-Martínez, A. E., & Ramírez-Maestre, C. (2025). Measuring psychological flexibility and inflexibility: further psychometric evidence of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory short form (MPFI-24) in Spanish population. *Current Psychology*, 44, 1001-1015. <https://doi.org/10.1007/s12144-025-07421-x>
- Barrado-Moreno, V., Esteve, R., McCracken, L. M., & Ramírez-Maestre, C. (2025). The Mediating Role of Psychological Flexibility and Inflexibility Between Impulsivity and Opioid Misuse in People With Chronic Noncancer Pain. *European Journal of Pain*, 29(6), e70048. <https://doi.org/10.1002/ejp.70048>

SUMMARY

INTRODUCTION

Chronic pain is considered a major public health matter due to its high prevalence, its treatment costs, and its psychosocial impact on people who experience it (Bruun et al., 2023; European Pain Federation [EFIC], 2010). It is estimated that chronic pain affects 25.9% of the Spanish population (Dueñas et al., 2024).

The biopsychosocial model of pain posits that pain and its associated disability interact dynamic and reciprocally with biological, psychological and social factors (Meints & Edwards, 2018). Regarding psychological factors, systematic reviews showed a bidirectional relationship between pain and depression and anxiety (Cohen et al., 2021; Meints & Edwards, 2018; Mills et al., 2019), which are also associated with a higher probability of substance abuse (Coloma-Carmona et al., 2018; Jones et al., 2017; López-Arteaga et al., 2023; Stalter et al., 2023).

It is recommended to follow multidisciplinary approaches for treating chronic pain (British Pain Society, 2013; Chou et al., 2009; Jeffery et al., 2011; Kamper et al., 2014; Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], 2011; Treede et al., 2019). Despite these recommendations, long-term pharmacological treatment with opioid analgesics (more than 90 days; Chou et al., 2015) is the most common approach to treat chronic pain (Broekmans et al., 2009; Dahlhamer et al., 2021; Dowell et al., 2016; Dowell et al., 2022; Nicholas, 2022; Penney et al., 2017; Tompkins et al., 2017; Wertheimer et al., 2021). Rates of long-term opioid prescriptions for chronic non cancer pain (CNCP) range between 3% and 46% (Bedson et al., 2016; Béliveau et al., 2021; Black-Tiong et al., 2021; De Sola et al., 2020; Grelz et al., 2022; Song et al., 2022; Vogt et al., 2023). In Spain, the Defined Daily Dose per 1000 inhabitants (DDD) of opioid intake has been rising since

2015, going from a DDD/1000 inhabitant of 13.31 in 2015 to a DDD/1000 inhabitant of 22.34 in 2023 (Spanish Agency of Medicines and Medical Devices [AEMPS], 2024).

Several systematic reviews have highlighted that there is insufficient evidence to support the efficacy of long-term opioid treatment (Bialas et al., 2019; Chou et al., 2015; Chou et al., 2020; Licciardone et al., 2024; Nury et al., 2022). Moreover, the use of opioids is related to different risks and adverse effects (Chou et al., 2020; Nury et al., 2022), as well as with some other serious risks such as abuse, misuse, dependence, addiction and overdose, which have been less studied in randomized controlled trials ([RCTs], Chou et al., 2020). Misuse and abuse of these medicines are common in long-term treatment, with rates of misuse ranging between 20% and 30% of the people who have been prescribed these medications (Vowles et al., 2015; Voon et al., 2017).

Prescribed opioid misuse is defined as their use differently from prescribed (Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). It is noteworthy that opioid misuse is closely related to opioid abuse (Kaye et al., 2017), and can lead in many cases to overdose (Martel et al., 2020; Voon et al., 2017), and even death by overdose (Kaye et al., 2017). Due to the risks related to these medications in comparison to their benefits, recently updated guidelines (Dowell et al., 2022; Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality, 2015) recommend not using them as first-line treatment for CNCP. They should only be considered as the treatment of choice when the benefits outweigh the risks, and when there is an adequate monitoring of the treatment. Although the use of these drugs in Spain is not that problematic as it was in the United States, the risks associated with their use, and the problem associated with the high rates of prescription cannot be ignored. Therefore, the Spanish Ministry of Health (2021) published a recent plan for the optimisation of the use of opioids in CNCP, which objectives include an interdisciplinary

perspective, the identification of people at greatest risk of abuse, and the prevention of abuse and addiction to these medicines.

During the last few decades, a grow number of research has focused on the identification of several risk factors (i.e., sociodemographic, psychological, and clinical variables) associated with the problematic use of opioid medications (Chang, 2018; Martel et al., 2020; Smit et al., 2020; Smit et al., 2023; Rhodes et al., 2020; Voon et al., 2017). Psychological factors play an important role in the misuse of opioids, even greater than pain-related factors when considered in multivariate models (Martel et al., 2020; Rosen et al., 2020; Villareal et al., 2020).

In line with this, impulsivity constitutes a dispositional psychological factor of transdiagnostic vulnerability present in substance use disorder (Kozak et al., 2018; Verdejo-García et al., 2008). Impulsivity is defined as a predisposition towards rapid, unplanned actions without conscious judgement or forethought in response to internal or external stimuli (Moeller et al., 2001). Systematic reviews have revealed that high levels of impulsivity are associated with opioid use disorder (Kozak et al., 2018; Verdejo-García et al., 2008). Applied to CNCP, Garland et al. (2013) proposed the downward spiral model of pain and opioid misuse, in which chronic pain and opioid use share neural mechanisms that influence the maladaptive consumption of opioids for coping with pain and emotional unpleasant experiences, which repeated over time could lead to opioid misuse and abuse. Several studies have reported significant relationships impulsivity and risk for opioid misuse (Vest et al., 2016; Ramesh & Evans, 2018), as well as with misuse of these medications (Hettie et al., 2021; Marino et al., 2013). A more recent study conducted by Ramírez-Maestre et al. (2024) showed that impulsivity may constitute a transdiagnostic vulnerability variable common to both pain adjustment and prescribed opioid misuse.

Psychological flexibility and inflexibility are also relevant factors in both CNCP (McCracken, 2024), and substance abuse (Chin & Hayes, 2017; Wilson & Luciano, 2014). According to Acceptance and Commitment Therapy ([ACT], Hayes et al., 1999; Hayes et al., 2012) approach, psychological inflexibility constitutes a mechanism involved in the onset and maintenance of psychological disorders (Bond et al., 2011), while psychological flexibility is the main aim of this therapy (Hayes et al., 2012). The Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) is the core theoretical model of ACT. It is a useful theoretical model to explain a variety of psychological problems that share functional mechanisms despite their varied behavioural expressions (Levin, MacLane et al., 2014; Ruiz, 2010); it also offers a theoretical explanation of the therapeutical process of ACT, and a model of psychological well-being. The Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) includes psychological flexibility and its 6 related components (i.e., acceptance, contact with the present moment, self-as-context, defusion, contact with personal values, committed action), as well as psychological inflexibility and its 6 related components (i.e., experiential avoidance, lack of contact with the present moment, self-as-content, fusion, lack of contact with values, inaction).

ACT (Hayes et al., 2012) is a promising therapeutic approach for treating CNCP (Lai et al., 2023; McCracken, 2024), as well as substance use disorders (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020). However, the evidence regarding the association of each of the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) with the development and maintenance of substance use disorders is limited (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020).

Studies conducted during the last years have focused on the association between psychological flexibility and inflexibility or their components with prescribed opioid misuse in people with CNCP. It seems that acceptance of pain acts as protective factor

against misuse (Esteve et al., 2021; Smit et al., 2023). Contact with the present moment is also negatively related to opioid misuse (Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020). Conversely, experiential avoidance plays a mediator role in the association between pain interference and intensity, and opioid misuse (Rhodes et al., 2020). However, there are some discrepancies between studies as Parisi et al. (2023) found that acceptance of pain did not longer account for the variance of opioid misuse when contact with the present moment was included in multivariate analysis; Villarreal et al. (2020) found similar results regarding experiential avoidance. Elander et al. (2014) found that pain acceptance and contact with the present moment were not associated with the risk of opioid misuse.

These results are also limited because they included from one to three components (i.e., acceptance of pain, contact with the present moment, and experiential avoidance) of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), and the evidence regarding the association between rest of the components of this model and opioid misuse is limited or non-existent. This is probably due to the lack of measures for assessing all the components of this model using a single questionnaire instead of extensive assessment protocols. Additionally, some of these studies used the Acceptance and Action Questionnaire-II ([AAQ-II], Bond et al., 2011), which has been criticized for its validity limitations (Rochefort et al., 2018; Tyndall et al., 2019), and for assuming that experiential avoidance is equivalent to psychological inflexibility (Cherry et al., 2021; Tyndall et al., 2019). Additionally, some studies used this questionnaire as a global measure of psychological inflexibility (Rhodes et al., 2020), or as a measure of acceptance as opposed to experiential avoidance in the same continuous (Villarreal et al., 2020).

Some multidimensional measures have been designed during the last years to address these limitations. For example, the Multidimensional Psychological Flexibility

Inventory ([MPFI], Rolffs et al., 2016), allows to assess all the 12 components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), has been validated in different countries (Azadfar et al., 2022; Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Lin et al., 2020; Pereira et al., 2023; Seidler et al., 2020; Simkin et al., 2023; Tabrizi et al., 2022), and has been used in CNCP samples (Lavefjord et al., 2025; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023). However, by the time this Doctoral Thesis was planned, there was not a Spanish version of this instrument.

Current evidence suggests that certain components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), such as pain acceptance and contact with the present moment, are negatively associated with prescription opioid misuse in people with CNCP, whereas experiential avoidance shows a positive association. However, results show discrepancies between studies, and evidence is limited due to the focus on specific components and the usage of the AAQ-II (Bond et al., 2011), which have validity concerns.

On the other hand, although both impulsivity and psychological flexibility and inflexibility have been linked to opioid misuse, few studies have examined their combined role in this population (Esteve et al., 2024; Ramírez-Maestre et al., 2024). Evidence from other samples indicates that impulsivity is positively associated with experiential avoidance (Berghoff et al., 2012), and that experiential avoidance mediated the relationship between impulsivity and some mental health issues (Levin et al., 2018). These results suggest that the dispositional pattern of impulsive behaviour (Moeller & Dougherty, 2002) aligns with the behavioural pattern of psychological inflexibility and opposes flexibility (Berghoff et al., 2012; Joshi et al., 2024; Levin et al., 2018).

Given these gaps, there is a need for comprehensive reviews of the existing literature regarding the association between the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and problematic substance use behaviours. Additionally, it is

necessary to develop and include multidimensional instruments to assess all the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) in relation to opioid misuse in CNCP samples. Finally, it would be novel to test theoretical models that simultaneously consider transdiagnostic factors such as impulsivity and psychological flexibility and inflexibility to better understand their role in prescribed opioid misuse in people with CNCP.

This Doctoral Thesis is composed of three publications that try to sequentially address the aforementioned limitations in the evidence. The main aim of this Doctoral Thesis is to analyse the relationship between psychological flexibility and inflexibility, and prescribed opioid medication misuse in people with CNCP. The three papers presented in this Doctoral Thesis follow a series of steps to achieve the main aim. Thus, they are aimed at: (1) systematically analysing the available evidence regarding the association of the components of psychological flexibility and inflexibility with substance abuse and misuse; (2) adapting and validating into Spanish the MPFI-24 (Rolffs et al., 2016); (3) testing a hypothetical model that includes impulsivity as a dispositional antecedent variable, psychological flexibility and inflexibility as mediator variables, and pain intensity and interference and opioid misuse as outcome variables.

METHODS AND RESULTS

STUDY 1: The role of psychological flexibility and inflexibility in substance addiction, abuse, or misuse: a systematic review and meta-analysis

The aim of this study was to systematically quantify the associations between the various components of psychological flexibility and inflexibility and substance addiction, abuse or misuse using a meta-analytic approach.

The references analysed had to fulfil the following inclusion criteria: 1) cross-sectional, longitudinal, case-control, or cohort studies, or randomized controlled trials (RCTs) that included pre-test data; 2) adult samples; 3) without cognitive impairment; 4) with current medical or illegal substance abuse, misuse or addiction assessed using validated tools; 5) psychometrically validated measures of psychological flexibility, inflexibility and their components; 6) reporting enough data to calculate or extract effect sizes; 7) written in English or Spanish; 7) published or conducted between 1999 and 2022. Four databases were consulted: PsycINFO, PubMed, Web of Science, and PSICODOC. A codebook and a variable registration protocol were used to investigate the potential influence of the characteristics of the studies on effect sizes.

A total of 24 references were included in the meta-analysis. Two articles were divided into three (Priddy et al., 2018) and two (Lebeaut et al., 2021) independent studies due to the samples and comparison groups included in each to facilitate statistical analysis. Thus, 27 independent studies were finally included.

Two separate meta-analysis were conducted, one for the association between contact with the present moment and problematic substance use behaviours—which showed a low to moderate negative relationship—, and one for the relationship between experiential avoidance and substance use behaviours—which yielded a moderate positive relationship. Only one study (Michael & Juarascio, 2020) reported a negative correlation between defusion and substance use. Studies on the remaining components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) were not allocated. Heterogeneity analyses were conducted, exhibiting large heterogeneity for the correlations between contact with the present moment and substance abuse, as well as for the experiential avoidance correlations. Publication biases were ruled out. Moderator analyses were conducted for

the correlations between contact with the present moment and problematic substance use, revealing a statistically significant effect of target population and type of substance.

The results of this study reveal correlations in the expected directions between a component of psychological flexibility—contact with the present moment—, and a dimension of psychological inflexibility—experiential avoidance—and problematic substance use. However, these results highlight a lack of research exploring the remaining components of psychological flexibility and inflexibility—which has been noted by various authors Cherry et al. (2021); Li et al. (2019); Lee et al. (2015), Ren et al. (2019).

STUDY 2: Measuring psychological flexibility and inflexibility: further psychometric evidence of the multidimensional psychological flexibility inventory short form (MPFI-24) in Spanish population

The purpose of the two studies included in this publication was to adapt the MPFI-24 into Spanish and refine its translation, as well as evaluate its factorial and internal structure, reliability, validity and temporal stability.

The first study included a sample of 508 students from the University of Malaga. The second study included a sample of 406 undergraduate students from the University of Malaga as well. Confirmatory factor analysis (CFA) was conducted via structural equation modeling to test the factorial structure of the MPFI-24; Cronbach's alphas were calculated to test its reliability; Pearson's correlation coefficients were calculated to test its convergent and criterion validity; and intraclass correlation coefficients were used to assess its test-retest reliability.

The results of the CFAs conducted showed that a 6-related-factor structure for the subscales of psychological flexibility and the subscales of inflexibility had the best fit to the data. Reliability was overall adequate, except for the acceptance and experiential avoidance subscales. Intercorrelations between the subscales of the MPFI-24 were as

expected except for acceptance and experiential avoidance. Convergent and criterion validity showed overall from low to moderate correlations in the expected directions between most of the subscales of the MPFI-24 with convergent measures of different dimensions of psychological flexibility and inflexibility, as well as with criterion variables. Acceptance and experiential avoidance subscales did not show statistically significant correlations with convergent or criterion variables. Temporal stability of the Spanish MPFI-24 was moderate.

These studies included in this publication offer a promising multidimensional instrument to assess all the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), although further research is necessary to refine the items of the acceptance and experiential avoidance subscales in order to make them more understandable for Spanish people.

STUDY 3: The mediating role of psychological flexibility and inflexibility between impulsivity and opioid misuse in people with chronic noncancer pain

This study was aimed at testing a hypothetical model that included impulsivity as an antecedent variable, psychological flexibility and inflexibility as mediators, and pain interference and intensity and prescribed opioid misuse as endogenous variables.

The sample included 155 participants with chronic noncancer pain (CNCP) that were receiving long-term (>90 days; Chou et al., 2015) opioid medication treatment. The inclusion criteria were: 18 years of age or more; diagnosis of non-oncologic chronic pain; receiving treatment with opioid medication for at least 90 days; able to understand information about the study and sign informed consent; no active symptomatology of major mental health disorders or other disorders; average pain intensity score > 3; and

fluency in written and spoken Spanish. The hypothetical model was analysed using correlations and structural equation modeling (SEM).

The results of the correlational analyses showed correlations in the expected directions between psychological flexibility and inflexibility, and pain-outcome measures and opioid misuse. Pain interference and intensity were associated with opioid misuse. Significant associations in the expected direction were found between impulsivity and psychological flexibility and inflexibility and opioid misuse. Nonsignificant correlations were found between impulsivity and pain outcome measures. The model with the best fit to the data tested via SEM included both a direct association between impulsivity and opioid misuse, as well as a mediation effect of psychological inflexibility on opioid misuse. Pain interference was also related to both opioid misuse and psychological inflexibility. Psychological flexibility was not associated to pain interference or opioid misuse, and pain intensity was excluded from the final model. This final model explained a 35% of the variance of prescribed opioid misuse.

This is the first study testing a model that included simultaneously these transdiagnostic psychological variables in association with long-term prescribed opioid misuse in people with CNCP. The results of the model provide additional evidence on psychological factors related to opioid misuse which need to be taken into consideration for psychological treatment and assessments prior the prescription of opioids for treating chronic pain. Additionally, these findings suggest that Acceptance and Commitment Therapy (ACT) as well as mindfulness-based interventions would be potential therapeutic options to treat both chronic pain and opioid misuse.

DISCUSSION

The findings in the studies presented in this Doctoral Thesis allow for the discussion of several theoretical and clinical aspects.

First, the available evidence on the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and its components is limited due to the design and the conceptualization of the instruments used to evaluate it (Cherry et al., 2021; Doorley et al., 2020). The meta-analytic study included in this dissertation reflects these limitations due to the scarcity of studies analysing the relationship between most of the components of this model and problematic substance use. These limitations were also highlighted by other authors in their meta-analysis analysing the effectiveness of ACT treatment for opioid misuse and its processes of change (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020; Ren et al., 2015), as well as for chronic pain treatment (Murillo et al., 2021).

Second, given the aforementioned, multidimensional tools constitute an alternative to address these limitations. Thus, the MPFI (Rolffs et al., 2016) is presented as a promising measure of all the components included in the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012). However, further improvements of this instrument are needed—especially regarding the experiential avoidance and acceptance subscales—, as highlighted in the study of the Spanish validation of the MPFI-24 included in this dissertation, and in previous studies conducted in different countries (Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023; Tabrizi et al., 2022).

Third, the meta-analytic study, as well as the study testing a theoretical model of opioid misuse included in this Doctoral Thesis provide evidence on the relationship between psychological flexibility and inflexibility and problematic substance use behaviours, that supports the postulates of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012). Thus, overall psychological flexibility and its component of contact with the present moment

are negatively related to opioid misuse as well as problematic substance use, whereas overall psychological inflexibility, as well as experiential avoidance—a component of psychological inflexibility—are positively related to these problematic behaviours regarding the consumption of substances and, specifically, prescribed opioids.

Fourth, the theoretical model tested in the last study included in this dissertation provides additional theoretical evidence on the relationship between transdiagnostic variables such as impulsivity, psychological flexibility and inflexibility, and opioid misuse in people with CNCP. However, this model explains a 35% of the variance of opioid misuse, so additional psychological factors should be taken into account in further research. Additionally, the model showed a nonsignificant association between psychological flexibility and opioid misuse, although both correlational analyses and prior available evidence (Esteve et al., 2021; Lin et al., 2015; Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020) evidenced a significant relationship between these variables.

Fifth, drawn from the findings of the last study mentioned above, as well as by many authors and clinical guidelines (Chou et al., 2009; Dowell et al., 2022; Ferrari et al., 2014; Kalso et al., 2004; Passik y Kirsh, 2003; Ramírez-Maestre et al., 2024; Rhodes et al., 2020), it would be recommendable to conduct psychological assessments that include these psychological variables—impulsivity and psychological inflexibility and inflexibility—prior the prescription of opioid medications. It would also be useful to implement ACT and mindfulness-based interventions to target concurrent chronic pain, impulsivity, and opioid misuse, as these approaches have proven to be effective in treating substance use disorders (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020), impulsivity (Moniz-Lewis et al., 2023), as well as chronic pain (Lai et al., 2023; McCracken, 2024) and opioid misuse in this population (Garland et al., 2017; Guilford et al., 2017).

LIMITATIONS

The results of the studies included in this Doctoral Thesis have to be interpreted considering a series of limitations. First, these studies included cross-sectional data, which does not allow to draw any casual conclusion. Second, scores of multidimensional measures were transformed into single indexes in the meta-analysis, and in the theoretical model testing study. Third, self-report instruments were used in the studies, which could lead to biases in responses. Fourth, the generalizability of the results in the studies may have been compromised due to the characteristics of the samples included. Fifth, the meta-analytic study included a wide range of different samples, as well as numerous types of substances, which may have contributed to heterogeneity in the findings. Also, some of the inclusion criteria—regarding the definitions of the variables—may have led to a loss of information.

FUTURE LINES OF RESEARCH

Further research should test a hypothetical model of opioid misuse including additional psychological factors as the model tested in this dissertation explained a 35% of the variance of opioid misuse. Also, future longitudinal research should investigate the role of these psychological factors in predicting future problematic behaviours of opioid use. It would be useful to include clinical assessments to objectively assess the misuse of opioids. Research in ACT should continue working towards a conceptual consensus regarding the definition of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and its components (Cherry et al., 2021; McCracken, 2024). In this context, improving existent multidimensional tools—or developing new ones— that assess the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) would be recommendable. Additionally, the validity and utility of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) considering all its facets, has yet to be

empirically determined (McCracken, 2024) in a wide range of populations, including general and clinical. Finally, future research on the delivery of ACT for people with CNCP should consider opioid misuse as a factor to be assessed for treatment, and as an outcome variable to assess its effectiveness in modifying these behaviours.

CONCLUSIONS

The findings of the publications included in this Doctoral Thesis allow to draw several conclusions regarding the available evidence on the relationship between psychological flexibility and inflexibility and their components, and problematic substance and opioid use; the evidence on the Spanish MPFI-24; and the evidence on the association between transdiagnostic psychological variables and prescribed opioid misuse in people with CNCP.

Capítulo 1

[Chapter 1]



Introducción y objetivos [Introduction and objectives]

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain* [IASP]; Raja et al., 2020) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con un daño potencial o real en algún tejido. Las personas construyen el concepto de lo que es el dolor a través de sus experiencias vitales (Raja et al., 2020). Además, se trata de una experiencia personal influenciada en distinta medida por aspectos biológicos, psicológicos y sociales que debe tomarse como válida cuando la persona informa sobre dicha experiencia (Raja et al., 2020). El dolor agudo tiene un rol adaptativo, pero cuando el mismo está presente durante todos o casi todos los días (Bruun et al., 2023), permanece durante más tiempo del esperado tras la cicatrización de los tejidos o la remisión de la enfermedad que lo subyace, o persiste al menos entre 3 a 6 meses (Treede et al., 2015; Treede et al., 2019), se considera que ha cronicado. Es a partir de este momento cuando el dolor pasa de ser un proceso adaptativo a un problema de salud (Katz et al., 2015) y suele tener efectos adversos en el funcionamiento y bienestar psicosocial del individuo.

La clasificación vigente del dolor crónico propuesta por la IASP y recogida en la Clasificación Diagnóstica de las Enfermedades-11 ([CIE-11], Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020; Treede et al., 2019) distingue entre dolor crónico primario y secundario. El dolor crónico primario se localiza en una o más zonas del cuerpo, persiste durante 3 meses o más, implica deterioro funcional y no puede ser explicado por otra enfermedad. El dolor crónico secundario implica que existe una patología subyacente al dolor, sin embargo, al convertirse este en un problema por sí mismo o persistir tras el tratamiento exitoso del problema inicial se consideraría crónico. Dentro del dolor crónico secundario se incluye el dolor crónico oncológico, que es el dolor causado por el cáncer o por su tratamiento (Bennett et al., 2019; Treede et al., 2019). Sin embargo, este dolor

tiene unas características diferenciales relacionadas con los procesos oncológicos (por ejemplo, la incertidumbre respecto a posibles recidivas, o el pronóstico) que han llevado a que se estudie de forma separada de las otras condiciones de dolor crónico secundario o primario (Cohen et al., 2021), así, esta tesis doctoral se va a centrar únicamente en los síndromes de dolor crónico no oncológico (DCNO).

El dolor crónico se considera un importante problema de salud pública a nivel mundial, tanto por su alta prevalencia como por el coste que supone su tratamiento y el impacto tanto a nivel económico como psicosocial y en la calidad de vida de las personas que lo padecen (Bruun et al., 2023; Federación Europea de Dolor, *European Pain Federation* [EFIC], 2010). Se estima que el dolor crónico afecta aproximadamente a un 20% de la población de los países occidentales (Bruun et al., 2023). La prevalencia media estimada en la población adulta europea, según una revisión sistemática y meta-análisis llevada a cabo por Rometsch et al. (2025) oscilaría entre un 18,66% y un 24,54%. En España se estima que afecta a un 25,9% de la población (Dueñas et al., 2024). Por lo general, a medida que aumenta la edad, aumenta la prevalencia del dolor crónico, y el porcentaje de mujeres con dolor crónico es superior al de hombres (Dueñas et al., 2024; IASP, 2021; Zelaya et al., 2020).

De acuerdo con el modelo biopsicosocial del dolor (ver Meints y Edwards, 2018 para una revisión más extensa), el dolor y la discapacidad asociada al mismo interactúan de forma dinámica y recíproca con factores biológicos, psicológicos y sociales. En línea con este modelo, el dolor crónico se relaciona con incapacidad física (Barbaglia et al., 2017; Hadi et al., 2018; Vos et al., 2017), interfiere en las actividades laborales (Dueñas et al., 2016; Hadi et al., 2018) y, en la vida social y familiar de las personas (Cohen et al., 2021; Dueñas et al., 2016; Hadi et al., 2018; Meints y Edwards, 2018). En relación a los factores psicológicos, distintas revisiones sistemáticas coinciden en señalar que el dolor

está estrechamente relacionado con la depresión y la ansiedad (Cohen et al., 2021; Meints y Edwards, 2018; Mills et al., 2019). Asimismo, la evidencia empírica revisada por los autores apunta a una relación bidireccional, de forma que estos problemas psicológicos aumentan la probabilidad de padecer dolor crónico y, al mismo tiempo, se relacionan con peores puntuaciones en intensidad del dolor, funcionamiento y/o deterioro asociado al dolor (Meints y Edwards, 2018; Mills et al., 2019). Por tanto, el dolor crónico y sus dificultades asociadas tanto a nivel físico como psicológico tienen un impacto negativo en la calidad de vida de la persona (Dueñas et al., 2016; Hadi et al., 2018) y se relacionan con una mayor probabilidad de abusar de sustancias (Coloma-Carmona et al., 2018; Jones et al., 2017; López-Arteaga et al., 2023; Stalter et al., 2023).

Teniendo en cuenta la naturaleza multidimensional del dolor, distintos autores (Jeffery et al., 2011; Kamper et al., 2015; Treede et al., 2019) y guías clínicas (British Pain Society, 2013; Chou et al., 2009; Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], 2013) recomiendan integrar una perspectiva multidisciplinar en su tratamiento. A pesar de la eficacia y eficiencia de los tratamientos multidisciplinarios (Bujak et al., 2019), el tratamiento de elección mayoritario es el farmacológico con fármacos opioides (Broekmans et al., 2009; Nicholas, 2022; Penney et al., 2016; Tompkins et al., 2017).

Los analgésicos opioides son un grupo de medicamentos que incluyen sustancias naturales y sus derivados semisintéticos o sintéticos que se utilizan para el tratamiento del dolor agudo y crónico debido a que inducen analgesia por su acción en distintos receptores en el sistema nervioso central y periférico, así como en el tracto intestinal (Jamison y Mao, 2015). La prescripción de estos fármacos es común en personas con dolor crónico (Dahlhamer et al., 2021; Dowell et al., 2016; Dowell et al., 2022; Wertheimer et al., 2021), tratándose normalmente de prescripciones a largo plazo (más de 90 días; Chou et al., 2015). Las tasas de prescripción a largo plazo de los fármacos

opioides como tratamiento para el DCNO oscilan, dependiendo del país y los años tomados como referencia, entre un 3% y un 46% (Bedson et al., 2016; Béliveau et al., 2021; Black-Tiong et al., 2021; De Sola et al., 2020; Grelz et al., 2022; Song et al., 2022; Vogt et al., 2023). Tras la publicación de las guías clínicas para la prescripción de opioides (Dowell et al., 2016; Dowell et al., 2022) se ha observado un decremento en la prescripción de estos fármacos en Estados Unidos, sin embargo, en Europa se ha registrado un incremento notable en su prescripción en las últimas décadas (Pierce et al., 2021). Siguiendo la tendencia europea, en España la Dosis Diaria Definida por mil habitantes (DDD) de opioides prescritos ha continuado al alza desde el año 2015 hasta la actualidad, pasando de una DDD/1000 habitantes de 13,31 en 2015 (Agencia Española del Medicamento [AEMPS], 2017), a una DDD/1000 habitantes de 22,34 en 2023 (AEMPS, 2024).

A pesar de las altas tasas de prescripción de estos fármacos, diversas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados han revelado que no existe suficiente evidencia para apoyar la eficacia del tratamiento con analgésicos opioides a largo plazo debido a que la mayoría de los ensayos clínicos realizados tienen una duración de entre 6 y 12 semanas (Bialas et al., 2020; Chou et al., 2015; Chou et al., 2020; Licciardone et al., 2024; Nury et al., 2022). A corto plazo, estos tratamientos farmacológicos implican pequeñas o muy pequeñas mejorías en el funcionamiento y la salud física (Chou et al., 2020) y en la intensidad del dolor (Nury et al., 2022) en comparación con grupos placebo. Asimismo, su consumo conlleva una serie de riesgos: a corto plazo, se ha encontrado un mayor riesgo de sufrir daños provocados por estos tratamientos, cuya gravedad es dependiente de la dosis prescrita, sin embargo, la evidencia disponible sobre los riesgos a largo plazo sigue siendo muy limitada (Chou et al., 2020). Los distintos efectos adversos que se observan con el consumo de opioides a corto plazo son náuseas, vómitos, prurito,

somnolencia, mareos y estreñimiento (Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). De hecho, los estudios analizados muestran que es más frecuente que los participantes que reciben tratamientos con opioides se retiren de los ensayos clínicos debido a los efectos adversos en comparación con el grupo placebo (Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). Respecto a los ensayos clínicos a largo plazo, Bialas et al. (2020) coinciden en que hay una mayor proporción de abandonos del tratamiento con opioides por falta de eficacia y por efectos adversos entre moderados y graves. Otros riesgos asociados al consumo de fármacos opioides están relacionados con su poder adictivo, como pueden ser el trastorno por uso de opioides, la adicción, el abuso, la sobredosis y/o el mal uso de los mismos. Sin embargo, estos riesgos han sido poco evaluados en los ensayos clínicos aleatorizados (Chou et al., 2015; Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). En la revisión llevada a cabo por Chou et al. (2020), los autores incluyeron estudios observacionales para cubrir esta falta de evidencia por parte de los ensayos clínicos. Entre los resultados de los estudios incluidos encontraron que con el tratamiento de opioides había un mayor riesgo de abuso, dependencia, adicción y sobredosis, y que el riesgo de abuso y dependencia era independiente de la dosis administrada, aunque con su consumo a largo plazo había un mayor riesgo de adicción, mientras que el riesgo de sobredosis aumentaba a medida que aumentaba la dosis. Se estima que las ratios de adicción a los opioides prescritos a largo plazo oscilan entre menos de un 1% y más de un 25%, mientras que el abuso y el mal uso de estos fármacos es más frecuente, oscilando las ratios entre un 20 y un 30% de las personas que los tienen prescritos (Vowles et al., 2015; Voon et al., 2017). No obstante, estos resultados deben ser interpretados con cautela debido a que provienen de estudios observacionales y las tasas calculadas dependen de las definiciones de adicción, abuso y mal uso tomadas por los autores (Kaye et al., 2017; Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015).

El mal uso de los fármacos opioides de prescripción se define como el uso de estos fármacos de forma distinta a como han sido prescritos (Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). Esto puede incluir diferentes comportamientos como tomar dosis mayores a las prescritas, utilizarlos por razones distintas al alivio del dolor y/o consumir fármacos opioides prescritos a otras personas (Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). Distintos autores coinciden en señalar que la falta de consenso respecto a las definiciones de los comportamientos anómalos de uso de fármacos opioides, dificulta la extracción de conclusiones relativas a cada uno de estos comportamientos (Kaye et al., 2017; Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). No obstante, el mal uso de opioides está estrechamente relacionado con el abuso de los mismos (Kaye et al., 2017), pudiendo llevar en muchos casos a sobredosis (Martel et al., 2020; Voon et al., 2017), e incluso a la muerte por sobredosis (Kaye et al., 2017).

Por todos los riesgos que conllevan estos fármacos en comparación con sus beneficios, las guías clínicas más recientes (Dowell et al., 2022 y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015) recomiendan no utilizarlos como tratamiento de primera elección en casos de DCNO; únicamente considerándolos como el tratamiento de elección cuando los beneficios superen los riesgos, y cuando haya una monitorización adecuada del tratamiento. De igual manera, aunque el uso de estos fármacos en España no ha alcanzado la problemática observada en Estados Unidos, no se puede obviar el peligro que suponen y el problema asociado a la alta tasa de prescripciones. Por ello, se ha diseñado el Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia y por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y publicado por el Ministerio de Sanidad (2021). El objetivo principal de este plan es analizar la información sobre la utilización de los opioides en el Sistema Nacional de

Salud, identificar los puntos de mejora y establecer líneas de actuación desde un punto de vista transversal y holístico para optimizar su utilización. Destaca también entre sus objetivos secundarios la prevención del abuso y la adicción a estos fármacos, y la identificación de las personas con mayor riesgo de abuso.

A lo largo de las últimas décadas han sido numerosos los estudios enfocados en la identificación de los distintos factores de riesgo asociados al uso problemático de los fármacos opioides. En la revisión sistemática llevada a cabo por Voon et al. (2017), los autores encontraron discrepancias entre estudios respecto a las características sociodemográficas asociadas al mal uso de opioides. No obstante, concluyeron que una menor edad aumenta el riesgo del mal uso, y que existe evidencia mixta sobre el papel del sexo en el mal uso de estos fármacos, aunque se ha observado que ser mujer no es un predictor para el mal uso. Además, los resultados revelan mayores tasas de mal uso en población caucásica en comparación con minorías étnicas. Los trastornos del estado de ánimo como, por ejemplo, la depresión mayor, también están asociados con un mayor riesgo de mal uso de fármacos opioides. La historia previa o actual de abuso de opioides u otras sustancias se asocia con un mayor riesgo de mal uso de los fármacos opioides prescritos. Respecto a los factores asociados con el dolor, distintos estudios han encontrado que una mayor intensidad del dolor (Martel et al., 2020; Smit et al., 2020; Smit et al., 2023; Rhodes et al., 2020), así como una mayor interferencia del dolor (Chang, 2018; Rhodes et al., 2020) se asocian con el mal uso de los fármacos opioides prescritos. No obstante, en otras investigaciones se ha observado que cuando se introducen factores psicológicos en los modelos multivariados para estudiar su asociación con el mal uso de fármacos opioides de prescripción, los factores asociados con el dolor dejan de mostrar relaciones significativas con el uso inadecuado de estos fármacos (Martel et al., 2020; Rosen et al., 2020; Villareal et al., 2020).

En línea con esto, la impulsividad constituye un factor psicológico disposicional de vulnerabilidad transdiagnóstico presente en un amplio rango de trastornos mentales (Crisp y Grant, 2024; Moeller et al., 2001) entre los cuales se encuentra el trastorno por uso de sustancias (Kozak et al., 2018; Verdejo-García et al., 2008).

La impulsividad es un rasgo de personalidad relativamente estable a lo largo de la vida (Moeller y Dougherty, 2002) que se define como la predisposición hacia acciones rápidas sin planificación ni juicio consciente como respuesta a estímulos internos o externos. Se trata, por tanto, de respuestas que se llevan a cabo sin una reflexión adecuada sobre sus posibles consecuencias negativas tanto para el propio individuo como para los demás (Moeller et al., 2001).

De forma más concreta, las revisiones sistemáticas que han analizado la relación de la impulsividad con el abuso y el mal uso de los fármacos opioides revelan que un alto nivel de impulsividad se relaciona con el trastorno por uso de opioides (Kozak et al., 2018; Verdejo-García et al., 2008). Aplicado al DCNO, Garland et al. (2013) proponen que existen mecanismos cerebrales compartidos en el dolor crónico y el abuso de opioides que afectan al control ejecutivo, cognitivo y atencional, a la toma de decisiones, al procesamiento de las emociones y la regulación emocional que hacen más probable el afrontamiento del dolor mediante el uso de fármacos opioides. De esta forma, los déficits en el control ejecutivo asociados tanto al dolor crónico como al consumo de opioides pueden subyacer a la transición del uso de opioides a su mal uso, pudiendo desembocar, en última instancia, en la adicción (Garland et al., 2013; Ramesh y Evans, 2018; Zhang y Volkow, 2019).

En línea con el modelo de Garland et al. (2013), distintos estudios han encontrado una relación entre la impulsividad y el riesgo del uso inadecuado de opioides (Vest et al., 2016; Ramesh y Evans, 2018), así como con el mal uso de los mismos (Hettie et al., 2021;

Marino et al., 2013). Un estudio más reciente llevado a cabo por Ramírez-Maestre et al. (2024) muestra, mediante un modelo de ecuaciones estructurales, que la impulsividad sería una variable transdiagnóstica de vulnerabilidad común a la adaptación al dolor y al uso inadecuado de los fármacos opioides prescritos.

Otros factores transdiagnósticos relevantes tanto en el DCNO (ver McCracken, 2024 para una revisión más extensa) como en el abuso de sustancias (Chin y Hayes, 2017; Wilson y Luciano, 2014) son la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica. Desde la perspectiva de la Terapia de Aceptación y Compromiso ([ACT], Hayes et al., 1999; Hayes et al., 2012) se postula que el mecanismo subyacente de los distintos problemas psicológicos es la inflexibilidad psicológica, que implica un patrón de comportamiento rígido controlado por las reacciones psicológicas ante estímulos internos o externos de valencia negativa, y va en detrimento de la persecución de los valores de la persona (Bond et al., 2011). Por el contrario, la flexibilidad psicológica es el objetivo terapéutico de esta terapia e implica la capacidad para mantener el contacto con el momento presente de forma consciente y cambiar o persistir en distintas acciones cuando hacerlo va en línea con los valores personales (Hayes et al., 2012).

ACT se basa en un modelo conceptual denominado Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012), que es una propuesta teórica de utilidad para explicar distintos problemas psicológicos que comparten procesos funcionales, aunque su manifestación sea topográficamente distinta (Levin et al., 2014; Ruiz, 2010). Asimismo, constituye un modelo explicativo de la salud mental y del proceso de la intervención terapéutica (Hayes et al., 2012). Este modelo incluye tanto la flexibilidad como la inflexibilidad psicológica como procesos distintos, aunque relacionados, compuestos cada uno por 6 componentes interrelacionados (Hayes et al., 2012; Rolffs et al., 2016). Así, la flexibilidad psicológica estaría compuesta por los siguientes procesos: 1) Aceptación: apertura a las experiencias

internas no deseadas; 2) Contacto con el momento presente: estar en contacto y consciente de lo que está ocurriendo en el momento; 3) Yo como contexto: capacidad de verse a uno mismo como distinto de sus experiencias; 4) Defusión: ser capaz de observar las experiencias internas con desapego a las mismas; 5) Contacto con los valores personales: estar en contacto con las áreas que son importantes para la persona y dan sentido a su vida; 6) Acción comprometida: acciones efectivas que van en línea con la consecución de los valores personales escogidos. Por otro lado, de forma contrapuesta, la inflexibilidad psicológica estaría compuesta por otros 6 componentes: 1) Evitación experiencial: acciones dirigidas a tratar de alterar o eliminar las experiencias internas no deseadas; 2) Falta de contacto con el momento presente: no tener consciencia y no prestar atención a las experiencias propias del momento; 3) Yo como contenido: falta de perspectiva de uno mismo como distinto de sus experiencias; 4) Fusión: mantenerse apegado a las experiencias internas no deseadas; 5) Falta de contacto con los valores personales: desconexión con las áreas importantes de la vida que dan sentido a la misma; 6) Inacción: no llevar a cabo acciones en línea con la consecución de los valores personales escogidos.

La terapia ACT (Hayes et al., 2012) se ha mostrado como una opción terapéutica prometedora para los trastornos por uso de sustancias, sin embargo, distintos autores señalan en que la evidencia sobre la relación de cada uno de los componentes del Modelo Hexaflex con el desarrollo y el mantenimiento de estos trastornos es limitada (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020). De igual manera, esta terapia ha demostrado su eficacia en el tratamiento del DCNO, logrando mejoras en el funcionamiento físico y psicológico (Lai et al., 2023; McCracken, 2024).

Durante los últimos años, distintas investigaciones han puesto el foco en la relación de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica o sus componentes con el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO, aunque se

observan ciertas discrepancias en los resultados. El componente más estudiado ha sido la aceptación del dolor, relacionándose con un menor número de visitas médicas, menor toma de medicación (Esteve et al., 2020), y menor dosis diaria de morfina (Guildford et al., 2017). La evidencia sugiere que la aceptación del dolor actuaría como un factor de protección frente al mal uso de los fármacos opioides (Esteve et al., 2021; Smit et al., 2023), haciendo menos probable este tipo de comportamientos (Lin et al., 2015). Más recientemente, en un estudio en el que analizaron perfiles psicológicos basándose en el mal uso de opioides y otras variables entre las que se incluía la aceptación del dolor, Esteve et al. (2024) encontraron que aquellas personas que formaban parte del grupo con problemas leves, mostraron mayor nivel de aceptación del dolor en comparación con el resto de grupos. La evitación experiencial parece jugar un papel mediador en la relación entre la intensidad y la interferencia del dolor con el mal uso de los fármacos opioides de prescripción (Rhodes et al., 2020). El contacto con el momento presente se relaciona de forma negativa con el mal uso de fármacos opioides (Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020). Sin embargo, en contraposición a evidencias previas sobre la aceptación del dolor, Parisi et al. (2023) encontraron que cuando se estudiaba el papel conjunto del contacto con el momento presente y de la aceptación del dolor, la aceptación del dolor no se relacionaba con el mal uso de los opioides de prescripción. De forma similar, Villarreal et al. (2020) no encontraron una relación significativa entre la evitación experiencial y el uso inadecuado de esos fármacos cuando se analizaba conjuntamente con el contacto con el momento presente. Elander et al. (2014) encontraron que la aceptación del dolor y el contacto con el momento presente únicamente se asociaban a la dependencia a los fármacos analgésicos no opioides, y no al riesgo de hacer un mal uso de los opioides prescritos.

Asimismo, cabe señalar que la evidencia sobre la relación de los distintos componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción está limitada en tanto que la mayoría de los estudios han estudiado el papel de un único componente o hasta tres de ellos (Elander et al., 2014; Esteve et al., 2021; Esteve et al., 2024; Lin et al., 2015; Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Rhodes et al., 2020; Rosen et al., 2020; Smit et al., 2023; Villarreal et al., 2020). Esta limitación viene dada porque, a pesar de que contamos con numerosos instrumentos para evaluar los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012), la mayoría miden un solo componente y en algunos casos dos facetas con el mismo cuestionario, lo cual dificulta el proceso de evaluación de todos los componentes, obligando a utilizar protocolos de evaluación largos y tediosos para las personas evaluadas, y corriendo el riesgo de sesgos por fatiga al responder o, en el peor de los casos, abandono de las investigaciones (Gosling et al., 2003; McCracken, 2024; McCracken y Velleman, 2010). Otra limitación en la evidencia disponible se relaciona con el tipo de instrumentos que han utilizado las distintas investigaciones. A este respecto, todos los estudios anteriormente citados han utilizado un instrumento diseñado específicamente para personas con dolor crónico, el *Chronic Pain Acceptance Questionnaire* (CPAQ, McCracken et al., 2004) para medir la aceptación del dolor. Por otro lado, para evaluar la evitación experiencial, el instrumento más utilizado ha sido el *Acceptance and Action Questionnaire-II* (AAQ-II, Bond et al., 2011), diseñado inicialmente para medir el componente de evitación experiencial, aunque algunos autores lo utilizan indistintamente como una medida de inflexibilidad psicológica. Este instrumento ha sido objeto de numerosas críticas por asumir que un solo componente, la evitación experiencial, es equivalente a la inflexibilidad psicológica (Cherry et al., 2021; Tyndall et al., 2019), así como por fallos en su validez, al funcionar más como una medida de neuroticismo o de

afecto negativo (Rocheffort et al., 2018; Tyndall et al., 2019). Para superar estas limitaciones, en los últimos años se han diseñado distintos instrumentos multidimensionales, entre los que destaca el *Multidimensional Psychological Flexibility Inventory* ([MPFI], Rolffs et al., 2016), que, a través de 60 ítems (MPFI-60) o 24 ítems (MPFI-24) en su versión reducida, sirve para evaluar tanto los 6 componentes de la flexibilidad psicológica, como los 6 componentes de la inflexibilidad psicológica. Este cuestionario ha sido validado en distintos países (Azadfar et al., 2022; Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Lin et al., 2020; Pereira et al., 2023; Seidler et al., 2020; Simkin et al., 2023; Tabrizi et al., 2022), y ha sido utilizado en personas con DCNO (Lavefjord et al., 2025; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023). Sin embargo, en el momento en el que se planteó esta tesis doctoral, no se contaba con una versión validada en población española.

En resumen, la evidencia respecto a la relación de los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO sugiere que algunas de las facetas de la flexibilidad psicológica (la aceptación del dolor y el contacto con el momento presente) se relacionan de forma negativa con este patrón problemático de uso de los fármacos, mientras que la evitación experiencial se relaciona de forma positiva. Sin embargo, se observan discrepancias en los resultados obtenidos en aquellos estudios que han estudiado simultáneamente la relación de como máximo tres de estos componentes con el mal uso de los fármacos opioides. Además, esta evidencia está limitada en tanto que se ha explorado mayoritariamente el papel de ciertos componentes, sin contar con apenas estudios que hayan incluido el resto. Asimismo, cabe destacar que los resultados de algunas investigaciones están limitados por el uso del cuestionario AAQ-II (Bond et al., 2011) debido a sus problemas de validez expuestos previamente, así como por asumir que

se trata de una medida de inflexibilidad psicológica general (Rhodes et al., 2020) o de aceptación como el opuesto a la evitación experiencial en el mismo continuo (Villarreal et al., 2020).

Por otro lado, a pesar de que, como se ha mencionado anteriormente, tanto la impulsividad como la flexibilidad e inflexibilidad psicológica—o al menos algunos de sus componentes—se han relacionado con el mal uso de los fármacos opioides prescritos en personas con DCNO, son pocos los estudios que han explorado el papel de estos dos factores transdiagnósticos en conjunto en esta población (Esteve et al., 2024; Ramírez-Maestre et al., 2024). Investigaciones llevadas a cabo en otras muestras, como la de Berghoff et al. (2012), indican una relación positiva entre la impulsividad y la evitación experiencial en una muestra no clínica.

Dada la naturaleza disposicional de la impulsividad (Moeller y Dougherty, 2002), se podría argumentar que este rasgo sería congruente con el patrón comportamental observado en la inflexibilidad psicológica, y opuesto a la flexibilidad psicológica (Berghoff et al., 2012; Joshi et al., 2024; Levin et al., 2018). En este sentido, Levin et al. (2018) encontraron que la evitación experiencial mediaba la relación entre la impulsividad y los problemas de salud mental.

Por todo lo anteriormente mencionado, se considera necesario analizar la literatura disponible respecto a la relación de los distintos componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con los comportamientos problemáticos de uso de sustancias en general, con el fin de tratar de localizar investigaciones que hayan incluido aquellos componentes que no han sido estudiados en relación al uso inadecuado de opioides en personas con DCNO. De esta forma se podrían plantear y poner a prueba nuevas hipótesis sobre la relación del resto de componentes del modelo con el uso inadecuado de los fármacos opioides en personas con DCNO. En línea con esto, se hace necesario el

desarrollo y la inclusión de instrumentos multidimensionales que evalúen el Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) al completo en las investigaciones sobre el uso inadecuado de opioides en personas con DCNO. Finalmente, se considera novedoso y necesario poner a prueba un modelo teórico que incluya de forma simultánea factores transdiagnósticos, como la impulsividad y la flexibilidad e inflexibilidad psicológica, que por separado han demostrado en numerosos estudios previos estar relacionados con el uso inadecuado de fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO.

OBJETIVOS

El objetivo final de esta Tesis Doctoral es analizar la relación de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica con el mal uso de los fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO. Para la consecución de este objetivo final se han llevado a cabo tres trabajos de forma secuencial: los dos primeros trabajos tratan de abordar las limitaciones en la evidencia anteriormente señaladas respecto a la relación de los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con el uso inadecuado de sustancias (incluyendo los fármacos opioides) y respecto a la falta de instrumentos multidimensionales que permitan evaluar este modelo al completo en población hispanohablante. Tras estos dos pasos previos, el último trabajo aborda el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral.

Los tres trabajos presentados en el siguiente capítulo son investigaciones en forma de artículos científicos ya publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (JCR) de *Web of Science* que, siguiendo el orden de publicación y presentación en el siguiente capítulo, pretenden: (1) analizar sistemáticamente la evidencia disponible respecto a la relación de los componentes de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica en el abuso y mal uso de sustancias; (2) adaptar y validar al castellano el cuestionario MPFI-24 (Rolffs et al., 2016); (3) contrastar un modelo hipotético que estudie la relación

entre la impulsividad como variable disposicional antecedente, la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica como variables moderadoras, y la intensidad y la interferencia del dolor y el uso inadecuado de los fármacos opioides. En la Tabla 1 se resumen los objetivos y la metodología (diseño, tamaño muestral y análisis estadísticos) de los trabajos que conforman esta Tesis Doctoral.

Tabla 1. Objetivos y método de los trabajos que componen la presente Tesis Doctoral.

Título del trabajo	The role of psychological flexibility and inflexibility in substance addiction, abuse, or misuse: a systematic review and meta-analysis.		
Objetivo general	Analizar sistemáticamente la evidencia disponible sobre la asociación entre los distintos componentes de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica y el abuso, la adicción y el uso inadecuado de sustancias y el trastorno por uso de sustancias.		
Objetivo específico	Cuantificar mediante meta-análisis la relación existente entre los distintos componentes de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica y el abuso, la adicción y el uso inadecuado de sustancias y el trastorno por uso de sustancias.		
Método	Diseño	Muestra	Análisis estadísticos
	Diseño cualitativo retrospectivo (revisión sistemática) y diseño cuantitativo (meta-análisis)	-24 estudios incluidos -27 muestras independientes (se dividieron para analizar distintos tipos de muestras de algunos estudios incluidos)	-Meta-análisis y forest plot. -Análisis de heterogeneidad de los tamaños del efecto (estadístico Q , índice I^2 , varianza entre estudios) -Análisis de variables moderadoras: análisis de subgrupos (variables moderadoras cualitativas), modelos de meta-regresión (variables moderadoras cuantitativas), proporción de varianza explicada por los moderadores (R^2) -Funnel plot
Título del trabajo	Measuring psychological flexibility and inflexibility: further psychometric evidence of the multidimensional psychological flexibility inventory short form (MPFI-24) in Spanish population		
Objetivo general	Adaptar al castellano y analizar la fiabilidad y validez del MPFI-24		
Objetivo específico	Traducir al castellano el MPFI-24, analizar la estructura interna y factorial del instrumento, analizar la fiabilidad, validez convergente y de criterio, y la estabilidad temporal del cuestionario. Refinar la traducción del instrumento y analizar su estructura interna y factorial, su fiabilidad y su validez convergente.		
Método	Diseño	Muestra	Análisis estadísticos
Estudio 1	Test-retest	N= 508 (test) N= 124 (retest)	-Análisis factorial confirmatorio mediante un modelo de ecuaciones estructurales -Alfa de Cronbach -Coeficiente de correlación intraclass -Coeficientes de correlación de Pearson
Estudio 2	Transversal	N= 406	-Análisis factorial confirmatorio mediante un modelo de ecuaciones estructurales -Alfa de Cronbach -Coeficientes de correlación de Pearson
Título del trabajo	The mediating role of psychological flexibility and inflexibility between impulsivity and opioid misuse in people with chronic noncancer pain		
Objetivo general	Evaluar un modelo hipotético que incluye la impulsividad como variable antecedente asociada a la inflexibilidad y la flexibilidad psicológica como variables mediadoras relacionadas con el dolor y el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO		
Método	Diseño	Muestra	Análisis estadísticos
	Transversal	N= 155	-Modelo de ecuaciones estructurales -Coeficientes de correlación de Pearson

INTRODUCTION

The International Association for the Study of Pain ([IASP]; Raja et al., 2020) defines pain as an unpleasant sensory and emotional experience related to actual or potential tissue damage. The concept of pain is learned through person's vital experiences (Raja et al., 2020). Moreover, pain is a personal experience influenced to varying degrees by biological, psychological and social aspects, and should be considered as valid when a person reports it (Raja et al., 2020). Acute pain plays an adaptive role, however, when pain experienced most of the days or every day (Bruun et al., 2023), persists after normal healing, or lasts for longer than 3 months (Treede et al., 2015; Treede et al., 2019), it is considered as chronic pain. At this point, pain shifts from being an adaptive process to a health problem (Katz et al., 2015), which often has adverse effects on the person's functioning and psychosocial well-being.

The IASP classification of chronic pain included in the International Classification of Diseases-11 ([ICD-11], World Health Organization [WHO], 2020; Treede et al., 2019) distinguishes between chronic primary pain and chronic secondary pain. Chronic primary pain is located in one or more anatomical regions, lasts for longer than 3 months, and cannot be accounted for by another condition. Chronic secondary pain is related to other disease as the underlying cause. However, if pain becomes a problem with its own right, or persists after successful treatment for the underlying condition, it would be considered chronic. Chronic secondary pain includes cancer pain, which is pain caused by cancer or its treatment (Bennett et al., 2019; Treede et al., 2019). This type of pain has distinctive characteristics associated with cancer processes (e.g., uncertainty about possible recurrence or prognosis), which have led to consider it separately from other chronic pain

conditions (Cohen et al., 2021). Therefore, this Doctoral Thesis will focus solely on chronic non-cancer pain (CNCP) syndromes.

Chronic pain is considered a worldwide major public health issue due to its high prevalence, its treatment associated costs, as well as its economic and psychosocial impact on people's life (Bruun et al., 2023; European Pain Federation [EFIC], 2010). It is estimated that chronic pain affects approximately 20% of the population in Western countries (Bruun et al., 2023). The estimated average prevalence in European adult population ranges between 18.66% and 24.54% (Rometsch et al., 2025), and it is estimated to affect 25.9% of the Spanish population (Dueñas et al., 2024). As a rule, as age increases, the prevalence of chronic pain increases, and the percentage of women with chronic pain is higher than that of men (Dueñas et al., 2024; IASP, 2021; Zelaya et al., 2020).

According to the biopsychosocial model of pain (see Meints & Edwards, 2018 for an extensive review), pain and its associated disability interact dynamic and reciprocally with biological, psychological and social factors. In line with this model, chronic pain is associated with physical disability (Barbaglia et al., 2017; Hadi et al., 2018; Vos et al., 2017), it interferes with work activities (Dueñas et al., 2016; Hadi et al., 2018), and in social and family relationships (Cohen et al., 2021; Dueñas et al., 2016; Hadi et al., 2018; Meints & Edwards, 2018). Regarding psychological factors, several systematic reviews point out that chronic pain is intimately associated with depression and anxiety (Cohen et al., 2021; Meints & Edwards, 2018; Mills et al., 2019). Moreover, the empirical evidence suggests a bidirectional relationship, so that these psychological problems increase the likelihood of experiencing chronic pain and, at the same time, are associated with worse indexes of pain intensity, functioning and/or impairment (Meints & Edwards, 2018; Mills et al., 2019). Therefore, chronic pain and its related physical and psychological

difficulties have a negative impact on a person's quality of life (Dueñas et al., 2016; Hadi et al., 2018), and are associated with a higher probability of substance abuse (Coloma-Carmona et al., 2018; Jones et al., 2017; López-Arteaga et al., 2023; Stalter et al., 2023).

Given that pain is multidimensional, several authors (Jeffery et al., 2011; Kamper et al., 2015; Treede et al., 2019) and clinical guidelines (British Pain Society, 2013; Chou et al., 2009; Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], 2013) recommend to follow a multidisciplinary approach for its treatment. Despite the cost-effectiveness of interdisciplinary treatments (Bujak et al., 2019), the most common approach is pharmacological treatment with opioid analgesics (Broekmans et al., 2009; Nicholas, 2022; Penney et al., 2016; Tompkins et al., 2017).

Opioid analgesics are a class of drugs that include natural substances and their semi-synthetic or synthetic derivatives used to treat acute and chronic pain, as they induce analgesia through their action on receptors in the central and peripheral nervous system, as well as in the intestinal tract (Jamison & Mao, 2015). Long-term opioid prescription (more than 90 days; Chou et al., 2015) is common in people with chronic pain (Dahlhamer et al., 2021; Dowell et al., 2016; Dowell et al., 2022; Wertheimer et al., 2021). Rates of long-term opioid prescriptions for CNCP range, depending on the country and the years taken as reference, between 3% and 46% (Bedson et al., 2016; Béliveau et al., 2021; Black-Tiong et al., 2021; De Sola et al., 2020; Grell et al., 2022; Song et al., 2022; Vogt et al., 2023). After the publication of the clinical guidelines for the prescription of opioids (Dowell et al., 2016; Dowell et al., 2022) it has been documented a decline in the prescriptions of these drugs in the United States. However, during the last few decades the prescription of these drugs has been increasing across Europe (Pierce et al., 2021). Following the European trend, in Spain the Defined Daily Dose per 1000 inhabitants (DDD) of prescribed opioids has been rising since 2015, going from a DDD/1000

inhabitant of 13.31 in 2015 to a DDD/1000 inhabitant of 22.34 in 2023 (Spanish Agency of Medicines and Medical Devices [AEMPS], 2024).

In spite of the high prescription rates for these medicines, several systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) have highlighted that there is insufficient evidence to support the efficacy of long-term opioid treatment, as most of the RCTs lasted between 6 and 12 weeks (Bialas et al., 2020; Chou et al., 2015; Chou et al., 2020; Licciardone et al., 2024; Nury et al., 2022). These pharmacological treatments at short-term result in minor or very minor improvements in physical functioning and health (Chou et al., 2020), and pain intensity (Nury et al., 2022) compared to placebo groups. Moreover, the use of opioids is related to a number of risks: at short-term, there is an increased risk of harms from these treatments that are dose dependent. However, the evidence regarding long-term risks of these drugs is still limited (Chou et al., 2020). Several adverse effects are observed in short-term treatments, such as nausea, vomiting, pruritus, somnolence, dizziness, and constipation (Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). It is frequent that participants in RCTs receiving opioid medications discontinue from the studies due to adverse effects in comparison to placebo groups (Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). Regarding long-term RCTs, Bialas et al. (2020) agree that there is a higher proportion of dropouts from opioid treatment due to lack of efficacy and moderate to severe adverse effects. There are other risks associated with opioid prescribed medications which are related to their addictive properties such as: opioid use disorder, addiction, abuse, overdose, and/or opioid misuse. However, these risks have been scarcely assessed in RCTs (Chou et al., 2015; Chou et al., 2020; Nury et al., 2022). Chou et al. (2020) included cross-sectional studies in their review to compensate this lack of evidence from RCTs. They found that opioid treatment implied higher risks of abuse, dependence, addiction and overdose. The risk of opioids abuse and dependence were not

dose-dependent, although at long-term treatment the risk of addiction was higher; overdose risk was dose-dependent. It is estimated that rates of opioid prescribed medication addiction in long-term treatments range from less than 1% to over 25%, while the abuse and misuse of these medicines is more common, with rates ranging between 20% and 30% among those who have them prescribed (Vowles et al., 2015; Voon et al., 2017). However, these data must be interpreted with caution because they are results from observational studies, and calculated rates are dependent on the definitions of addiction, abuse and misuse considered by the authors of the studies analysed (Kaye et al., 2017; Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015).

Prescribed opioid misuse is defined as the use of these medicines in a manner other than as prescribed (Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). Misuse of opioids can include a range of behaviours such as taking higher doses than prescribed, using opioids for reasons other than pain relief, and/or consuming opioid medications prescribed to other people (Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). Several authors point out that the lack of consensus in defining deviant opioid use behaviours makes it difficult to draw conclusions regarding these behaviours (Kaye et al., 2017; Martel et al., 2020; Vowles et al., 2015). Nonetheless, opioid misuse is closely related to opioid abuse (Kaye et al., 2017), and can lead in many cases to overdose (Martel et al., 2020; Voon et al., 2017), and even death by overdose (Kaye et al., 2017).

Due to the risks related to these medications in comparison to their benefits, recently updated guidelines (Dowell et al., 2022; Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad], 2015) recommend not using them as first-line treatment for CNCP. They should only be considered as the treatment of choice when the benefits outweigh the risks, and when there is an adequate monitoring of the treatment. Although the use of these drugs in Spain

is not that problematic as it was in the United States, the risks associated with their use, and the problem associated with the high rates of prescription cannot be ignored. For this reason, the Plan for the Optimisation of the Use of Opioid Analgesics in Chronic Non-Cancer Pain in the National Health System has been designed, approved by the Permanent Pharmacy Commission and the Interterritorial Council of the National Health System, and published by the Ministry of Health ([Ministerio de Sanidad], 2021). The main objective of this national plan is to analyse the information regarding the usage of opioid medications in the National Health System, identify areas for improvement, and establish lines of action from a trans-disciplinary and holistic perspective for optimising their use. Its secondary objectives also include the prevention of abuse and addiction to these drugs, and the identification of people at greatest risk of abuse.

During the last few decades, a grow number of research has focused on the identification of several risk factors associated with the problematic use of opioid medications. In a systematic review carried out by Voon et al. (2017), the authors found discrepancies between studies regarding the demographic characteristics associated with opioid misuse. However, they concluded that younger age increases the risk of misuse, and that there is mixed evidence on the role of sex in the misuse of these drugs, although being female has not been related to misuse. Additionally, the results reveal higher rates of misuse in Caucasian population compared to ethnic minorities. Mood disorders, such as major depression, are also associated with higher risk of opioid misuse. A personal previous or current history of opioid or other substances abuse is related to an increased risk of opioid misuse. Regarding pain-related factors, various studies have found that greater pain intensity (Martel et al., 2020; Smit et al., 2020; Smit et al., 2023; Rhodes et al., 2020) and greater pain interference (Chang, 2018; Rhodes et al., 2020) are associated with the misuse of prescription opioid drugs. However, other research has found that

when psychological factors are included in multivariate models to study their association with opioid misuse, pain-related factors no longer show significant associations with this problematic behaviour of opioid use (Martel et al., 2020; Rosen et al., 2020; Villareal et al., 2020).

In line with this, impulsivity constitutes a dispositional psychological factor of transdiagnostic vulnerability that is present across a wide range of mental disorders (Crisp & Grant, 2024; Moeller et al., 2001), including substance use disorder (Kozak et al., 2018; Verdejo-García et al., 2008). Impulsivity constitutes a relatively stable personality trait throughout the lifespan (Moeller & Dougherty, 2002), which is defined as the predisposition towards rapid, unplanned actions without conscious judgement or forethought in response to internal or external stimuli. These actions are, therefore, carried out without adequate consideration of their potential negative consequences for oneself or for others (Moeller et al., 2001).

More specifically, systematic reviews analysing the relationship between impulsivity and substance abuse and opioid misuse revealed that high levels of impulsivity are associated with opioid use disorder (Kozak et al., 2018; Verdejo-García et al., 2008). Applied to CNCP, Garland et al. (2013) propose that shared neural mechanisms underlie both chronic pain and opioid misuse, affecting executive, cognitive and attentional control, decision-making, emotional processing, and emotion regulation, thereby increasing the likelihood of coping with pain through the use of opioid medications. Thus, executive control deficits associated with both chronic pain and opioid use may underlie the transition from opioid use to misuse, which may ultimately lead to addiction (Garland et al., 2013; Ramesh & Evans, 2018; Zhang & Volkow, 2019).

Consistent with this model, several studies have reported a relationship between impulsivity and risk for opioid misuse (Vest et al., 2016; Ramesh & Evans, 2018), as well

as with misuse of these medications (Hettie et al., 2021; Marino et al., 2013). A more recent study conducted by Ramírez-Maestre et al. (2024), using structural equation modeling, showed that impulsivity may constitute a transdiagnostic vulnerability variable common to both pain adjustment and prescribed opioid misuse.

Other relevant transdiagnostic factors not only in CNCP (see McCracken, 2024 for an extensive review), but also in substance abuse (Chin & Hayes, 2017; Wilson & Luciano, 2014) are psychological flexibility and inflexibility. Acceptance and Commitment Therapy ([ACT], Hayes et al., 1999; Hayes et al., 2012) approach posits that psychological inflexibility is the mechanism involved in different psychological disorders. It is a rigid pattern of behaviour governed by psychological reactions to negative valence internal or external stimuli that conflicts with the pursuing of personal values (Bond et al., 2011). Conversely, psychological flexibility is the main therapeutical outcome, which is defined as the ability to consciously keep in touch with the present moment while being able to change or persist in behaviours when doing so is in line with personal values (Hayes et al., 2012).

The theoretical model of ACT, known as the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), is a useful theoretical proposal to explain a range of psychological issues that share functional mechanisms despite their topographic differences (Levin et al., 2014; Ruiz, 2010). The Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) also constitutes a model of psychological well-being that guides the therapeutical process. This model includes psychological flexibility and inflexibility as two different but related processes, as well as their 6 interrelated components (Hayes et al., 2012; Rolffs et al., 2016). Hence, psychological flexibility is comprised by: 1) Acceptance: openness to unwanted internal experiences; 2) Contact with the present moment: the ability to be in touch and aware of what is happening moment by moment; 3) Self-as-context: the ability to maintain a perspective

of oneself as distinct from experiences; 4) Defusion: the ability to observe internal experiences without attachment; 5) Contact with personal values: being in touch with important areas that give sense to one's life; 6) Committed action: effective behaviours in the pursuit of personal values. On the other hand, psychological inflexibility includes the opposite 6 components: 1) Experiential avoidance: behaviours aimed at changing or suppressing unwanted internal experiences; 2) Lack of contact with the present moment: not paying attention and not being conscious of moment-by-moment experiences; 3) Self-as-content: lack of perspective of oneself as distinct from experiences; 4) Fusion: attachment to unwanted internal experiences; 5) Lack of contact with values: disconnection from important aspects that give sense to one's life; 6) Inaction: the inability to behave consistently with the pursuit of personal values.

ACT (Hayes et al., 2012) is a promising therapeutic approach for treating substance use disorders, however, various authors point out that the evidence regarding the association of each of the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) with the development and maintenance of these disorders is limited (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020). Similarly, ACT has demonstrated its efficacy in improving physical and psychological functioning of people with CNCP (Lai et al., 2023; McCracken, 2024).

During the last years, several studies have focused on the association between psychological flexibility and inflexibility or their components with opioid prescribed misuse in people with CNCP, although there are some discrepancies in their results. Acceptance of pain has been the most studied component. It is related to less healthcare utilization, less medication intake (Esteve et al., 2020), and lower doses of daily morphine (Guildford et al., 2017). Evidence suggests that acceptance of pain would act as a protective factor against opioid misuse (Esteve et al., 2021; Smit et al., 2023), reducing

the likelihood of these behaviours (Lin et al., 2015). In a more recent study, aimed at analysing psychological profiles based on opioid misuse and other variables including pain acceptance, Esteve et al. (2024) found that those people conforming the “mild problems group”, showed a higher level of pain acceptance in comparison to the rest of the groups. Experiential avoidance seems to play a mediator role in the association between pain intensity and interference with opioid misuse (Rhodes et al., 2020). Contact with the present moment is negatively related to prescribed opioid misuse (Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020). Although, contrary to prior evidence about the role of acceptance of pain, Parisi et al. (2023) found that when acceptance of pain was included in multivariate analysis along with contact with the present moment, acceptance of pain did not longer contribute to the explained variance of opioid misuse. Similarly, Villarreal et al. (2020) did not find a significant relationship between experiential avoidance and opioid misuse when they included it multivariate analysis along with contact with the present moment. Moreover, contrary to the evidence presented above, Elander et al. (2014) showed that pain acceptance and contact with the present moment were solely related to non-opioid analgesics dependence, and not related to the risk of opioid prescribed misuse.

It is also noteworthy that the prior evidence on the relationship of the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and opioid misuse is limited due to most of the studies have included from one up to three components of this model (Elander et al., 2014; Esteve et al., 2021; Esteve et al., 2024; Lin et al., 2015; Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Rhodes et al., 2020; Rosen et al., 2020; Smit et al., 2023; Villarreal et al., 2020), leaving other components unstudied. This limitation is probably because of, despite there are numerous instruments to assess the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), most of them assess only one component, and in some other cases,

up to two with the same instrument. This makes assessments of all the components more difficult, forcing to use long assessment protocols which can be tedious for participants and lead to biases due to fatigue at responding or dropouts from studies (Gosling et al., 2003; McCracken, 2024; McCracken & Velleman, 2010). Another limitation in previous evidence is related to the instruments they used. All the aforementioned studies have used the Chronic Pain Acceptance Questionnaire ([CPAQ], McCracken et al., 2004) to assess pain acceptance, which is specifically designed for people with chronic pain. However, the most widely used instrument to assess experiential avoidance is the Acceptance and Action Questionnaire-II ([AAQ-II], Bond et al., 2011), which was initially conceived to assess experiential avoidance, although many authors use it indistinctively as a measure of psychological inflexibility. This instrument has been criticized for assuming that a single component (i.e., experiential avoidance) is equivalent to psychological inflexibility (Cherry et al., 2021; Tyndall et al., 2019), as well as for demonstrating validity problems, functioning more as a measure of neuroticism or negative affect than of experiential avoidance (Rocheffort et al., 2018; Tyndall et al., 2019). To overcome these limitations, during the last years there have been designed some multidimensional questionnaires, such as the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory ([MPFI], Rolffs et al., 2016). This instrument is comprised of 60 items in its long version (MPFI-60) or 24 items in its shortest (MPFI-24) that allow to assess all the 12 components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) aforementioned. It has been validated in different countries (Azadfar et al., 2022; Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Lin et al., 2020; Pereira et al., 2023; Seidler et al., 2020; Simkin et al., 2023; Tabrizi et al., 2022), and used in CNCP samples (Lavefjord et al., 2025; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023). However, when this Doctoral Thesis was planned there was not a validated version of this questionnaire in Spanish people.

In summary, evidence regarding the association between the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and prescription opioid misuse in people with CNCP suggests that certain facets of psychological flexibility (i.e., pain acceptance and contact with the present moment) are negatively related to opioid misuse, whereas experiential avoidance is positively associated. However, there are some discrepancies in the results, especially when considering simultaneously up to three of these components in multivariate models of opioid misuse. Moreover, the existing evidence is limited, as research has primarily focused on specific components, with few studies incorporating the remaining elements of the model. It is also important to note that some findings are limited by the use of the AAQ-II (Bond et al., 2011) due to its validity problems aforementioned, as well as by the assumption that this instrument is a measure of general psychological inflexibility (Rhodes et al., 2020) or that acceptance is the opposite of experiential avoidance in the same continuum (Villarreal et al., 2020).

On the other hand, although, as mentioned above, both impulsivity and psychological flexibility and inflexibility—or at least some of their components—have been associated with prescribed opioid misuse in people with CNCP, few studies have examined the joint role of these two transdiagnostic factors in this population (Esteve et al., 2024; Ramírez-Maestre et al., 2024). Research conducted in other samples, such as that by Berghoff et al. (2012), has shown a positive relationship between impulsivity and experiential avoidance in a non-clinical sample. Given the dispositional nature of impulsivity (Moeller & Dougherty, 2002), it could be argued that this personality trait is consistent with the behavioural pattern observed in psychological inflexibility, and inversely related to psychological flexibility (Berghoff et al., 2012; Joshi et al., 2024; Levin et al., 2018). In this regard, Levin et al. (2018) found that experiential avoidance mediated the relationship between impulsivity and mental health problems.

Considering all these limitations in the evidence aforementioned, it is necessary to review the existing literature on the relationship between the various components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and problematic substance use behaviours in general, in order to identify studies that may have included components not yet examined in relation to opioid misuse among individuals with CNCP. This would allow for the formulation and testing of new hypotheses regarding the potential associations between the remaining components of the model and inappropriate opioid use in this population. In line with this, the development and inclusion of multidimensional instruments that comprehensively assess the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) in studies on opioid misuse among individuals with CNCP is warranted. Finally, it is considered both novel and necessary to test a theoretical model that simultaneously includes transdiagnostic factors such as impulsivity and psychological flexibility and inflexibility, which, when examined separately in numerous previous studies, have shown to be associated with the inadequate use of prescribed opioids in people with CNCP.

OBJECTIVES

The ultimate aim of this Doctoral Thesis is to analyse the relationship between psychological flexibility and inflexibility and the misuse of prescribed opioid medications in people with CNCP. To achieve this overarching objective, three studies have been conducted sequentially. The first two studies are aimed at addressing the previously mentioned limitations in the existing evidence regarding the relationship between the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and the misuse of substances (including opioid medications), as well as the lack of multidimensional instruments that allow for a comprehensive assessment of this model in Spanish-speaking populations.

Following these two preliminary steps, the final study addresses the main objective of the present Doctoral Thesis.

The three studies presented in the next chapter are scientific papers already published in journals indexed in the Journal Citation Reports (JCR). Following the order of publication and presentation in the next section, they aim to: (1) systematically analyse the available evidence regarding the association of the components of psychological flexibility and inflexibility with substance abuse and misuse; (2) adapt and validate into Spanish the MPFI-24 (Rolffs et al., 2016); (3) test a hypothetical model that includes impulsivity as a dispositional antecedent variable, psychological flexibility and inflexibility as mediator variables, and pain intensity and interference and opioid misuse as outcome variables.

Table 1. Objectives and method of the studies included in this Doctoral Thesis.

Title	The role of psychological flexibility and inflexibility in substance addiction, abuse, or misuse: a systematic review and meta-analysis.		
General objective	Systematically analysing the available evidence of the association between the different components of psychological flexibility and inflexibility and substance use disorder, abuse, addiction and misuse.		
Specific objective	Conducting meta-analysis to quantify the association between the different components of psychological flexibility and inflexibility and substance use disorder, abuse, addiction and misuse.		
Method	Design	Sample	Statistical analyses
	Retrospective qualitative design (systematic review), and quantitative design (meta-analysis)	-24 references included -27 independent samples (some studies were divided to analyse different types of samples or groups included)	-Meta-analysis and forest plot -Heterogeneity analyses of effect sizes (Q statistical, I^2 index, between-studies variance index) -Moderator variables analysis: subgroup analyses (qualitative moderator variables), meta-regression models (quantitative moderator variables), proportion of variance explained by each moderator (R^2) -Funnel plot
Title	Measuring psychological flexibility and inflexibility: further psychometric evidence of the multidimensional psychological flexibility inventory short form (MPFI-24) in Spanish population		
General objective	To adapt the MPFI-24 into Spanish and to analyse its internal consistence and validity		
Specific objective	Translating the MPFI-24 into Spanish, analysing its internal and factorial structure, analysing its internal consistence, its convergent and criterion validity, and its temporal stability. Refining the translation of some items of the questionnaire, and analysing its internal and factorial structure, its internal consistency, and its convergent validity.		
Method	Design	Sample	Statistical analyses
Study 1	Test-retest	N= 508 (test) N= 124 (retest)	-Confirmatory factor analysis conducting a structural equation model -Cronbach's alpha -Intraclass correlation coefficient -Pearson's correlation coefficients
Study 2	Cross-sectional	N= 406	-Confirmatory factor analysis conducting a structural equation model -Cronbach's alpha -Pearson's correlation coefficients
Title	The mediating role of psychological flexibility and inflexibility between impulsivity and opioid misuse in people with chronic noncancer pain		
General objective	To test a hypothetical model that includes impulsivity as an antecedent variable related to psychological inflexibility and flexibility as mediator variables related to pain and prescribed opioid medication misuse in people with CNCP		
Method	Design	Sample	Statistical analyses
	Cross-sectional	N= 155	-Structural equation modeling -Pearson's correlation coefficients

Capítulo 2

[Chapter 2]



Estudios que componen la Tesis Doctoral

[Studies comprising the Doctoral
Thesis]

Debido a que cada trabajo incluido en esta tesis ha seguido una metodología distinta y respondía a objetivos diferentes que permitían lograr el objetivo final, en este capítulo se presentará cada uno de ellos de forma íntegra para su lectura, siguiendo el orden anteriormente expuesto en la Tabla 1.

ESTUDIO 1

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY IN SUBSTANCE ADDICTION, ABUSE, OR MISUSE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Barrado-Moreno, V., Serrano-Ibáñez, E. R., Esteve, R., Ramírez-Maestre, C., & Sánchez-Meca, J. (2025). The Role of Psychological Flexibility and Inflexibility in Substance Addiction, Abuse, or Misuse: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1-24.

Artículo publicado en la revista *International Journal of Mental Health and Addiction* (*Journal Citation Reports. Journal Impact Factor, 2024 2.5. Q2*).

ABSTRACT

Introduction. Psychological inflexibility (PI) and psychological flexibility (PF) are transdiagnostic mechanisms involved in the development, maintenance and treatment of SUDs. Evidence on the relationship between their components and substance abuse has not been investigated using a meta-analytic approach. **Objective.** The aim of this meta-analysis was to quantify the association between the dimensions of PF and PI, and substance abuse. **Methods.** A systematic literature review was conducted in four databases. A total of 24 studies were included. The associations were quantified using Pearson's r correlation coefficients, and two separate meta-analyses were conducted: one for the association between mindfulness and substance abuse, and one for the association between experiential avoidance and substance abuse. **Results.** The meta-analyses showed a low and negative mindfulness-substance abuse relationship ($r = -0.25$), and a moderate and positive experiential avoidance-substance abuse relationship ($r = 0.34$). One study reported a correlation of $r = -0.17$ between defusion and substance abuse. The search for studies on the remaining components was unsuccessful. Substance type and target population moderated the relationship between mindfulness and substance abuse. **Conclusion.** Clinical and empirical implications of these results are discussed, and recommendations and future research directions are outlined.

Keywords: Psychological flexibility, psychological inflexibility, SUDs, substance abuse, substance misuse, meta-analysis.

ESTUDIO 2

**MEASURING PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY:
FURTHER PSYCHOMETRIC EVIDENCE OF THE MULTIDIMENSIONAL
PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY INVENTORY SHORT FORM (MPFI-24) IN
SPANISH POPULATION**

Barrado-Moreno, V., Esteve, R., López-Martínez, A. E., & Ramírez-Maestre, C. (2025). Measuring psychological flexibility and inflexibility: further psychometric evidence of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory short form (MPFI-24) in Spanish population. *Current Psychology*, *44*, 1001-1015.

Artículo publicado en la revista *Current Psychology* (*Journal Citation Reports. Journal Impact Factor, 2024: 2.6. Q2*).

ABSTRACT

The Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI) is a recently developed measure of psychological flexibility and inflexibility (PF and PI) based on the Hexaflex/Inflexahex Model. The aim of this article was to assess the factorial structure, reliability, and convergent and criterion validity of the MPFI-24 in a sample from Spain. The MPFI-24 was tested in a sample of 508 university students (Study 1). Items comprising the acceptance and Experiential Avoidance (EA) subscales were rewritten and tested in a sample of 406 university students (Study 2). Participants completed online cross-sectional surveys including the Spanish MPFI-24, and measures of PF, PI, and mental health. Confirmatory factor analysis showed a six-component first-order factor structure for PF and for PI. The MPFI-24 demonstrated acceptable internal consistency, temporal stability, and convergent and criterion validity. The MPFI-24 is a promising tool. Potential areas for improvement of the measure are discussed.

Keywords: Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI), psychological flexibility, psychological inflexibility, psychometric properties, validity

ESTUDIO 3

THE MEDIATING ROLE OF PSYCHOLOGICAL FLEXIBILITY AND INFLEXIBILITY BETWEEN IMPULSIVITY AND OPIOID MISUSE IN PEOPLE WITH CHRONIC NONCANCER PAIN

Barrado-Moreno, V., Esteve, R., McCracken, L. M., & Ramírez-Maestre, C. (2025). The mediating role of psychological flexibility and inflexibility between impulsivity and opioid misuse in people with chronic noncancer pain. *European Journal of Pain*, 29, e70048.

Artículo publicado en la revista *European Journal of Pain* (*Journal Citation Reports. Journal Impact Factor, 2024: 3.4. Q1*).

ABSTRACT

Background. The prescription of opioid medication is a frequent therapeutic approach in chronic noncancer pain, as is misuse of prescribed opioids. There is previous evidence for associations between person variables such as impulsivity and opioid misuse. Psychological flexibility and inflexibility (PF and PI) have also been associated with pain-related outcomes and opioid misuse. The aim of this cross-sectional study was to examine the combined role of a dispositional variable (impulsivity) along with psychological factors (PF and PI) in pain outcomes and opioid misuse. **Methods.** The sample comprised 155 people with chronic noncancer pain. A hypothetical model was tested using correlation and structural equation modelling analyses. **Results.** The results show significant associations between impulsivity and PF, PI, and opioid misuse. PF and PI were related to pain intensity, interference, and opioid misuse. Structural equation modelling showed significant associations between impulsivity, PI and pain interference, and opioid misuse. Associations between PF and pain interference and opioid misuse were nonsignificant. These results support the hypothesis that impulsivity and PI are factors that contribute to pain interference and opioid misuse, but do not support the hypothesis that PF reduces opioid misuse. **Conclusions.** It is recommended to assess these psychological aspects prior the prescription of opioid medication, and, if necessary, offering Acceptance and Commitment and Mindfulness Based Therapies could be desirable.

Significance. The results of this study provide further evidence of the role of trait impulsivity as a transdiagnostic antecedent variable in opioid misuse, both by a direct association and through psychological inflexibility. It can be drawn from these results

that psychological transdiagnostic variables, rather than pain outcomes alone, would be key factors influencing opioid misuse. These findings underscore the need for comprehensive psychological assessments prior the prescription of opioids.

Capítulo 3

[Chapter 3]



Discusión
[Discussion]

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral fue analizar el papel de la flexibilidad psicológica y la inflexibilidad psicológica como variables transdiagnósticas relacionadas con el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO. Debido a las limitaciones encontradas en la evidencia disponible, principalmente relativas a la flexibilidad e inflexibilidad psicológica, se ha considerado necesario seguir una serie de pasos previos que han permitido poder llegar finalmente a poner a prueba el modelo teórico que daría respuesta al objetivo principal.

Así, el primer estudio de meta-análisis, que constituye el primer paso, ha permitido reunir sistemáticamente, así como cuantificar y analizar mediante meta-analíticamente, la evidencia disponible sobre la relación de los distintos componentes de la flexibilidad e inflexibilidad psicológica con diferentes comportamientos problemáticos de uso de sustancias como son el abuso, el trastorno por uso de sustancias y el mal uso. Este primer trabajo ha permitido reunir evidencia sobre la relación entre estas variables para poder refinar las hipótesis del modelo teórico propuesto para alcanzar el objetivo principal de esta tesis, a la par que ha conducido a una discusión adicional sobre las implicaciones de sus hallazgos tanto a nivel teórico como en la práctica clínica.

El segundo estudio ha supuesto un paso crucial para poder conseguir el objetivo final de esta tesis doctoral. Mediante la adaptación y validación al castellano del instrumento MPFI-24 (Rolffs et al., 2016) se ha podido contar con un cuestionario de autoinforme que evalúa de forma completa el Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012), atendiendo a cada uno de sus componentes. Este trabajo ha permitido incluir el cuestionario en el tercer y último estudio de esta tesis doctoral. Asimismo, los resultados obtenidos han suscitado otras implicaciones que van en línea con las del estudio de meta-análisis.

Finalmente, en el tercer estudio se ha puesto a prueba el modelo teórico propuesto para conocer la relación entre la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica con el mal uso de opioides en personas con DCNO, considerando también la contribución de la impulsividad como una variable transdiagnóstica antecedente que ha mostrado de forma sólida su relación con el uso problemático de estos fármacos. Este último trabajo es el que permite dar respuesta al objetivo principal de esta tesis doctoral.

En este capítulo se va a presentar una discusión conjunta de las implicaciones teóricas y clínicas de los resultados de los tres trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral. Asimismo, se señalarán las limitaciones de los mismos y se expondrán las líneas futuras de investigación que suscitan sus hallazgos.

3.1. IMPLICACIONES TEÓRICAS Y CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

3.1.1. La evidencia sobre el Modelo Hexaflex y sus componentes está limitada por el diseño y la conceptualización de los instrumentos de medida para evaluarlo

Las limitaciones en la evidencia relativas al Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) y sus componentes vienen dadas principalmente por la historia de la terapia ACT, que comenzó con la evitación experiencial y la aceptación como constructos centrales (Hayes et al., 1999). Posteriormente estos términos fueron reemplazados por los conceptos de inflexibilidad y flexibilidad psicológica, respectivamente (Hayes et al., 2012). Tradicionalmente, la mayor parte de las investigaciones llevadas a cabo desde el modelo teórico de ACT se han centrado más en evaluar la evitación experiencial o la inflexibilidad psicológica, poniendo el foco en los síntomas, síndromes y la patología en general en lugar de en la flexibilidad psicológica y sus beneficios para la

salud mental (Doorley et al., 2020). No obstante, en el campo del dolor crónico, contamos con bastantes investigaciones que examinan el papel de distintos componentes de la flexibilidad psicológica y su relación con el funcionamiento físico y psicológico, siendo la aceptación del dolor el componente predominantemente estudiado, y, en menor medida, el contacto con el momento presente, la acción comprometida, el contacto los valores, la defusión y el yo como contexto (Ding y Zheng, 2022; McCracken, 2024). Como revela el meta-análisis realizado por Ding y Zheng (2022), los estudios analizados incluyeron entre uno y hasta cinco componentes de la flexibilidad psicológica.

Por otro lado, a lo largo de los años la mayoría de las investigaciones han utilizado los cuestionarios AAQ (Hayes et al., 2004) y AAQ-II (Bond et al., 2011) como medidas de evitación experiencial y de inflexibilidad psicológica indistintamente, y como se ha expuesto anteriormente, estos cuestionarios presentan problemas de validez (Rocheffort et al., 2018; Tyndall et al., 2019). Además, como también se ha mencionado anteriormente, Cherry et al. (2021) y Rolffs et al. (2016) señalan que los cuestionarios utilizados para evaluar los distintos componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) caen en el error de asumir que puntuaciones altas en esos instrumentos indican la presencia de un componente, mientras que las puntuaciones bajas indican la presencia de su opuesto como si pertenecieran al mismo continuo; esto va en contra de los postulados teóricos del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012), que indican que la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica son dos constructos diferentes y separados, aunque relacionados (Chin y Hayes, 2017; Hayes et al., 2013; Hayes et al., 2012). De esta forma, la mayoría de los cuestionarios disponibles han formulado sus ítems con frases representativas de los componentes de la inflexibilidad psicológica, y son puntuados de forma inversa para así medir—supuestamente—un

componente de la flexibilidad psicológica. Por otro lado, muchas de las medidas utilizadas para medir los distintos componentes han sido concebidas desde diversas perspectivas teóricas, por ejemplo, la *Self-Compassion Scale* ([SCS], Neff, 2003), que fue creada desde la perspectiva del mindfulness y no tanto desde el marco teórico de la flexibilidad psicológica, se considera un instrumento útil para evaluar la aceptación, el contacto con el momento presente, la defusión y el yo como contexto (Vowles et al., 2014). Otro ejemplo sería el cuestionario *Five Facets of Mindfulness Questionnaire* ([FFMQ], Baer et al., 2008), inicialmente concebido desde la teoría del mindfulness, y considerado como una medida de falta de contacto con el momento presente, defusión y yo como contenido (Daks y Rogge, 2020).

Los resultados del primer estudio de esta Tesis Doctoral evidencian estas limitaciones: la mayoría de los estudios incluidos medían el contacto con el momento presente y la evitación experiencial en relación al comportamiento problemático de uso de sustancias, un único estudio evaluó la relación de la defusión cognitiva con el uso de sustancias, y no se encontraron estudios que examinaran el resto de componentes del modelo en relación al uso de sustancias. Ello es indicativo de la escasa evidencia disponible que apoye los preceptos del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) que establecen que los componentes de la inflexibilidad psicológica se relacionan de forma positiva con el uso problemático de sustancias, mientras que los de la flexibilidad se relacionarían de forma negativa con estos comportamientos (Levin, Hildebrandt, et al., 2012; Levin et al., 2014; Wilson y Luciano, 2014). A su vez, estos resultados disponibles están limitados por la formulación de los ítems de los cuestionarios utilizados para medir los componentes, de esta forma, tal como afirman Daks y Rogge (2020), el cuestionario *Mindfulness Attention Awareness Scale* ([MAAS], Brown y Ryan, 2003) ha sido concebido como una medida del contacto con

el momento presente, pero sería más una medida de la falta de contacto con el momento presente ya que sus ítems están formulados en ese sentido y son puntuados de forma inversa.

Estas mismas limitaciones se encuentran si se presta atención a otras revisiones y meta-análisis que han analizado la relación de los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con otras variables como, por ejemplo, el funcionamiento físico y la intensidad del dolor en personas con dolor crónico (Ding y Zheng, 2022; Fang y Ding, 2022). Estos autores encontraron relaciones significativas negativas entre los distintos componentes de la flexibilidad psicológica y la intensidad y el deterioro funcional producido por el dolor (Fang y Ding, 2022). No obstante, cabría señalar que para revisar de forma exhaustiva los distintos componentes de la flexibilidad psicológica, tomaron cuestionarios destinados a evaluar determinados componentes como medidas de otros distintos; por ejemplo, se consideró el cuestionario *Psychological Flexibility in Pain Scale* ([PIPS], Wicksell et al., 2008) como una medida de aceptación, aunque el análisis de su estructura factorial reveló dos factores: evitación y fusión cognitiva. Otro ejemplo fue la consideración del *Experiences Questionnaire* (Fresco et al., 2007) como una medida del yo como contexto por la similitud de sus ítems con este constructo; sin embargo, este cuestionario fue concebido fuera del marco teórico de la flexibilidad psicológica como una medida de descentramiento y rumiación. Asimismo, al igual que ocurre con los resultados del meta-análisis realizado en esta tesis doctoral, en muchos casos asumieron que las puntuaciones inversas o bajas en los cuestionarios eran indicativas del componente contrario; por ejemplo, tomaron el cuestionario *Brief Experiential Avoidance Questionnaire* ([BEAQ], Gámez et al., 2014), que está concebido para medir la evitación experiencial, como una medida de aceptación.

Por otro lado, Ding y Zheng (2022) observaron relaciones positivas entre la inflexibilidad psicológica y la intensidad del dolor, el deterioro funcional, la depresión y la ansiedad, así como relaciones negativas con la calidad de vida. Sin embargo, estos resultados están limitados en tanto que la mayoría de los estudios analizados utilizó el AAQ-II (Bond et al., 2011) como una medida de inflexibilidad o flexibilidad psicológica global que, como ya se ha mencionado, no refleja todas las facetas de este componente, y cuenta con problemas de validez.

Estas limitaciones en la calidad de la evidencia, puestas de manifiesto en revisiones sistemáticas y meta-análisis que han analizado asociaciones entre los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con distintas variables, también se replican en un meta-análisis que ha analizado los componentes de este modelo como procesos de cambio terapéutico (Ren et al., 2019). Estos autores llevaron a cabo una revisión sistemática sobre los procesos de cambio de la terapia ACT para tratar distintas problemáticas, y analizaron el papel mediador de los distintos componentes de la terapia ACT mediante modelos meta-analíticos de ecuaciones estructurales. Sus resultados revelaron un efecto mediador estadísticamente significativo de la flexibilidad psicológica general, la aceptación, el contacto con el momento presente y el contacto con los valores. El componente de defusión no resultó estadísticamente significativo, y los componentes de yo como contexto y acción comprometida no pudieron ser sometidos a análisis porque cada uno de ellos solo fue incluido en un estudio. Asimismo, los resultados relativos a la flexibilidad psicológica están basados en el uso del cuestionario AAQ-II (Bond et al., 2011) anteriormente mencionado, por lo que no deberían ser tomados como resultados sobre la flexibilidad psicológica.

Avanzando un paso más en las implicaciones de estas limitaciones, Ren et al. (2019) señalaron la escasez de estudios llevados a cabo para evaluar los procesos de mediación terapéutica de la terapia ACT para el tratamiento de distintos trastornos psicológicos. Esto mismo fue señalado por Li et al. (2019) y Lee et al. (2015) en las revisiones sistemáticas y meta-análisis que llevaron a cabo sobre la eficacia de la terapia ACT como tratamiento para el trastorno por uso de sustancias, y en los estudios de la eficacia de ACT para tratar el dolor crónico (Murillo et al., 2022).

Todos estos problemas señalados implican un reto para la terapia de aceptación y compromiso; con los datos disponibles sobre su eficacia, podemos decir que es una terapia que funciona en la reducción de síntomas en el tratamiento del trastorno por uso de sustancias (Li et al., 2019; Lee et al., 2015), así como en el dolor crónico a nivel de intensidad del dolor y funcionamiento físico y psicológico (Lai et al., 2023; McCracken, 2024). Sin embargo, no podemos conocer enteramente su eficacia sin conocer cómo funciona el proceso de la terapia, si todos los componentes son efectivos o si hay componentes más efectivos que otros. De este mismo modo, tampoco se ha podido demostrar la validez y la utilidad del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) al completo (McCracken, 2024), que ha ido experimentando distintas variaciones en su formulación. Además de la distinción entre flexibilidad e inflexibilidad compuestas por 6 facetas cada una, Hayes et al. (2012) también propusieron que las facetas se podían agrupar en 3 pares: 1) comportamiento abierto (aceptación y defusión), 2) centrado (contacto con el momento presente y yo como contexto), y 3) conectado (acción comprometida y contacto con los valores). Posteriormente propusieron que se dividiera en dos pares (Hayes et al., 2013): 1) aceptación y contacto con el momento presente (incluyendo la aceptación, defusión, yo como contexto y contacto con el momento presente), y 2) compromiso y cambio conductual (incluyendo la acción

comprometida, los valores, el yo como contexto y el contacto con el momento presente).

Todos estos modelos alternativos y la falta de un consenso en la definición y distinción entre la flexibilidad e inflexibilidad psicológica (Cherry et al., 2021) llevan a confusión, a seguir distintas metodologías y a proponer modelos que complican y confunden los resultados (McCracken, 2024), pudiendo restar credibilidad y validez a la investigación en este campo (Cherry et al., 2021).

Cabe destacar que muchas de estas limitaciones probablemente provienen de la dificultad de medir todos los componentes en un mismo estudio, ya que daría lugar a evaluaciones largas (McCracken, 2024; McCracken y Velleman, 2010) y tediosas. Asimismo, muchas de estas facetas no son fáciles de medir, ya que constituyen conceptos abstractos y metafóricos (Sundström et al., 2023), y otras veces no funcionan bien estadísticamente (McCracken, 2024). Por otro lado, autores como Murillo et al. (2022) sugieren que las futuras investigaciones utilicen instrumentos que midan todos los componentes del modelo, pero es difícil crear medidas relativamente cortas que evalúen todas estas facetas de forma correcta (McCracken, 2024), como también evidencian los resultados relativos a la adaptación del cuestionario MPFI (Rolffs et al., 2016) en distintos idiomas.

3.1.2. Las medidas multidimensionales se presentan como una alternativa para superar estas limitaciones

Como un intento de superar esta falta de investigaciones que evaluaran todas las facetas del modelo de forma exhaustiva mediante el uso de instrumentos de evaluación relativamente breves, surgió el interés por el desarrollo de medidas multidimensionales. En este caso, la creación del MPFI-60 y el MPFI-24 (Rolffs et al.,

2016) surge en un contexto de necesidad por los motivos que hemos mencionado anteriormente.

Este instrumento promete ser útil en la evaluación de cada uno de los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) para poder establecer perfiles psicológicos únicos para cada persona y, de esta forma, poder guiar el tratamiento psicológico de forma personalizada (Rolffs et al., 2016). Asimismo, permite la evaluación de cada uno de los componentes como procesos mediadores o moderadores del inicio y el mantenimiento de los distintos trastornos psicológicos, pudiendo establecer mecanismos comunes a cada uno de ellos, así como poder conocer los procesos que median o moderan el éxito del proceso terapéutico en la terapia ACT (Rolffs et al., 2016).

Este cuestionario, como se ha expuesto anteriormente, ha sido adaptado y validado a lo largo de los últimos años en diferentes idiomas y utilizado tanto en muestras de población general (Azadfar et al., 2022; Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Lin et al., 2020; Pereira et al., 2023; Seidler et al., 2020; Simkin et al., 2023; Tabrizi et al., 2022), como en muestras con patologías específicas como el dolor crónico (Lavefjord et al., 2025; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023).

Los resultados obtenidos en el estudio de adaptación y validación al castellano del MPFI-24 incluido en esta tesis, así como los de estudios previos muestran que se trata de un instrumento de evaluación prometedor, aunque también señalan ciertas discrepancias respecto a su estructura interna, y a la validez de las subescalas de aceptación y evitación experiencial (Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023; Tabrizi et al., 2022).

En este sentido, se trata de un cuestionario que abre la puerta a una nueva forma de investigar y valorar el proceso clínico en ACT, así como a nuevas investigaciones

dirigidas tanto a mejorar la formulación de los ítems de aceptación y evitación experiencial, evitando el uso de conceptos abstractos y metafóricos (Sundström et al., 2023), y adaptándolos lo máximo posible a la idiosincrasia cultural de la población en la que se vaya a validar, debido a que, por ejemplo, según la interpretación de los resultados obtenidos en la adaptación al castellano en esta tesis, se puede suponer que en la población española el concepto de aceptación muchas veces es entendido como resignación, lo cual es contrario a la intención con la que se conceptualiza en ACT. Asimismo, también abre la puerta a su uso en otras muestras clínicas para valorar su utilidad, o al desarrollo de nuevos instrumentos de medida multidimensionales que superen las limitaciones del MPFI y/o que estén formulados con ítems aplicados a patologías específicas.

3.1.3. La relación de la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica con los comportamientos problemáticos de uso de sustancias y de fármacos opioides

Los resultados del meta-análisis llevado a cabo en esta Tesis Doctoral muestran que contamos con un mayor número de investigaciones que han analizado la relación entre el contacto con el momento presente y el consumo problemático de sustancias, revelando una asociación negativa y de magnitud entre baja y moderada según los criterios de Cohen (1988). El segundo componente más estudiado en relación al uso problemático de sustancias ha sido la evitación experiencial, mostrando una correlación positiva y de magnitud moderada con el uso problemático de sustancias. El componente de defusión solo fue analizado en un estudio con una muestra de 120 personas (Michael y Juarascio, 2020), revelando una relación negativa entre este

componente y el consumo de sustancias. Además, no se encontraron estudios que analizaran el resto de componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012).

Estos resultados van en línea con los postulados del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012), y con los hallazgos de investigaciones previas (Levin, Hildebrandt, et al., 2012; Levin et al., 2014), especialmente en lo que respecta a la inflexibilidad psicológica. De esta forma, la evitación experiencial, como un componente de la inflexibilidad psicológica, se relacionaría con un mayor consumo problemático de sustancias. Así, en línea con lo que sugieren otros autores (Albal y Buzlu, 2021; Luciano et al., 2010), el consumo de sustancias podría iniciarse como una respuesta dirigida a evitar o escapar de emociones, recuerdos o experiencias indeseadas de forma inmediata. Este patrón de respuesta se mantendría a largo plazo por los mismos principios de reforzamiento negativo inmediato, tanto para escapar o evitar de las emociones desagradables para la persona, como de los síntomas propios de la abstinencia o el *craving*, acentuando las respuestas de evitación experiencial y llevando a un mayor consumo de la sustancia (Marín-Romero y Gracia-Lecumberri, 2023). Por el contrario, los componentes de contacto con el momento presente y de defusión se asociarían de forma negativa con el consumo problemático de sustancias (Karyadi et al., 2014; Michael y Juarascio, 2020) al tratarse de componentes de la flexibilidad psicológica. Así, aquellas personas que presten más atención a sus sentimientos y experiencias, se permitan sentirlos de forma consciente y centrada en el momento, y sean capaces de distinguir entre la persona sintiente y los sentimientos o experiencias que tiene sin tomarlos como verdades absolutas, serán capaces de superar la necesidad de consumir sustancias para afrontarlas.

Los análisis de correlación entre la flexibilidad e inflexibilidad psicológica y el mal uso de los fármacos opioides prescritos a personas con DCNO, llevados a cabo en

el último trabajo presentado en esta Tesis Doctoral, van en línea con los resultados del estudio de meta-análisis y con los postulados del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012). De esta forma, se observaron correlaciones positivas de magnitud moderada entre la inflexibilidad psicológica global (calculada como un único índice con las puntuaciones de los 6 componentes de inflexibilidad evaluados mediante el cuestionario MPFI-24) y el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción, mientras que la asociación entre la flexibilidad psicológica y el mal uso de los fármacos opioides fue negativa y de magnitud moderada. Este patrón de correlaciones con el mal uso de los fármacos opioides fue observado en investigaciones previas que incluyeron los componentes de evitación experiencial (Rhodes et al., 2020; Villarreal et al., 2020), contacto con el momento presente (Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020) y aceptación del dolor (Esteve et al., 2024; Esteve et al., 2021; Ramírez-Maestre et al., 2024; Smit et al., 2023).

3.1.4. Esta Tesis Doctoral proporciona evidencia adicional sobre la relación de la impulsividad con la flexibilidad e inflexibilidad psicológica y el mal uso de opioides en personas con dolor crónico no oncológico

El último trabajo que compone esta Tesis Doctoral implica resultados novedosos en tanto que ofrece un modelo teórico que explica un 35% de la varianza del mal uso de fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO mediante la inclusión de variables transdiagnósticas como la impulsividad y la flexibilidad e inflexibilidad psicológica, que hasta la fecha no habían sido estudiadas en conjunto. En este modelo final se incluyó la impulsividad como variable antecedente, la flexibilidad y la inflexibilidad psicológica como variables mediadoras, y la interferencia del dolor y el mal uso de los fármacos opioides como variables de resultado.

Los resultados del modelo final mostraron que la impulsividad se relaciona con el mal uso de los fármacos opioides tanto de forma directa, como de forma indirecta a través de la mediación de la inflexibilidad psicológica. Estos resultados son congruentes con evidencias previas sobre la relación de la impulsividad con los comportamientos problemáticos de uso de opioides en personas con dolor crónico (Esteve et al., 2024; Garland et al., 2013; Marino et al., 2013; Ramírez-Maestre et al., 2024; Ramesh y Evans, 2018; Vest et al., 2016). La inflexibilidad psicológica se asoció con una mayor interferencia del dolor y un mayor uso inadecuado de los fármacos opioides. Esta relación significativa con el mal uso de estos fármacos refuerza la idea de que la inflexibilidad psicológica juega un papel importante en el inicio y el mantenimiento de los comportamientos problemáticos de uso de sustancias (Albal & Buzlu, 2021; Levin, Lillis, et al., 2012; Rhodes et al., 2020). Además, de forma inesperada, el modelo mostró que la interferencia del dolor también se asocia con el mal uso de los fármacos opioides.

Estos resultados sugieren que el patrón comportamental propio de la impulsividad es congruente con el patrón comportamental de regulación emocional propio de la inflexibilidad psicológica y opuesto a la flexibilidad psicológica (Berghoff et al., 2012; Joshi et al., 2024; Levin et al., 2018). De esta forma, la falta de inhibición comportamental, los fallos en el foco atencional, las dificultades en la planificación del comportamiento, la falta de evaluación de las posibles consecuencias de los actos, y la preferencia por recompensas inmediatas características de la impulsividad (Moeller et al., 2001; Moeller y Dougherty, 2002) contribuirían al patrón rígido del comportamiento conocido como inflexibilidad psicológica. Este patrón, de forma congruente con la impulsividad, también evidencia fallos en el control de la atención, que está centrada en las experiencias negativas; acciones dirigidas al alivio inmediato

o la evitación de estados emocionales indeseados dejando de lado las recompensas valiosas a largo plazo (Hayes et al., 2006; Marín-Romero y García-Lecumberri, 2023).

Aplicado a las personas con DCNO, los resultados de este estudio sugieren que aquellas personas que muestren rasgos de impulsividad serán más vulnerables, ya que tendrán dificultades para cambiar su foco de atención del dolor y de las experiencias negativas asociadas al mismo (por ejemplo, emociones, pensamientos sobre su incapacidad, etc.) hacia otros aspectos valiosos de su vida. De esta forma, entrarían en un patrón de comportamiento de evitación de dolor, dejando de lado estas actividades valiosas y dando lugar a una mayor interferencia del dolor (Vowles, McCracken et al., 2014). Aquí aparecería el consumo inadecuado de los fármacos opioides como un intento para aliviar de forma inmediata estas experiencias negativas sin pensar en las consecuencias a largo plazo que esto puede suponer.

Además, estos resultados sugieren que, a pesar de que distintos estudios previos han mostrado que las personas consumen fármacos opioides de forma inadecuada para aliviar su dolor (Barth et al., 2013; Goesling et al., 2015; Griffin et al., 2016; Weiss et al., 2014), también influyen las variables psicológicas que se asocian a la experiencia del dolor (Martel et al., 2020; Rhodes et al., 2020; Rambla et al., 2023) y a la percepción de la interferencia del mismo (Rogers et al., 2020), y, por tanto, al modo de afrontamiento del dolor (Adams et al., 2018; Osborne et al., 2007).

En el modelo final de este estudio la flexibilidad psicológica no se asoció significativamente con la interferencia del dolor ni con el uso indebido de los fármacos opioides. Estos resultados se contraponen con las hipótesis planteadas, con los resultados de los análisis correlacionales expuestos en el anterior apartado, y con la evidencia previa que muestra relaciones significativas entre la aceptación del dolor y el deterioro asociado al mismo (Ramírez-Maestre et al., 2014; Smit et al., 2023), así

como el rol protector de algunos componentes de la flexibilidad psicológica—la aceptación del dolor y el contacto con el momento presente— ante el mal uso de los fármacos opioides (Esteve et al., 2021; Lin et al., 2015; Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020). Estos resultados podrían ser debidos a distintos motivos como, por ejemplo, que algunos de los componentes de la flexibilidad no estén realmente relacionados con la adaptación al dolor; el uso del MPFI-24, que mide la flexibilidad en general y no específicamente aplicada a la experiencia del dolor como sí lo hace el cuestionario de aceptación del dolor; las propiedades psicométricas y la validez convergente de la dimensión de flexibilidad psicológica del MPFI-24 no han demostrado tanta robustez como en el componente de inflexibilidad psicológica, tal como evidencian los resultados del segundo trabajo presentado en esta tesis y los resultados observados por McCracken et al. (2023), Navarrete et al. (2024) y Sundström et al. (2023), en muestras de personas con DCNO; finalmente, otros estudios señalan que la relación de aceptación del dolor con el uso inadecuado de los opioides está mediada por otras variables psicológicas como la depresión y la ansiedad (Esteve et al., 2021), que no fueron incluidas en el modelo.

3.1.5. Es recomendable evaluar factores psicológicos transdiagnósticos y aplicar terapias transdiagnósticas que aborden la posible comorbilidad entre la impulsividad, el dolor crónico y el mal uso de los fármacos opioides

Los resultados del tercer estudio de esta tesis doctoral apoyan las sugerencias y los resultados obtenidos en numerosas investigaciones previas (Ferrari et al., 2014; Kalso et al., 2004; Passik y Kirsh, 2003; Ramírez-Maestre et al., 2024; Rhodes et al., 2020), así como las recomendaciones de las guías clínicas (Chou et al., 2009; Dowell

et al., 2022) respecto a la necesidad de realizar evaluaciones psicológicas previas en las que se tengan en cuenta los factores personales y psicológicos de riesgo (incluyendo la impulsividad y la flexibilidad e inflexibilidad psicológica) para el mal uso de los fármacos opioides en personas con DCNO candidatas a recibir estos tratamientos farmacológicos a largo plazo.

Asimismo, estos resultados sugieren que sería recomendable aplicar la terapia ACT y las intervenciones basadas en el mindfulness por tratarse de intervenciones que inciden en los mecanismos comunes a los distintos problemas psicológicos y que ofrecen una opción terapéutica personalizada (Marín-Romero y García-Lecumberri, 2023). En concreto, estas terapias han demostrado eficacia en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias, no solo a nivel de sintomatología, sino también en otros aspectos psicosociales de la persona (Ii et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020), y en los comportamientos impulsivos mostrados en esta población (Moniz-Lewis et al., 2023). Por otro lado, también se han mostrado opciones terapéuticas eficaces en el tratamiento del dolor crónico, logrando mejoras en el funcionamiento físico y psicológico (Lai et al., 2023; McCracken, 2024), y en la reducción del consumo de opioides (Garland et al., 2017; Guilford et al., 2017).

3.2. LIMITACIONES

Los resultados de los trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral, a nuestro juicio, son novedosos y relevantes en el campo de investigación del dolor crónico, en especial en lo que respecta a las variables psicológicas asociadas al consumo de opioides de prescripción en esta población y que, en congruencia con los mismos, presentan a la terapia ACT como una posible opción terapéutica. Sin embargo, deben ser considerados teniendo en cuenta una serie de limitaciones.

En primer lugar, los resultados derivados de los análisis de investigaciones previas llevados a cabo en el estudio de meta-análisis se basan en datos transversales, al igual que los resultados obtenidos en el estudio de contrastación del modelo teórico, por lo que no sería posible establecer relaciones de causalidad.

En segundo lugar, en el meta-análisis realizado, las puntuaciones de los instrumentos de medida multidimensionales fueron transformadas en un único índice de correlación para poder hacerlas comparables a las medidas unidimensionales utilizadas en otras investigaciones analizadas. De esta forma, las puntuaciones en las subescalas del cuestionario FFMQ (Baer et al., 2008) fueron convertidas a un único índice global de contacto con el momento presente para hacerlas comparables con las puntuaciones del MAAS (Brown y Ryan, 2003). De forma similar, las puntuaciones del MPFI-24 en el estudio de contrastación del modelo teórico fueron agrupadas en índices de flexibilidad e inflexibilidad psicológica global. A pesar de que el MPFI-24 permite evaluar los 12 componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012), se procedió de esta forma debido a los resultados del estudio de adaptación del cuestionario MPFI-24 incluido en esta tesis, que mostraron una baja fiabilidad de las subescalas de aceptación y evitación experiencial.

En tercer lugar, en el estudio de adaptación del MPFI-24 y en el de contrastación del modelo teórico se utilizaron medidas de autoinforme. Concretamente, en la adaptación del MPFI-24 los datos fueron recopilados mediante una batería de cuestionarios de autoinforme que se realizaron por internet utilizando la plataforma “Google Forms”, lo cual ha podido introducir sesgos en los resultados obtenidos. Asimismo, en el estudio de contrastación del modelo teórico también se utilizaron medidas de autoinforme mediante una entrevista semiestructurada presencial; por la naturaleza de las variables medidas, especialmente en lo que respecta al mal uso de los

fármacos opioides, y el formato de la entrevista, las respuestas podrían estar sesgadas por la deseabilidad social a pesar de que se informó a los participantes que sus respuestas serían totalmente anónimas y confidenciales, y que no iban a condicionar el tratamiento que estuvieran recibiendo en ese momento.

En cuarto lugar, la generalización de los resultados obtenidos en estos mismos estudios se ha podido ver comprometida porque no se tuvieron en cuenta aspectos como el nivel socioeconómico o el bagaje cultural de las personas que participaron. De forma más concreta, la muestra del estudio de adaptación del MPFI-24, estuvo compuesta por estudiantes de la Universidad de Málaga, lo cual limita la generalización de los resultados a otras muestras de población como, por ejemplo, en el caso de la presente Tesis Doctoral a personas con DCNO con quienes se utilizó este instrumento en el último trabajo presentado. Sin embargo, cabe destacar que los resultados psicométricos de este instrumento, obtenidos en la muestra de estudiantes universitarios, son similares a los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en personas con DCNO (McCracken et al., 2023; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023). Asimismo, la muestra del estudio de contrastación del modelo teórico en personas con DCNO estuvo mayoritariamente compuesta por mujeres, así como por personas jubiladas, lo cual también limita la generalización de estos resultados.

En quinto lugar, cabe destacar que en el estudio que pone a prueba el modelo teórico de uso inadecuado de fármacos opioides en personas con DCNO se observó una alta tasa de rechazo en la participación cuando distintas personas fueron contactadas. Esto ha podido llevar a un sesgo en la selección de los participantes, que limita el alcance y la interpretación de los resultados obtenidos en este estudio. Es probable que este fenómeno haya ocurrido porque la participación en la investigación era voluntaria, y precisamente por este motivo tampoco tenemos forma de conocer si se debe a

diferencias estadísticamente significativas en características relevantes de las personas invitadas a participar. No obstante, se contactó con personas que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos en la investigación tratadas en tres hospitales generales para intentar reclutar una muestra representativa.

En sexto lugar, en el estudio de meta-análisis se incluyeron estudios que exploraron la relación de los componentes de la flexibilidad e inflexibilidad psicológica con el uso de sustancias en diversas muestras tanto de población general como clínica, así como en el consumo de una gran variedad de sustancias, todo esto ha podido llevar a la heterogeneidad en los resultados obtenidos. Asimismo, en este mismo estudio, la revisión de las definiciones de adicción, abuso, mal uso, y de los componentes de la flexibilidad e inflexibilidad utilizadas en los estudios candidatos a ser incluidos ha podido resultar en una pérdida de información.

3.3. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados de los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral dejan abiertas distintas líneas de investigación para el futuro.

En primer lugar, los resultados del estudio de contrastación del modelo teórico presentado en esta Tesis Doctoral ofrecen un modelo que, mediante la inclusión de variables psicológicas transdiagnósticas, explica un 35% de la varianza del mal uso de los fármacos opioides en personas con DCNO. Estos resultados reflejan la necesidad de realizar futuras investigaciones que integren otras variables psicológicas que puedan estar influyendo en estos comportamientos problemáticos de uso de opioides, como, por ejemplo, la sensibilidad a la ansiedad (Ramírez-Maestre et al., 2024), la catastrofización del dolor (Elphinston et al., 2022; López-Martínez et al., 2023; Martel

et al., 2020) o la aceptación del dolor (Esteve, 2021; Lin et al., 2015; Smit et al., 2023) entre otros muchos factores.

Asimismo, por su naturaleza transversal, el modelo teórico propuesto no permite establecer una relación temporal y causal entre las variables, dejando distintas cuestiones sin respuesta como, por ejemplo, si la impulsividad precede a la inflexibilidad psicológica o viceversa, o si estas variables conllevan al mal uso de los fármacos opioides o es el uso inadecuado de los mismos el que conlleva mayor puntuación en impulsividad e inflexibilidad psicológica. A este respecto, la evidencia previa señala que existe una relación bidireccional entre la impulsividad y el abuso de sustancias, de forma que la impulsividad constituiría un factor de vulnerabilidad para el inicio del consumo de sustancias, y a su vez, tras el consumo prolongado de sustancias se observaría un aumento del nivel de impulsividad (Kozak et al., 2018; Lee et al., 2019; Moeller y Dougherty, 2002; Verdejo-García et al., 2008). Esta idea también se postula en el modelo de Garland et al. (2013) aplicado al mal uso de fármacos opioides en personas con dolor crónico. Respecto a la inflexibilidad psicológica, las evidencias previas y los postulados teóricos señalan que estaría en la base del inicio y el mantenimiento de estos problemas relacionados con el consumo de sustancias y opioides (Wilson y Luciano, 2014). Sin embargo, su papel ha sido analizado como mediadora (Albal y Buzlu, 2012; Levin et al., 2012) o moderadora (Weeks et al., 2012) para el consumo de sustancias en estudios transversales. De acuerdo con la definición de impulsividad como rasgo disposicional (Beauchaine et al., 2017; Moeller et al., 2001; Moeller y Dougherty, 2002) cabría esperar que constituyera un antecedente al patrón de comportamiento propio de la inflexibilidad psicológica.

Teniendo en cuenta que estas limitaciones observadas tanto en los resultados de la Presente Tesis doctoral, como en los de las investigaciones previas están motivadas por sus diseños trasversales, sería recomendable la realización de investigaciones longitudinales que permitan comprobar el poder predictivo y el papel que desempeña cada uno de estos factores en el mal uso de los fármacos opioides de prescripción. Por otro lado, sería conveniente incluir evaluaciones clínicas para evaluar de forma objetiva el uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción.

En segundo lugar, los resultados derivados del estudio de meta-análisis y de la adaptación del MPFI-24 presentados en esta tesis evidencian la necesidad de seguir trabajando por conseguir un consenso conceptual en la definición del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) y sus componentes (Cherry et al., 2021; McCracken, 2024), así como para mejorar los instrumentos de evaluación existentes o crear nuevos instrumentos multidimensionales que evalúen de forma correcta los componentes del modelo (Cherry et al., 2021; Doorley et al., 2020) y permitan analizar los mecanismos subyacentes al inicio, mantenimiento y mejora de distintos problemas psicológicos.

En tercer lugar, probablemente debido a lo anteriormente mencionado, todavía no se ha podido demostrar la validez ni la utilidad del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) completo teniendo en cuenta todas las facetas que lo componen (McCracken, 2024), ni en población general, ni en población clínica, ni en personas con DCNO. Como ya se ha mencionado anteriormente, algunas investigaciones llevadas a cabo en el estudio del uso inadecuado de los opioides de prescripción en personas con DCNO han incluido varios componentes del modelo, aunque no todos ellos, y en algunas ocasiones los resultados han mostrado en los análisis multivariados que algunas facetas no contribuían significativamente a la varianza del mal uso de los fármacos opioides (Parisi et al., 2023; Villarreal et al., 2020). Sin embargo, en otros estudios con personas

con DCNO que han estudiado la relación conjunta entre distintos componentes del modelo y variables de funcionamiento físico y psicológico han mostrado generalmente contribuciones significativas de dichos componentes incluidos (McCracken, 2013; Vowles, Sowden et al., 2014), con algunas excepciones dependiendo de la variable dependiente considerada (McCracken y Velleman, 2010). En este sentido, futuras investigaciones deberían incluir todos los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) en relación con el uso inadecuado de estos fármacos con el objetivo de conocer si todos estos componentes son igual de relevantes o hay algunos más relevantes que otros.

En cuarto lugar, teniendo en cuenta la alta tasa de prescripción de fármacos opioides en personas con DCNO, las cifras estimadas de mal uso de los mismos (Vowles et al., 2015; Voon et al., 2017), y la relación de la inflexibilidad psicológica con este comportamiento problemático de consumo de analgésicos opioides evidenciada en el modelo teórico puesto a prueba en esta Tesis Doctoral, futuras investigaciones que apliquen la terapia ACT en esta población deberían considerar la inclusión de este aspecto como un factor a evaluar para su tratamiento, así como una variable de resultado a tener en cuenta para valorar la eficacia de esta terapia en el cambio de dicho patrón conductual.

3.4. CONCLUSIONES

El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido conocer el papel que desempeñan la flexibilidad e inflexibilidad psicológica en relación al uso inadecuado de los fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO. Para lograr este objetivo se han llevado a cabo dos trabajos previos y un último estudio que da respuesta a este objetivo principal. Las siguientes conclusiones se derivan de toda la investigación realizada:

1. La evitación experiencial se relaciona de forma positiva y moderada con los comportamientos problemáticos de consumo de sustancias, mientras que el contacto con el momento presente se relaciona de forma negativa y con una magnitud entre baja y moderada con el abuso de sustancias. Sin embargo, falta evidencia sobre la relación del resto de componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) con el consumo problemático de sustancias.
2. Se hace necesario el desarrollo de instrumentos que permitan la evaluación multidimensional de los componentes del Modelo Hexaflex (Hayes et al., 2012) para poder conocer si todos ellos son mecanismos relevantes en el inicio y mantenimiento de los trastornos por uso de sustancias.
3. La versión en castellano del *Multidimensional Psychological Flexibility Inventory-24* (MPFI-24) ha mostrado en una muestra de estudiantes de la Universidad de Málaga una adecuada fiabilidad, validez convergente y de criterio, y una estabilidad temporal moderada. Este instrumento, aunque es prometedor, necesita refinar la formulación de los ítems correspondientes a la Aceptación y la Evitación Experiencial.

4. La inflexibilidad psicológica media la relación de la impulsividad con el uso inadecuado de opioides de prescripción en personas con DCNO, potenciando este comportamiento problemático. Además, se relaciona de forma directa con una mayor interferencia del dolor, la cual, a su vez, se asocia a un mayor uso inadecuado de los fármacos opioides prescritos.
5. La flexibilidad psicológica, incluida en el mismo modelo junto con la inflexibilidad psicológica, no se relaciona con el mal uso de fármacos opioides de prescripción en personas con DCNO.
6. La impulsividad se relaciona tanto de forma directa como por mediación de la inflexibilidad psicológica con un mayor uso inadecuado de fármacos opioides prescritos en personas con DCNO.
7. Cuando se tienen en cuenta variables psicológicas en relación al uso inadecuado de los opioides, la intensidad del dolor no se relaciona con este patrón problemático de consumo.
8. Se recomienda realizar evaluaciones psicológicas previas a la prescripción de fármacos opioides, que incluyan la flexibilidad e inflexibilidad psicológica y la impulsividad, así como utilizar de la terapia ACT para el tratamiento del dolor crónico y el uso problemático de los fármacos opioides prescritos.

DISCUSSION

The main aim of this Doctoral Thesis is to analyse the role of psychological flexibility and inflexibility as transdiagnostic variables related to prescription opioid misuse in people with CNCP. Due to the limitations identified in the available empirical literature, primarily regarding psychological flexibility and inflexibility, it has been considered necessary to follow a series of preliminary steps that ultimately allowed us to test the theoretical model that would address the primary objective.

Hence, the first meta-analytic study, which constitutes the first step, systematically gathered, quantified, and analysed the available evidence regarding the relationship between various components of psychological flexibility and inflexibility and different problematic substance use behaviours (i.e., substance use disorder, substance abuse and misuse). This initial work provided empirical evidence on the association between these variables, enabling the refinement of the hypotheses underlying the proposed theoretical model to achieve the main objective of this Doctoral Thesis. Additionally, it contributed to a broader discussion on the theoretical and clinical implications of its findings.

The second study has been a crucial step to reach the final goal of this Doctoral Thesis. The adaptation and validation of the MPFI-24 (Rolffs et al., 2016) into Spanish has made possible to use a self-report questionnaire that comprehensively assess the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), including each of its core components. This work enabled the inclusion of the MPFI-24 in the final study of this Doctoral Thesis. Furthermore, the results derived from this study have raised other implications that are in line with those drawn from the meta-analytic study.

Finally, the last work presented have tested the proposed theoretical model to examine the association between psychological flexibility and inflexibility and prescribed opioid misuse in people with CNCP, also considering the contribution of impulsivity as a transdiagnostic antecedent variable that has been consistently linked to opioid misuse. This final study addresses the main objective of this Doctoral Thesis.

This chapter will present a comprehensive discussion of the theoretical and clinical implications of the findings from the three studies included in this Doctoral Dissertation. Additionally, the limitations of each study will be addressed, and future lines of research resulting from their results will be outlined.

3.5. THEORETICAL AND CLINICAL IMPLICATIONS

3.5.1. Evidence on the Hexaflex Model and its components is limited by the design and conceptualization of the measurement instruments used to evaluate it

The limitations in the existing evidence on the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and its components are rooted in the history of ACT, which initially considered experiential avoidance and acceptance as its core constructs (Hayes et al., 1999). These constructs were later replaced by the broader concepts of psychological inflexibility and flexibility, respectively (Hayes et al., 2012). Traditionally, most research conducted within the ACT theoretical framework has concentrated more on assessing experiential avoidance or psychological inflexibility, focusing on symptoms, syndromes, and pathology in general rather than on psychological flexibility and its benefits for mental health (Doorley et al., 2020). Nevertheless, there is a growing body of research conducted in the field of chronic pain examining the role of various components of psychological flexibility and their relationship with physical and

psychological functioning. Among these, pain acceptance has been the most extensively studied component, followed to a lesser extent by contact with the present moment, committed action, contact with values, cognitive defusion, and self-as-context (Ding & Zheng, 2022; McCracken, 2024). As revealed by the meta-analysis conducted by Ding and Zheng (2022), the studies analysed included between one and five components of psychological flexibility.

On the other hand, over the years most of the studies conducted have used the questionnaires AAQ (Hayes et al., 2004) and AAQ-II (Bond et al., 2011) as measures of experiential avoidance and psychological inflexibility indistinctively. As mentioned above, these questionnaires showed problems regarding their validity (Rocheffort et al., 2018; Tyndall et al., 2019). Moreover, as also previously mentioned, Cherry et al. (2021) and Rolffs et al. (2016) point out that the questionnaires designed to assess the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) fall into the error of assuming that high scores on these instruments indicate the presence of a component, whereas low scores are indicative of the presence of its opposite, as if both existed on the same continuum. This assumption contradicts the theoretical grounds of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), which posits that psychological flexibility and inflexibility are two distinct, although related, constructs (Chin & Hayes, 2017; Hayes et al., 2013; Hayes et al., 2012). Thus, the items in most of these instruments are written as indicative of a component of psychological inflexibility, and are scored in reverse in order to—allegedly—measure a component of psychological inflexibility. Furthermore, many of the instruments used to assess the different components have been developed from various theoretical perspectives. For instance, the Self Compassion Scale ([SCS], Neff, 2003), which was created from a mindfulness perspective rather than within the theoretical framework of psychological flexibility,

is nonetheless considered a useful scale for assessing acceptance, contact with the present moment, cognitive defusion, and self-as-context (Vowles, Sowden et al., 2014). Another example is the Five Facet Mindfulness Questionnaire ([FFMQ], Baer et al., 2008), which was originally conceptualized within the mindfulness tradition and is considered as measure of lack of contact with the present moment, defusion, and self-as-content (Daks & Rogge, 2020). The results of the first work presented in this Doctoral Thesis evidence these limitations: most of the studies included in the meta-analysis assessed contact with the present moment and experiential avoidance in relation to problematic substance use behaviours. Only one study examined the relationship between defusion and substance use, and no studies were found that examined the remaining components of the model in relation to problematic substance use. These results reflect the limited available evidence supporting the precepts of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), which propose that the components of psychological inflexibility are positively related to problematic substance use, whereas the components of psychological flexibility are expected to be negatively associated with such behaviours (Levin et al., 2012; Levin et al., 2014; Wilson & Luciano, 2014). Furthermore, these available results are limited by the formulation of the items in the questionnaire used to measure the components. Thus, as stated by Daks and Rogge (2020), the Mindfulness Attention Awareness Scale ([MAAS], Brown & Ryan, 2003) has been designed as a measure of contact with the present moment, yet it more accurately reflects a lack of contact with the present moment, given that its items are worded accordingly and scored in reverse.

These same limitations are found in other systematic reviews and meta-analyses that have analysed the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) in association with other variables such as physical functioning and pain intensity in

people with chronic pain (Ding & Zheng, 2022; Fang & Ding, 2022). These authors found negative correlations between the different components of psychological flexibility and pain intensity and pain-related impairment (Fang & Ding, 2022). Nonetheless, it is noteworthy that in order to comprehensively review the various components of psychological flexibility, some studies used questionnaires originally designed to assess specific components, as measures of different ones. For example, the Psychological Inflexibility in Pain Scale ([PIPS], Wicksell et al., 2008) was considered a measure of acceptance, even though its factor structure analysis revealed two factors: experiential avoidance and fusion. Another example is the use of the Experiences Questionnaire (Fresco et al., 2007) as a measure of self-as-context, based on the similarity of its items to this construct; however, this instrument was developed outside the theoretical framework of psychological flexibility, and was intended to assess decentering and rumination. Similarly, as observed in the results of the meta-analysis study conducted in this Doctoral Thesis, many studies assumed that inverse or low scores on certain questionnaires indicated the presence of the opposite component. For instance, the Brief Experiential Avoidance Questionnaire ([BEAQ], Gámez et al., 2014), originally designed to measure experiential avoidance, was interpreted as a measure of acceptance.

On the other hand, Ding and Zheng (2022) found positive associations between psychological inflexibility and pain intensity, functional impairment, depression, and anxiety, as well as negative associations with quality of life. However, these findings are limited by the fact that most of the studies reviewed and analysed used the AAQ-II (Bond et al., 2011) as a measure of global psychological inflexibility or flexibility, which—as aforementioned—does not capture all the facets of these constructs, and has documented validity issues.

All of these limitations in the quality of previous evidence regarding the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), found in several systematic reviews and meta-analyses are also replicated in a meta-analytic study that analysed the components of this model as processes of therapeutic change (Ren et al., 2019). These authors conducted a systematic review of the processes of change of ACT in the treatment of several disorders, analysing the mediating role of its different components using meta-analytic structural equation modeling. Their findings revealed a statistically significant mediating effect of overall psychological flexibility, acceptance, present-moment awareness, and values-based action. The component of cognitive defusion did not reach statistical significance, and the components of self-as-context and committed action could not be analysed, as each was included in only one study. Furthermore, the results concerning psychological flexibility were based on the AAQ-II (Bond et al., 2011), and should not be interpreted as evidence pertaining to the full construct of psychological flexibility, as previously discussed.

Taking a step further into the implications of these limitations, Ren et al. (2019) highlighted the scarcity of studies aimed at examining the therapeutic mediation processes of ACT in the treatment of various psychological disorders. This concern was also raised by Li et al. (2019) and Lee et al. (2015) in their systematic reviews and meta-analyses on the effectiveness of ACT as a treatment for substance use disorder, as well as in studies examining its efficacy for chronic pain (Murillo et al., 2022).

All of these identified issues represent a challenge for ACT. Based on the available evidence on its efficacy, we can assert that ACT is effective in reducing symptoms associated with substance use disorder (Li et al., 2019; Lee et al., 2015), as well as in reducing pain intensity and improving physical and psychological functioning in people with chronic pain (Lai et al., 2023; McCracken, 2024). However, we cannot

fully understand its efficacy without a clear picture of how the therapy works, whether all its components are equally effective, or whether some of them are more effective than others. Similarly, the overall validity and utility of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) have not been conclusively demonstrated (McCracken, 2024), and the model itself has undergone several reformulations. In addition to the distinction between psychological flexibility and inflexibility—each comprising 6 interrelated facets—Hayes et al. (2012) also proposed grouping the facets into three pairs: (1) openness (acceptance and defusion), (2) awareness (contact with the present moment and self-as-context), and (3) engagement (committed action and values). Later, Hayes et al. (2013) suggested a different grouping into two broader categories: (1) acceptance and contact with the present moment (including acceptance, defusion, self-as-context, and contact with the present moment), and (2) commitment and behavioural change (including committed action, values, self-as-context, and contact with the present moment).

These alternative models, along with the lack of consensus on the definition and distinction between psychological flexibility and inflexibility (Cherry et al., 2021) contribute to confusion, inconsistent methodologies, and the development of competing models that complicate and obscure the interpretation of findings (McCracken, 2024), potentially undermining the credibility and validity of research in this field (Cherry et al., 2021).

It has to be noted that many of these limitations are probably due to the difficulty of measuring all the components within a single study, as this would require lengthy assessments (McCracken, 2024; McCracken & Velleman, 2010). Moreover, many of these facets are abstract and metaphorical, which increases the difficulties at their formulation (Sundström et al., 2023), while others do not perform well statistically

(McCracken, 2024). On the other hand, some authors, such as Murillo et al. (2022), recommend that future research employ instruments capable of assessing all the components of the model. However, developing relatively brief yet psychometrically robust instruments to evaluate all of these facets remain a major challenge (McCracken, 2024), as also evidenced by the findings from the adaptation of the MPFI into various languages.

3.5.2. Multidimensional measures constitute an alternative to address these limitations

The development of multidimensional measures of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) arose as an attempt to overcome the lack of research that comprehensively examined all the facets of the model using brief instruments. In this context, the MPFI-60 and the MPFI-24 (Rolffs et al., 2016) were created as measures for the assessment of all the facets of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012). These questionnaires were developed as promising measures to establish personalized psychological profiles that provide guidance during the therapeutic process of ACT, to examine the role of each component as potential mediators or moderators in the onset and maintenance of various psychological disorders, as well as to better understand the processes that mediate or moderate the success of the therapeutic process in ACT (Rolffs et al., 2016).

The MPFI (Rolffs et al., 2016)—as mentioned above—has been adapted and validated during the last few years in different languages, and used to assess both samples from general population (Azadfar et al., 2022; Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Lin et al., 2020; Pereira et al., 2023; Seidler et al., 2020; Simkin et al., 2023; Tabrizi et al., 2022), and samples with specific problems such as chronic pain (Lavefjord et al., 2025; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023).

The results found in the Spanish validation of the MPFI-24 included in this dissertation, as well as those from previous studies, show that this is a promising assessment instrument, although there are some discrepancies regarding its internal structure and the validity of the acceptance and experiential avoidance subscales (Grégoire et al., 2020; Landi et al., 2021; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023; Tabrizi et al., 2022).

In this regard, this questionnaire offers a novel approach to study and evaluate clinical processes within ACT, as well as further research aimed at refining the formulation of items related to acceptance and experiential avoidance, by avoiding the use of abstract and metaphorical concepts (Sundström et al., 2023) and adapting them as closely as possible to the cultural idiosyncrasies of the population in which the instrument is to be validated. For instance, based on the interpretations of the results obtained in the Spanish MPFI-24 study included in this dissertation, it may be inferred that the concept of acceptance is often understood by the Spanish population as resignation—an interpretation contrary to the original conceptualization of acceptance in ACT—. Moreover, this instrument opens the door to its use in various clinical samples to examine its utility, or to the development of new multidimensional assessment tools that address the limitations of the MPFI and/or that are composed of items tailored to specific pathologies.

3.5.3. The relationship between psychological flexibility and inflexibility and problematic substance and opioid use behaviours

The results of the meta-analysis conducted as a part of this dissertation show that there is a greater number of studies examining the relationship between contact with the present moment and problematic substance use, revealing a low to moderate

negative association between these variables according to Cohen's criteria (1988). Experiential avoidance was the second most frequently studied component in relation to problematic substance use, which showed a moderate positive correlation with problematic substance use. Defusion was examined in only one study (Michael & Juarascio, 2020), revealing a negative relationship between this component and substance use in a sample of 120 participants. Furthermore, no studies on the remaining dimensions of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) were found.

These results are in line with the postulates of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and with findings from prior research (Levin et al., 2012; Levin et al., 2014), particularly regarding psychological inflexibility. Specifically, experiential avoidance—as a component of psychological inflexibility—appears to be associated with greater levels of problematic substance use. In line with what has been proposed by other authors (Albal & Buzlu, 2021; Luciano et al., 2010), substance use may initially emerge as a strategy aimed at avoiding or escaping from unwanted emotions, memories, or experiences in the short term. This pattern of behaviour would be maintained over time through the same principles of immediate negative reinforcement—both in terms of escaping or avoiding unpleasant emotional states and alleviating withdrawal symptoms or cravings—thereby reinforcing experiential avoidance and increasing substance use (Marín-Romero & Gracia-Lecumberri, 2023). In contrast, the components of contact with the present moment and cognitive defusion—both core aspects of psychological flexibility—are negatively associated with problematic substance use (Karyadi et al., 2014; Michael & Juarascio, 2020). Individuals who are more attentive to their internal experiences, who consciously allow themselves to feel these experiences in a mindful and present-focused manner, and who are able to distinguish between themselves and their thoughts or emotions—

without fusing with them or treating them as absolute truths—may be better prepared to overcome the urge to use substances as a means of coping.

Correlational analysis between psychological flexibility and inflexibility and prescribed opioid misuse in people with CNCP—conducted in the last work presented in this Doctoral Thesis—are in line with the results from the meta-analysis mentioned above, and with the principles of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012). Thus, moderate positive correlations were found between global psychological inflexibility—calculated as a single index comprising the ratings of the 6 inflexibility subscales included in the MPFI-24—and prescribed opioid misuse. Conversely, the association between psychological flexibility and opioid misuse was moderate and negative. This pattern of correlations with the misuse of opioid medications has been observed in previous studies that examined components such as experiential avoidance (Rhodes et al., 2020; Villarreal et al., 2020), contact with the present moment (Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020), and pain acceptance (Esteve et al., 2024; Esteve et al., 2021; Ramírez-Maestre et al., 2024; Smit et al., 2023).

3.5.4. This Doctoral Thesis provides additional evidence on the relationship between impulsivity, psychological flexibility and inflexibility, and opioid misuse in people with chronic non cancer pain

The final study included in this dissertation presents novel findings as it proposes a theoretical model that accounts for 35% of the variance of prescribed opioid misuse in people with CNCP by including transdiagnostic variables such as impulsivity and psychological flexibility and inflexibility—which had not been studied in conjunction. In this final model, impulsivity was included as an antecedent variable, psychological

flexibility and inflexibility were included as mediator variables, and pain interference and opioid misuse as endogenous variables.

The results of the final model showed that impulsivity is associated with opioid misuse both directly and indirectly through the mediation of psychological inflexibility. These findings are consistent with previous research demonstrating a relationship between impulsivity and problematic opioid use in people with chronic pain (Esteve et al., 2024; Garland et al., 2013; Marino et al., 2013; Ramírez-Maestre et al., 2024; Ramesh & Evans, 2018; Vest et al., 2016). Psychological inflexibility was associated with greater pain interference and higher levels of opioid misuse. This significant relationship with opioid misuse reinforces the idea that psychological inflexibility plays an important role in the onset and maintenance of problematic substance use behaviours (Albal & Buzlu, 2021; Levin et al., 2012; Rhodes et al., 2020). Additionally, the model unexpectedly revealed that pain interference was also related to prescribed opioid misuse.

These findings suggest that the behavioural pattern that characterizes impulsivity is congruent with the behavioural pattern of emotional regulation characteristic of psychological inflexibility, and contrasts with psychological flexibility (Berghoff et al., 2012; Joshi et al., 2024; Levin et al., 2018). Thus, the lack of behavioural inhibition, the impairment of attentional focus, the lack of considering the potential consequences of acts, and the preference for immediate rewards that characterize impulsivity (Moeller et al., 2001; Moeller & Dougherty, 2002) would contribute to the rigid pattern of behaviour known as psychological inflexibility. This rigid pattern, consistently with impulsivity, also involves deficits in attentional control—which is fixed on negative experiences—, behaviours aimed at immediately alleviating or

avoiding unwanted emotional states, thereby neglecting long-term valued rewards (Hayes et al., 2006; Marín-Romero & García-Lecumberri, 2023).

Applied to people with CNCP, the results of this study suggest that those who show impulsivity traits would be more vulnerable, as they would have more difficulties to shift their attentional focus from pain and its associated negative experiences (e.g., emotions, thoughts about their disability, etc.) to more meaningful aspects of their lives. Consequently, they may fall into a behavioural pattern of pain avoidance, disengaging from valuable activities, and therefore experiencing greater pain interference (Vowles, McCracken et al., 2014). In this context, opioid misuse would emerge as an attempt to immediately alleviate these negative experiences without consideration of the potential long-term consequences.

Moreover, these results suggest that, although previous studies have shown that people misuse prescribed opioids primarily to relieve pain (Barth et al., 2013; Goesling et al., 2015; Griffin et al., 2016; Weiss et al., 2014), psychological variables associated with both the experience of pain (Martel et al., 2020; Rhodes et al., 2020; Rambla et al., 2023) as well as with the perception of its interference (Rogers et al., 2020) also play an important role in pain-coping strategies (Adams et al., 2018; Osborne et al., 2007).

In the final model of this study, psychological flexibility was not significantly associated with either pain interference or opioid misuse. These findings contrast with the hypotheses proposed, with the correlational results presented in the previous section, and with previous evidence that shows significant associations between acceptance of pain and its related impairment (Ramírez-Maestre et al., 2014; Smit et al., 2023), as well as the protective role of specific components of psychological flexibility—pain acceptance and contact with the present moment—against opioid

misuse (Esteve et al., 2021; Lin et al., 2015; Parisi et al., 2023; Priddy et al., 2018; Villarreal et al., 2020). Several factors may explain these unexpected findings: for instance, some components of psychological flexibility may not be actually related to pain adjustment; the MPFI-24 is a general measure of psychological flexibility rather than a specific measure of flexibility related to the experience of pain, as is the case of the CPAQ (McCracken et al., 2004); the psychometric properties and convergent validity of the psychological flexibility dimension assessed by the MPFI-24 have not demonstrated the same robustness as the psychological inflexibility dimension, as evidenced by the findings of the second study presented in this Doctoral Thesis, and by the results reported by McCracken et al. (2023), Navarrete et al. (2024), and Sundström et al. (2023) in samples including people with CNCP. Finally, other studies have pointed out that the association between pain acceptance and opioid misuse is mediated by other psychological variables such as depression and anxiety (Esteve et al., 2021), which were not included in this model.

3.5.5. It is advisable to assess transdiagnostic psychological factors and implement transdiagnostic therapies to address any potential comorbidity between impulsivity, chronic pain, and opioid misuse

The findings of the last study presented in this Doctoral Thesis support the suggestions and results reported in numerous previous investigations (Ferrari et al., 2014; Kalso et al., 2004; Passik & Kirsh, 2003; Ramírez-Maestre et al., 2024; Rhodes et al., 2020), as well as the recommendations of clinical guidelines (Chou et al., 2009; Dowell et al., 2022) regarding the need to conduct prior psychological assessments that consider personal and psychological risk factors—including impulsivity and

psychological flexibility and inflexibility—for opioid misuse among individuals with CNCP who are candidates for long-term opioid therapy.

Additionally, these results suggest that it would be recommendable to use ACT therapy and mindfulness-based interventions, as these approaches target the shared mechanisms underlying various psychological problems while offering a personalized therapeutic option (Marín-Romero & García-Lecumberri, 2023). Specifically, these therapeutical approaches have proven effective in treating substance use disorders—not only in terms of symptom reduction, but also in improving other psychosocial aspects of the person— (Li et al., 2019; Lee et al., 2015; Osaji et al., 2020), as well as in addressing impulsive behaviours exhibited by this population (Moniz-Lewis et al., 2023). Moreover, they have also demonstrated their effectiveness in treating chronic pain, leading to improvements in both physical and psychological functioning (Lai et al., 2023; McCracken, 2024), and in reducing opioid consumption (Garland et al., 2017; Guilford et al., 2017).

3.6. LIMITATIONS

The results of the studies included in this Doctoral Thesis are both novel and relevant within the field of chronic pain research, particularly regarding the psychological variables associated with prescription opioid use in this population. Thus, consistently with these findings, ACT is presented as a potential therapeutic option. However, these results should be considered in the context of several limitations.

Firstly, the results of the previous research included in the meta-analytic study were based on cross-sectional data, so as the results derived from the last study testing the

theoretical model of opioid misuse. Therefore, it is not possible to draw any casual conclusions.

Secondly, scores of the multidimensional measurement instruments used in some of the studies included in the meta-analysis were transformed into single correlation indices in order to make them comparable to unidimensional questionnaires used in other studies. For instance, scores of the subscales of the FFMQ (Baer et al., 2008) were transformed into a single overall index of contact with the present moment to make it comparable to the scores obtained in the MAAS (Brown & Ryan, 2003). Similarly, the scores of the subscales of the MPFI-24 were merged into two indexes: overall psychological flexibility and inflexibility. Despite the MPFI-24 allows to assess the 12 components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012), overall indexes were calculated due to the results drawn from the study of the Spanish MPFI-24 included in this dissertation, which showed low reliability of the acceptance and experiential avoidance subscales.

Thirdly, self-report instruments were used in the study adapting the MPFI-24 into Spanish, as well as in the study contrasting the theoretical model of opioid misuse. Specifically, data of the Spanish adaptation of the MPFI-24 was collected using a self-report battery of questionnaires administered online via Google Forms platform, which may have led to biases in the results obtained. Similarly, in the study testing the theoretical model, self-reported measures were also included in a face-to-face semi-structured interview. Given the nature of the variables assessed—particularly those related to the misuse of opioid medications—and the format of the interview, responses may have been influenced by social desirability despite the participants were informed that their responses would be completely anonymous and confidential, and would not affect their current treatments.

Fourthly, the generalizability of the results obtained in these studies may have been compromised due to the lack of consideration of sociodemographic variables such as ethnic identification, socioeconomic status, or cultural background. Specifically, the sample included in the MPFI-24 adaptation study consisted of students from the University of Málaga, which limits the generalizability of the findings to other populations, such as, in the present Doctoral Thesis, people with CNCP who were assessed using this instrument in the last study presented. However, it is noteworthy that the psychometric results of this instrument obtained in the university student sample are similar to those reported in other studies conducted with individuals with CNCP (McCracken et al., 2023; Navarrete et al., 2024; Sundström et al., 2023). Similarly, the sample in the study testing the theoretical model in people with CNCP was predominantly composed of women and retired people, which also may restrict the generalizability of the results.

Fifthly, it is important to note that in the study testing the proposed theoretical model in people with CNCP, a high refusal rate was observed when potential participants were contacted. This may have introduced a selection bias, limiting the scope and interpretation of the findings obtained in this study. It is likely that this phenomenon occurred because participation in the research was voluntary, and for this reason, there is no way to determine whether the refusals were due to statistically significant differences in relevant characteristics among the individuals contacted. Nevertheless, individuals who met the established inclusion criteria and were treated in three general hospitals were contacted in an attempt to recruit a representative sample.

Sixthly, the meta-analytic study included research exploring the relationships between various components of psychological flexibility and inflexibility and

substance use across a wide range of general and clinical populations, as well as across various types of substances. This may have contributed to heterogeneity in the results obtained. Moreover, in this same study, the review of the definitions of addiction, abuse, misuse, and the components of psychological flexibility and inflexibility in the studies considered for inclusion may have led to a loss of relevant information.

3.7. FUTURE LINES OF RESEARCH

The findings from the studies included in this Doctoral Thesis suggest several lines of future research.

First, the results of the study contrasting the theoretical model presented in this dissertation offer a model that, through the inclusion of transdiagnostic psychological variables, accounts for the 35% of the variance in prescribed opioid misuse in people with CNCP. These results highlight the need for further research that integrates other psychological variables that may influence problematic opioid use, such as anxiety sensitivity (Ramírez-Maestre et al., 2024), pain catastrophizing (Elphinston et al., 2022; López-Martínez et al., 2023; Martel et al., 2020), or pain acceptance (Esteve, 2021; Lin et al., 2015; Smit et al., 2023), among many others.

Furthermore, due to its cross-sectional design, the proposed theoretical model does not allow for establishing temporal or causal relationships between the included variables, leaving several questions unanswered. For example, it remains unclear whether impulsivity precedes psychological inflexibility or vice versa, or whether these variables lead to prescribed opioid misuse or opioid misuse results in higher levels of impulsivity and psychological inflexibility. In this regard, previous evidence indicates a bidirectional relationship between impulsivity and substance abuse, such that impulsivity constitutes a vulnerability factor for the initiation of substance use,

and, conversely, prolonged substance use is associated with increases in impulsivity levels (Kozak et al., 2018; Lee et al., 2019; Moeller & Dougherty, 2002; Verdejo-García et al., 2008). This is also proposed by Garland et al. (2013) in their model applied to opioid misuse in people with chronic pain.

Regarding psychological inflexibility, prior evidence and theoretical postulates suggest that it underlies both the onset and maintenance of substance—and opioid—related problems (Wilson & Luciano, 2014). However, its role has primarily been analysed as a mediator (Albal & Buzlu, 2012; Levin et al., 2012) or moderator (Weeks et al., 2012) of substance use in cross-sectional studies. Given the definition of impulsivity as a dispositional trait (Beauchaine et al., 2017; Moeller et al., 2001; Moeller & Dougherty, 2002), it could be expected to precede the behavioral pattern characteristic of psychological inflexibility.

Considering that these limitations observed both in the present Doctoral Thesis and in previous studies are largely due to their cross-sectional designs, it would be advisable to conduct longitudinal research to examine the predictive power and role of each of these factors in the misuse of prescribed opioid medications. Additionally, incorporating clinical assessments would be recommended to objectively evaluate inappropriate opioid use. Additionally, it would also be useful to include clinical assessments to objectively evaluate the misuse of prescribed opioids.

Second, the findings from both the meta-analytic study and the adaptation of the MPFI-24 presented in this thesis underscore the need to continue working towards a conceptual consensus regarding the definition of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and its components (Cherry et al., 2021; McCracken, 2024). It would be also desirable to improve existing assessment instruments or to develop new multidimensional questionnaires that accurately evaluate the components of the model

(Cherry et al., 2021; Doorley et al., 2020), thereby enabling the analysis of the underlying mechanisms involved in the onset, maintenance, and improvement of various psychological problems.

Third, probably due to the aforementioned issues, the validity and utility of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) considering all its facets, has yet to be empirically determined (McCracken, 2024)—whether in general populations, clinical samples, or people with CNCP—. As noted above, some studies examining prescription opioid misuse in people with CNCP have included several components of the model, though not all, and multivariate analyses have sometimes shown that certain facets do not significantly contribute to the variance of opioid misuse (Parisi et al., 2023; Villarreal et al., 2020). However, some other studies conducted in CNCP samples that analysed the combined association between different components of the model and physical and psychological functioning, generally found significant contributions from the components included (McCracken, 2013; Vowles, Sowden et al., 2014), with some exceptions depending on the outcome variable considered (McCracken & Velleman, 2010). Therefore, future research should include all the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) in association with the misuse of opioids in order to determine whether all the components are equally relevant or not.

Fourth, given the high rates of prescription of opioid medications in people with CNCP, the estimated rates of their misuse (Vowles et al., 2015; Voon et al., 2017), and the relationship between psychological inflexibility and this problematic opioid use found in the theoretical model tested in this Doctoral Thesis, future research applying ACT therapy in this population should consider this issue as a factor to be evaluated for treatment, as well as an outcome variable to assess the effectiveness of ACT in modifying this behavioural pattern.



3.8. CONCLUSIONS

The main objective of this Doctoral Thesis has been to examine the role of psychological flexibility and inflexibility in relation to the misuse of prescribed opioid medications among individuals with chronic non-cancer pain (CNCP). To achieve this objective, two preliminary studies were conducted, followed by a final study addressing the primary aim. The following conclusions are derived from the research as a whole:

1. An average moderate positive correlation was found between experiential avoidance and problematic behaviours of substance use, whereas the association between contact with the present moment and problematic substance use was from low to moderate and negative. However, there is a lack of evidence on the relationship between the remaining components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) and problematic substance use.
2. There is a need for psychometrically sound multidimensional instruments to assess all the components of the Hexaflex Model (Hayes et al., 2012) in order to determine whether all of them are relevant mechanisms in the development and maintenance of substance use disorders.
3. The Spanish MPFI-24 has demonstrated adequate internal consistency, convergent and criterion validity, as well as a moderate temporal stability in a sample of university students. Although this instrument is promising, the formulation of items corresponding to Acceptance and Experiential Avoidance needs further refinement.
4. Psychological inflexibility mediates the association between impulsivity and prescribed opioid misuse in people with CNCP, exacerbating this problematic

pattern of behaviour. Furthermore, it is directly associated with greater pain interference, which, in turn, is related to higher misuse of prescribed opioids.

5. Psychological flexibility, included in the same model along with psychological inflexibility, is not associated with prescribed opioid misuse in people with CNCP.
6. Impulsivity is related both directly and through the mediation of psychological inflexibility with greater prescribed opioid misuse in people with CNCP.
7. When psychological variables are taken into account to explain opioid misuse, pain intensity is not related to opioid misuse.
8. It is recommended to conduct psychological assessments prior to the prescription of opioids that include psychological flexibility and inflexibility as well as impulsivity, and to consider using ACT-based interventions for the treatment of chronic pain and problematic use of prescribed opioid medications.

Referencias

[References]



- Adams, M. H., Dobscha, S. K., Smith, N. X., Yarborough, B. J., Deyo, R. A., & Morasco, B. J. (2018). Prevalence and correlates of low pain interference among patients with high pain intensity who are prescribed long-term opioid therapy. *The Journal of Pain, 19*(9), 1074-1081.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.005>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS] (2017). *Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015*.
<https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS] (31 de octubre de 2024). *Utilización de medicamentos analgésicos opioides en España*.
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMmYzNzU3NzctOGFjMCM0MTYwLTkyODAtNmJhZWY5YTE4MzM5IiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOiJh9>
- Albal, E., & Buzlu, S. (2021). The effect of maladaptive schemas and psychological flexibility approaches on the addiction severity of drug addicts. *Archives of psychiatric nursing, 35*(6), 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2021.09.001>
- Azadfar, Z., Abdollahi, A., Patra, I., Chang, Y. P., Alghazali, T., & Talib, S. G. (2022). The Iranian form of psychometric properties of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory. *Psicologia: Reflexão e Crítica, 35*, 32.
- Baer, R. A., Smith, G. T., Lykins, E., Button, D., Krietemeyer, J., Sauer, S., Walsh, E., Duggan, D., & Williams, J. M. (2008). Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment, 15*(3), 329–342.
<https://doi.org/10.1177/1073191107313003>

- Barbaglia, G., Adroher, N. D., Vilagut, G., Bruffaerts, R., Bunting, B., de Almeida, J. M. C., Florescu, S., de Girolamo, G., de Graaf, R., Haro, J. M., Hinkov, C., Kovess-Masfety, V., Matschinger, H., & Alonso, J. (2017). Health conditions and role limitation in three European Regions: a public-health perspective. *Gaceta Sanitaria*, *31*(1), 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.07.008>
- Barth, K. S., Maria, M. M. S., Lawson, K., Shaftman, S., Brady, K. T., & Back, S. E. (2013). Pain and motives for use among non-treatment seeking individuals with prescription opioid dependence. *The American Journal on Addictions*, *22*(5), 486-491. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12038.x>
- Beauchaine, T. P., Zisner, A. R., & Sauder, C. L. (2017). Trait impulsivity and the externalizing spectrum. *Annual Review of Clinical Psychology*, *13*(1), 343-368. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093253>
- Bedson, J., Chen, Y., Hayward, R. A., Ashworth, J., Walters, K., Dunn, K. M., & Jordan, K. P. (2016). Trends in long-term opioid prescribing in primary care patients with musculoskeletal conditions: an observational database study. *Pain*, *157*(7), 1525-1531. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000557>
- Béliveau, A., Castilloux, A. M., Tannenbaum, C., Vincent, P., de Moura, C. S., Bernatsky, S., & Moride, Y. (2021). Predictors of long-term use of prescription opioids in the community-dwelling population of adults without a cancer diagnosis: a retrospective cohort study. *Canadian Medical Association Open Access Journal*, *9*(1), E96-E106. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200076>
- Bennett, M. I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*, *160*(1), 38-44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363>

- Berghoff, C. R., Pomerantz, A. M., Pettibone, J. C., Segrist, D. J., & Bedwell, D. R. (2012). The relationship between experiential avoidance and impulsiveness in a nonclinical sample. *Behaviour change*, 29(1), 25-35.
<https://doi.org/10.1017/bec.2012.6>
- Bialas, P., Maier, C., Klose, P., & Häuser, W. (2020). Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *European Journal of Pain*, 24(2), 265-278. <https://doi.org/10.1002/ejp.1496>
- Black-Tiong, S., Gonzalez-Chica, D., & Stocks, N. (2021). Trends in long-term opioid prescriptions for musculoskeletal conditions in Australian general practice: a national longitudinal study using MedicineInsight, 2012–2018. *BMJ open*, 11(4), e045418. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045418>
- Bond, F. W., Hayes, S. C., Baer, R. A., Carpenter, K. M., Guenole, N., Orcutt, H. K., Waltz, T., & Zettle, R. D. (2011). Preliminary Psychometric Properties of the Acceptance and Action Questionnaire–II: A Revised Measure of Psychological Inflexibility and Experiential Avoidance. *Behavior Therapy*, 42(4), 676–688.
<https://doi.org/10.1016/j.beth.2011.03.007>
- British Pain Society (2013). *Guidelines for Pain Management Programmes for Adults. An Evidence-based Review Prepared on Behalf of the British Pain Society.* British Pain Society: London.
- Broekmans, S., Dobbels, F., Milisen, K., Morlion, B., & Vanderschueren, S. (2009) Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: is there a problem? *European Journal of Pain*, 13, 115-123.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.010>

- Brown, K. W., & Ryan, R. M. (2003). The benefits of being present: Mindfulness and its role in psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(4), 822–848. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.84.4.822>
- Bruun, K. D., Bye-Møller, L., & Vaegter, H. B. (2023). *High-Impact Chronic Pain*. <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/high-impact-chronic-pain/>
- Bujak, B. K., Regan, E., Beattie, P. F., & Harrington, S. (2019). The effectiveness of interdisciplinary intensive outpatient programs in a population with diverse chronic pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Pain Management*, 9(4), 417-429. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0087>
- Chang, Y. P. (2018). Factors associated with prescription opioid misuse in adults aged 50 or older. *Nursing outlook*, 66(2), 112-120. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2017.10.007>
- Cherry, K. M., Hoeven, E. V., Patterson, T. S., & Lumley, M. N. (2021). Defining and measuring “psychological flexibility”: A narrative scoping review of diverse flexibility and rigidity constructs and perspectives. *Clinical Psychology Review*, 84, 101973. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101973>
- Chin, F., & Hayes, S. C. (2017). Acceptance and Commitment Therapy and the Cognitive Behavioral Tradition. In *The Science of Cognitive Behavioral Therapy* (pp. 155–173). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803457-6.00007-6>
- Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., Adler, J. A., Ballantyne, J. C., Davies, P., Donovan, M. I., Fishbain, D. A., Foley, K. M., Fudin, J., Gilson, A. M., Kelter, A., Mauskop, A., O'Connor, P. G., Passik, S. D., Pasternak, G. W., Portenoy, R. K., Rich, B. A., Roberts, R. G., Todd, K. H., & Miaskowski, C. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The journal of pain*, 10(2), 113-130.

- Chou, R., Hartung, D., Turner, J., Blazina, I., Chan, B., Levander, X., McDonagh, M., Selph, S., Fu, R., & Pappas, M. (2020). *Opioid Treatments for Chronic Pain*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556253/>
- Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D., Blazina, I., Dana, T., Bougatsos, C., & Deyo, R. A. (2015). The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*, *162*(4), 276-286. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- Cohen, J. W. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences* (2nd ed.). Erlbaum. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, *397*(10289), 2082-2097.
- Coloma-Carmona, A., Carballo, J.-L., Rodríguez-Marín, J., Pérez-Carbonell, A., & Alonso-Garrido, C. (2018). Medical and psychological predictors of prescription opioids dependence during chronic pain treatment. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, *68*(6), 199-204.
<https://doi.org/10.1016/j.erap.2018.10.002>
- Crisp, Z. C., & Grant, J. E. (2024). Impulsivity across psychiatric disorders in young adults. *Comprehensive Psychiatry*, *130*, 152449.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2023.152449>
- Dahlhamer, J. M., Connor, E. M., Bose, J., Lucas, J. W., & Zelaya, C. E. (2021). *Prescription opioid use among adults with chronic pain: United States, 2019*.
https://stacks.cdc.gov/view/cdc/107641?utm_medium=email&utm_source=transaction

- Daks, J. S., & Rogge, R. D. (2020). Examining the correlates of psychological flexibility in romantic relationship and family dynamics: A meta-analysis. *Journal of Contextual Behavioral Science, 18*, 214-238.
<https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2020.09.010>
- De Sola, H., Dueñas, M., Salazar, A., Ortega-Jiménez, P., & Failde, I. (2020). Prevalence of therapeutic use of opioids in chronic non-cancer pain patients and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology, 11*, 564412. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.564412>
- Ding, D., & Zheng, M. (2022). Associations between six core processes of psychological flexibility and functioning for chronic pain patients: a three-level meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry, 13*, 893150.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.893150>
- Doorley, J. D., Goodman, F. R., Kelso, K. C., & Kashdan, T. B. (2020). Psychological flexibility: What we know, what we do not know, and what we think we know. *Social and personality psychology compass, 14*(12), 1-11.
<https://doi.org/10.1111/spc3.12566>
- Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *Jama, 315*(15), 1624-1645.
- Dowell D., Ragan, K. R., Jones, C. M., Baldwin, G. T., & Chou, R. (2022). CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *MMWR. Recommendations and reports, 71*(3), 1–95.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Dueñas, M., De Sola, H., Salazar, A., Esquivia, A., Rubio, S., & Failde, I. (2024). Prevalence and epidemiological characteristics of chronic pain in the Spanish

population. Results from the pain barometer. *European Journal of Pain*, 29(1), e4705. <https://doi.org/10.1002/ejp.4705>

Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of pain research*, 457-467. <https://doi.org/10.2147/jpr.s105892>

Elander, J., Duarte, J., Maratos, F. A., & Gilbert, P. (2014). Predictors of Painkiller Dependence among People with Pain in the General Population. *Pain Medicine*, 15(4), 613–624. <https://doi.org/10.1111/pme.12263>

Elphinston, R. A., Sullivan, M. J., Sterling, M., Connor, J. P., Baranoff, J. A., Tan, D., & Day, M. A. (2022). Pain medication beliefs mediate the relationship between pain catastrophizing and opioid prescription use in patients with chronic non-cancer pain. *The Journal of Pain*, 23(3), 379-389. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.08.009>

Esteve, R., Barrado-Moreno, V., Ramírez-Maestre, C., Serrano-Ibáñez, E. R., de la Vega, R., Ruiz-Párraga, G. T., Sainero-Tirado, G., Fernández-Baena, M., Jensen, M., & López-Martínez, A. E. (2024). Psychological profiles and prescription opioid misuse, craving, and withdrawal in people with chronic pain. *European Journal of Pain*, 28(6), 943-959. <https://doi.org/10.1002/ejp.2233>

Esteve, R., López-Martínez, A. E., Ruíz-Párraga, G. T., Serrano-Ibáñez, E. R. y Ramírez-Maestre, C. (2020). Pain acceptance and pain-related disability predict healthcare utilization and medication intake in patients with non-specific chronic spinal pain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5556. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155556>

Esteve, R., Marcos, E., Reyes-Pérez, Á., López-Martínez, A. E. y Ramírez-Maestre, C. (2021). Pain acceptance creates an emotional context that protects against the

misuse of prescription opioids: a study in a sample of patients with chronic noncancer pain. *International journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 3054. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063054>

European Pain Federation [EFIC] (2010). *Pain Proposal. Improving the current and future management of chronic pain*. Recuperado de: https://europeanpainfederation.eu/wp-content/uploads/2016/06/pain_proposal.pdf

Fang, S., & Ding, D. (2022). Which outcome variables are associated with psychological inflexibility/flexibility for chronic pain patients? A three level meta-analysis. *Frontiers in psychology*, 13, 1069748. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1069748>

Ferrari, R., Duse, G., Capraro, M., & Visentin, M. (2014). Risk assessment of opioid misuse in Italian patients with chronic noncancer pain. *Pain Research and Treatment*, 2014(1), 584986. <https://doi.org/10.1155/2014/584986>

Fresco, D. M., Moore, M. T., van Dulmen, M. H., Segal, Z. V., Ma, S. H., Teasdale, J. D., & Williams, J. M. G. (2007). Initial psychometric properties of the experiences questionnaire: validation of a self-report measure of decentering. *Behavior therapy*, 38(3), 234-246.

Gámez, W., Chmielewski, M., Kotov, R., Ruggero, C., Suzuki, N., & Watson, D. (2014). The brief experiential avoidance questionnaire: development and initial validation. *Psychological assessment*, 26(1), 35-45. <https://doi.org/10.1037/a0034473>

Garland, E. L., Bryan, C. J., Finan, P. H., Thomas, E. A., Priddy, S. E., Riquino, M. R., & 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, S65-S72. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.033>
- Garland, E. L., Froeliger, B., Zeidan, F., Partin, K., & Howard, M. O. (2013). The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2597-2607. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.006>
- Goesling, J., Henry, M. J., Moser, S. E., Rastogi, M., Hassett, A. L., Clauw, D. J., & Brummett, C. M. (2015). Symptoms of depression are associated with opioid use regardless of pain severity and physical functioning among treatment-seeking patients with chronic pain. *The Journal of Pain*, 16(9), 844-851. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.010>
- Gosling, S. D., Rentfrow, P. J., & Swann Jr, W. B. (2003). A very brief measure of the Big-Five personality domains. *Journal of research in personality*, 37(6), 504-528. [https://doi.org/10.1016/S0092-6566\(03\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S0092-6566(03)00046-1)
- Grégoire, S., Gagnon, J., Lachance, L., Shankland, R., Dionne, F., Kotsou, I., Monestès, J.-L., Rolffs, J. L., & Rogge, R. D. (2020). Validation of the english and french versions of the multidimensional psychological flexibility inventory short form (MPFI-24). *Journal of Contextual Behavioral Science*, 18, 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2020.06.004>
- Grelz, H., Fischer, M. R., Priouzfard, M., Midlöv, P., & Ringqvist, Å. (2022). Prevalence of long-term opioid therapy in a chronic non-cancer pain population attending a university-based tertiary pain clinic in Sweden: a cross-sectional study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 54, jrm00270. <https://doi.org/10.2340/jrm.v54.1981>

- Griffin, M. L., McDermott, K. A., McHugh, R. K., Fitzmaurice, G. M., Jamison, R. N., & Weiss, R. D. (2016). Longitudinal association between pain severity and subsequent opioid use in prescription opioid dependent patients with chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*, *163*, 216-221.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.04.023>
- Guildford, B. J., Daly-Eichenhardt, A., Hill, B., Sanderson, K., & McCracken, L. M. (2017). Analgesic reduction during an interdisciplinary pain management programme: treatment effects and processes of change. *British Journal of Pain*, *12*(2), 72-86. <https://doi.org/10.1177/2049463717734016>
- Hadi, M. A., McHugh, G. A., & Closs, S. J. (2018). Impact of chronic pain on patients' quality of life: a comparative mixed-methods study. *Journal of patient experience*, *6*(2), 133-141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>
- Hayes, S. C., Levin, M. E., Plumb-Villardaga, J., Villatte, J. L., & Pistorello, J. (2013). Acceptance and commitment therapy and contextual behavioral science: Examining the progress of a distinctive model of behavioral and cognitive therapy. *Behavior Therapy*, *44*(2), 180-198.
<https://doi.org/10.1016/j.beth.2009.08.002>
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, *44*(1), 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>
- Hayes, S. C., Strosahl, K. D. y Wilson, K. G. (1999). *Acceptance and Commitment Therapy. An experiential approach to behavior change*. Guilford.
- Hayes, S. C., Strosahl, K., & Wilson, K. G. (2012). *Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change* (2nd ed). Guilford Press.

Hayes, S. C., Strosahl, K. D., Wilson, K. G., Bissett, R. T., Pistorello, J., Toarmino, D., Polusny, M. A., Dykstra, T. A., Batten, S. V., Bergan, J., Stewart, S. H., Zvolensky, M. J., Eifert, G. H., Bond, F. W., Forsyth J. P., Karekla, M., & McCurry, S. M. (2004). Measuring experiential avoidance: A preliminary test of a working model. *The Psychological Record, 54*, 553-578.

<https://doi.org/10.1007/BF03395492>

Hettie, G., Nwaneshiudu, C., Ziadni, M. S., Darnall, B. D., Mackey, S. C., & You, D. S. (2021). Lack of premeditation predicts aberrant behaviors related to prescription opioids in patients with chronic pain: a cross-sectional study. *Substance Use and Misuse, 56*(12), 1904-1909. <https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1958853>

Ii, T., Sato, H., Watanabe, N., Kondo, M., Masuda, A., Hayes, S. C., & Akechi, T. (2019). Psychological flexibility-based interventions versus first-line psychosocial interventions for substance use disorders: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Contextual Behavioral Science, 13*, 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.07.003>

International Association for the Study of Pain [IASP] (2021). *Pain in Women*.

Recuperado de: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/pain-in-women/>.

Jamison, R. N., & Mao, J. (2015). Opioid analgesics. *Mayo Clinic Proceedings, 90*(7), 957-968. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.010>

Jeffery, M. M., Butler, M., Stark, A., & Kane, R. L. (2011). *Multidisciplinary pain programs for chronic noncancer pain*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Jones, J. D., Vogelman, J. S., Luba, R., Mumtaz, M., & Comer, S. D. (2017). Chronic pain and opioid abuse: Factors associated with health-related quality of life. *The*

American journal on addictions, 26(8), 815-821.

<https://doi.org/10.1111/ajad.12637>

Joshi, S. A., Clark, D. A., Abelson, J. L., & Duval, E. R. (2024). Interactions between anxiety and impulsive dimensions are differentially associated with experiential avoidance. *Journal of Mood & Anxiety Disorders*, 6, 100067.

<https://doi.org/10.1016/j.xjmad.2024.100067>

Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2004). Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 112(3), 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.019>

Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J., Ostelo, R. W., Guzman, J., & van Tulder, M. (2015). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 350, h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>

Karyadi, K. A., VanderVeen, J. D., & Cyders, M. A. (2014). A meta-analysis of the relationship between trait mindfulness and substance use behaviors. *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 1-10.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.07.014>.

Katz, J., Rosenbloom, B. N., & Fashler, S. (2015). Chronic pain, psychopathology, and DSM-5 somatic symptom disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 60(4), 160-167. <https://doi.org/10.1177/070674371506000402>

Kaye, A. D., Jones, M. R., Kaye, A. M., Ripoll, J. G., Galan, V., Beakley, B. D., Calixto, F., Bolden, J. L., Urman, R. D., & Manchikanti, L. (2017). Prescription opioid abuse in chronic pain: an updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: part 1. *Pain Physician*, 20(2), S93-S109.

- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2018). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Lai, L., Liu, Y., McCracken, L. M., Li, Y., & Ren, Z. (2023). The efficacy of acceptance and commitment therapy for chronic pain: A three-level meta-analysis and a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Behaviour Research and Therapy*, 165, 104308. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2023.104308>
- Landi, G., Pakenham, K. I., Giovannetti, A. M., Presti, G., Boccolini, G., Cola, A., Grandi, S., & Tossani, E. (2021). Italian validation of the Italian multidimensional psychological flexibility inventory (MPFI). *Journal of Contextual Behavioral Science*, 21, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2021.05.007>
- Lavefjord, A., Sundström, F. T., Chia, D., Tabrizi, F., Buhrman, M., & McCracken, L. M. (2025). Comprehensive and Efficient Assessment of Psychological Flexibility in the Context of Chronic Pain. *European Journal of Pain*, 29(2), e4781. <https://doi.org/10.1002/ejp.4781>
- Lee, E. B., An, W., Levin, M. E., & Twohig, M. P. (2015). An initial meta-analysis of Acceptance and Commitment Therapy for treating substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 155, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.08.004>
- Levin, M. E., Haeger, J., Ong, C. W., & Twohig, M. P. (2018). An examination of the transdiagnostic role of delay discounting in psychological inflexibility and

mental health problems. *The Psychological Record*, 68, 201-210.

<https://doi.org/10.1007/s40732-018-0281-4>

Levin, M. E., Hildebrandt, M. J., Lillis, J., & Hayes, S. C. (2012). The Impact of Treatment Components Suggested by the Psychological Flexibility Model: A Meta-Analysis of Laboratory-Based Component Studies. *Behavior therapy*, 43(4), 741–756. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2012.05.003>

Levin, M. E., Lillis, J., Seeley, J., Hayes, S. C., Pistorello, J., & Biglan, A. (2012). Exploring the Relationship Between Experiential Avoidance, Alcohol Use Disorders, and Alcohol-Related Problems Among First-Year College Students. *Journal of American college health*, 60(6), 443–448. <https://doi.org/10.1080/07448481.2012.673522>

Levin, M. E., MacLane, C., Daflos, S., Seeley, J. R., Hayes, S. C., Biglan, A., & Pistorello, J. (2014). Examining psychological inflexibility as a transdiagnostic process across psychological disorders. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 3(3), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2014.06.003>

Licciardone, J. C., Rama, K., Nguyen, A., Prado, C. R., Stanteen, C., & Aryal, S. (2024). Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic low back pain. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 37(1), 59-72. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230140r1>

Lin, L. A., Bohnert, A. S., Price, A. M., Jannausch, M., Bonar, E. E. y Ilgen, M. A. (2015). Pain acceptance and opiate use disorders in addiction treatment patients with comorbid pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 157, 136-142. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.017>

Lin, Y.-Y., Rogge, R. D., & Swanson, D. P. (2020). Cross-cultural flexibility: Validation of the traditional Mandarin, simplified Mandarin, and Japanese

translations of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory.

Journal of Contextual Behavioral Science, 15, 73–84.

<https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.008>

López-Arteaga, T., Moreno-Rubio, C., & Mohedano-Moriano, A. (2023). Risk factors for opioid addiction in chronic non-cancer pain. *Heliyon*, 9(9), e19707.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19707>

López-Martínez, A. E., Sainero-Tirado, G., Esteve, R., Reyes-Pérez, Á., Ruiz-Párraga, G. T., de la Vega, R., Serrano-Ibáñez, E. R., & Ramírez-Maestre, C. (2023).

Does pain catastrophizing and distress intolerance mediate the relationship between PTSD and prescribed opioid misuse in people with chronic noncancer pain? *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 15(3), 394–403.

<https://doi.org/10.1037/tra0001269>

Luciano, C., Páez-Blarrina, M., & Valdivia-Salas, S. (2010). La Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) en el consumo de sustancias como estrategia de Evitación Experiencial. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 10(1), 141-165.

Marino, E. N., Rosen, K. D., Gutierrez, A., Eckmann, M., Ramamurthy, S., & Potter, J.

S. (2013). Impulsivity but not sensation seeking is associated with opioid analgesic misuse risk in patients with chronic pain. *Addictive Behaviors*, 38(5), 2154-2157.

<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.01.020>

Marín-Romero, B., & García-Lecumberri, C. (2023). Inflexibilidad psicológica y perfil psicopatológico en adictos a sustancias: Diferencias de sexo. *Revista de*

Psicopatología y Psicología Clínica, 28(3). <https://doi.org/10.5944/rppc.37221>

- Martel, M. O., Edwards, R. R., & Jamison, R. N. (2020). The relative contribution of pain and psychological factors to opioid misuse: A 6-month observational study. *American Psychologist, 75*(6), 772-783. <https://doi.org/10.1037/amp0000632>
- McCracken, L. M. (2013). Committed action: An application of the psychological flexibility model to activity patterns in chronic pain. *The Journal of Pain, 14*(8), 828-835. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.02.009>
- McCracken, L. M. (2024). Psychological flexibility, chronic pain, and health. *Annual Review of Psychology, 75*(1), 601-624. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-020223-124335>
- McCracken, L. M., Buhrman, M., & Brocki, K. (2023). COVID-19 and processes of adjustment in people with persistent pain: the role of psychological flexibility. *Scandinavian Journal of Pain, 23*(3), 539-545. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2022-0138>
- McCracken, L. M., & Velleman, S. C. (2010). Psychological flexibility in adults with chronic pain: a study of acceptance, mindfulness, and values-based action in primary care. *Pain, 148*(1), 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.10.034>
- McCracken, L.M., Vowles, K.E., & Eccleston, C. (2004) Acceptance of chronic pain: component analysis and a revised assessment method. *Pain, 107*(1–2), 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.10.012>
- McTeigue, J. (Director). (2005). *V de Vendetta* [Película]. DC Films; Warner Bros.
- Meints, S. M., & Edwards, R. R. (2018). Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 87*, 168-182. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.017>
- Michael, M. L., & Juarascio, A. (2020). Differences in eating disorder symptoms and affect regulation for residential eating disorder patients with problematic

substance use. *Eating and Weight Disorders*, 25(6), 1805–1811.

<https://doi.org/10.1007/s40519-019-00789-3>

Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273-e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>

Ministerio de Sanidad (2021). *Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud*.

https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacologia/publicaciones/planOptimizacion/docs/opioides/20210927_Plan_Optimizacion_Opioides.pdf

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2015). *Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico*.

https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/proyectos/financiacionEstudios/practicaClinica/docs/USO_DE_OPIOIDES_2015__Accesible.pdf

Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>

Moeller, F. G., & Dougherty, D. M. (2002). Impulsivity and substance abuse: what is the connection?. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 1(1), 3-10.

Moniz-Lewis, D. I., Carlon, H. A., Hebden, H., Tuchman, F. R., Votaw, V. R., Stein, E. R., & Witkiewitz, K. (2023). Third-Wave Treatments for Impulsivity in Addictive Disorders: a Narrative Review of the Active Ingredients and Overall Efficacy. *Current Addiction Reports*, 10(2), 131-139.

<https://doi.org/10.1007/s40429-023-00487-2>

Murillo, C., Vo, T. T., Vansteelandt, S., Harrison, L. E., Cagnie, B., Coppieters, I., Chys, M., Timmers, I., & Meeus, M. (2022). How do psychologically based

- interventions for chronic musculoskeletal pain work? A systematic review and meta-analysis of specific moderators and mediators of treatment. *Clinical Psychology Review*, 94, 102160. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102160>
- Navarrete, J., Rodríguez-Freire, C., Sanabria-Mazo, J. P., Martínez-Rubio, D., McCracken, L. M., Gallego, A., Sundström, F. T. A., Serrat, M., Alonso, J., Feliu-Soler, A., Nieto, R., & Luciano, J. V. (2024). Psychometric examination of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory Short Form (MPFI-24) and the Psy-Flex Spanish versions in individuals with chronic pain. *European Journal of Pain*, 29(1), e4704. <https://doi.org/10.1002/ejp.4704>
- Neff, K. D. (2003). The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and identity*, 2(3), 223-250. <https://doi.org/10.1080/15298860309027>
- Nicholas, M. K. (2022). The biopsychosocial model of pain 40 years on: time for a reappraisal?. *Pain*, 163(S1), S3-S14. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002654>
- Nury, E., Schmucker, C., Nagavci, B., Motschall, E., Nitschke, K., Schulte, E., ... & Meerpohl, J. J. (2022). Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses. *Pain*, 163(4), 610-636. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002423>
- Organización Mundial de la Salud [OMS] (2021). Clasificación Internacional de las Enfermedades. Onceava edición (CIE-11). <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/es>
- Osaji, J., Ojimba, C., & Ahmed, S. (2020). The Use of Acceptance and Commitment Therapy in Substance Use Disorders: A Review of Literature. *Journal of*

Clinical Medicine Research, 12(10), 629–633.

<https://doi.org/10.14740/jocmr4311>

Osborne, T. L., Jensen, M. P., Ehde, D. M., Hanley, M. A., & Kraft, G. (2007).

Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 127(1-2), 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.07.017>

Parisi, A., Zgierska, A. E., Burzinski, C. A., Lennon, R. P., Jamison, R. N., Nakamura,

Y., Barrett, B., Edwards, R. R., & Garland, E. L. (2023). To be aware, or to accept, that is the question: differential roles of awareness of automaticity and pain acceptance in opioid misuse. *Drug and alcohol dependence*, 247, 109890. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109890>

Passik, S. D., & Kirsh, K. L. (2003). The need to identify predictors of aberrant drug-related behavior and addiction in patients being treated with opioids for pain.

Pain Medicine, 4(2), 186-189. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2003.03018.x>

Penney, L. S., Ritenbaugh, C., DeBar, L. L., Elder, C., & Deyo, R. A. (2016). Provider

and patient perspectives on opioids and alternative treatments for managing chronic pain: a qualitative study. *BMC Family Practice*, 17, 1-15.

<https://doi.org/10.1186/s12875-016-0566-0>

Pereira, C., Cunha, M., Cardoso, I. M. M., & Galhardo, A. (2023). Avaliação da (in)

flexibilidade psicológica na população portuguesa: Validação da versão breve do Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI-24). *Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social*, 9(1), 2. <https://doi.org/10.31211/rpics.2023.9.1.285>

Priddy, S. E., Hanley, A. W., Riquino, M. R., Platt, K. A., Baker, A. K., & 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.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.040>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M., Tutelman, P., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Rambla, C., Aragonès, E., Pallejà-Millán, M., Tomé-Pires, C., López-Cortacans, G., Sánchez-Rodríguez, E., & Miró, J. (2023). Short and long-term predictors of pain severity and interference in primary care patients with chronic musculoskeletal pain and depression. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06357-2>

Ramesh, D., & Evans, H. (2018). Chronic Pain, impulsivity, and risk for opioid misuse. *Topics in Pain Management*, 33(12), 1-9.

<https://doi.org/10.1097/01.TPM.0000541408.17994.3f>

Ramírez-Maestre, C., Barrado-Moreno, V., Esteve, R., Serrano-Íbañez, E. R., De la Vega, R., Ruiz-Párraga, G. T., Fernández-Baena, M., Jensen, M. P., & López-Martínez, A. E. (2024). Vulnerability Factors, Adjustment, and Opioid Misuse in Chronic Noncancer Pain Individuals. *The Journal of Pain*, 25(10), 104606.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2024.104606>

Ramírez-Maestre, C., Esteve, R., & López-Martínez, A. (2014). Fear-avoidance, pain acceptance and adjustment to chronic pain: a cross-sectional study on a sample

of 686 patients with chronic spinal pain. *Annals of Behavioral Medicine*, 48(3), 402-410. <https://doi.org/10.1007/s12160-014-9619-6>

Ren, Z., Zhao, C., Bian, C., Zhu, W., Jiang, G., & Zhu, Z. (2019). Mechanisms of the acceptance and commitment therapy: a meta-analytic structural equation model. *Acta Psychologica Sinica*, 51(6), 662-676. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2019.00662>

Rhodes, A., Marks, D., Block-Lerner, J. y Lomauro, T. (2020). Psychological flexibility, pain characteristics and risk of opioid misuse in noncancerous chronic pain patients. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 28(2), 405-417. <https://doi.org/10.1007/s10880-020-09729-1>

Rocheftort, C., Baldwin, A. S., & Chmielewski, M. (2018). Experiential Avoidance: An Examination of the Construct Validity of the AAQ-II and MEAQ. *Behavior Therapy*, 49(3), 435–449. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2017.08.008>

Rogers, A. H., Bakhshaie, J., Zvolensky, M. J., & Vowles, K. E. (2020). Pain anxiety as a mechanism linking pain severity and opioid misuse and disability among individuals with chronic pain. *Journal of Addiction Medicine*, 14(1), 26-31. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000538>

Rolffs, J. L., Rogge, R. D., & Wilson, K. G. (2016). Disentangling Components of Flexibility via the Hexaflex/Inflexahex Model: Development and Validation of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI). *Assessment*, 25(4), 458–482. <https://doi.org/10.1177/1073191116645905>

Rometsch, C., Martin, A., Junne, F., & Cosci, F. (2025). Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*, 166(4), 719-731. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003406>

- Rosen, K. D., Curtis, M. E., & Potter, J. S. (2020). Pain, psychological flexibility, and continued substance use in a predominantly hispanic adult sample receiving methadone treatment for opioid use disorder. *Drug and alcohol dependence, 206*, 107681. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107681>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2013). *Management of Chronic Pain*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Seidler, D., Stone, B., Clark, B. E., Koran, J., & Drake, C. E. (2020). Evaluating the factor structure of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory: An independent replication and extension. *Journal of Contextual Behavioral Science, 17*, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2020.04.007>
- Simkin, H., Freiberg-Hoffmann, A., Caselli, G., Prozzillo, P., Rogge, R. D., & Wilson, K. G. (2023). Adaptation and validation into Spanish of the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI): evidence of internal validity and factorial Invariance. *Ajayu Órgano de Difusión Científica del Departamento de Psicología UCBSA, 21*(2), 111-130. <https://doi.org/10.35319/ajayu.212188>
- Smit, T., Mayorga, N. A., Rogers, A. H., Nizio, P., & Zvolensky, M. J. (2023). Chronic pain acceptance: Relations to opioid misuse and pain management motives among individuals with chronic low back pain. *Addictive behaviors, 136*, 107495. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107495>
- Smit, T., Rogers, A. H., Garey, L., Allan, N. P., Viana, A. G., & Zvolensky, M. J. (2020). Anxiety sensitivity and pain intensity independently predict opioid misuse and dependence in chronic pain patients. *Psychiatry Research, 294*, 113523. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113523>
- Song, I. A., Choi, H. R., & Oh, T. K. (2022). Long-term opioid use and mortality in patients with chronic non-cancer pain: ten-year follow-up study in South Korea

from 2010 through 2019. *EClinicalMedicine*, 51, 101558.

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101558>

Stalter, N., Ma, S., Simon, G., & Pruinelli, L. (2023). Psychosocial problems and high amount of opioid administration are associated with opioid dependence and abuse after first exposure for chronic pain patients. *Addictive Behaviors*, 141, 107657. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2023.107657>

Sundström, F. T., Lavefjord, A., Buhrman, M., & McCracken, L. M. (2023). Assessing Psychological Flexibility and Inflexibility in Chronic Pain Using the Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI). *The Journal of Pain*, 24(5), 770–781. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.11.010>

Tabrizi, F. F., Larsson, A. B., Grönvall, H., Söderstrand, L., Hallén, E., Champoux-Larsson, M.-F., Lundgren, T., Sundström, F., Lavefjord, A., Buhrman, M., Sundin, Ö., McCracken, L., Åhs, F., & Jansson, B. (2022). Psychometric evaluation of the Swedish Multidimensional Psychological Flexibility Inventory (MPFI). *Cognitive Behaviour Therapy*, 1–22. <https://doi.org/10.1080/16506073.2022.2153077>

Tompkins, D. A., Hobelmann, J. G., & Compton, P. (2017). Providing chronic pain management in the “Fifth Vital Sign” Era: Historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug and alcohol dependence*, 173, S11-S21. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.002>

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberdino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand’homme, P., Nicholas, M., Pierrot, S., Scholz, J., Schug, S., ..., & Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003-1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>

- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberdino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Pierrot, S., Scholz, J., Schug, S., ..., & Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain, 160*(1), 19-27.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Tyndall, I., Waldeck, D., Pancani, L., Whelan, R., Roche, B., & Dawson, D. L. (2019). The Acceptance and Action Questionnaire-II (AAQ-II) as a measure of experiential avoidance: Concerns over discriminant validity. *Journal of Contextual Behavioral Science, 12*, 278–284.
<https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2018.09.005>
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32*(4), 777-810.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>
- Vest, N., Reynolds, C. J., & Tragesser, S. L. (2016). Impulsivity and risk for prescription opioid misuse in a chronic pain patient sample. *Addictive behaviors, 60*, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.04.015>
- Villarreal, Y. R., Stotts, A. L., Paniagua, S. M., Rosen, K., Eckmann, M., Suchting, R., & Potter, J. S. (2020). Mindfulness predicts current risk of opioid analgesic misuse in chronic low back pain patients receiving opioid therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science, 18*, 111-116.
<https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2020.08.011>

- Vogt, S., Pfau, G., Vielhaber, S., Haghikia, A., Hachenberg, T., & Brinkers, M. (2023). Long-term opioid therapy and mental health comorbidity in patients with chronic pain. *Pain medicine*, *24*(7), 837-845.
<https://psycnet.apa.org/doi/10.1093/pm/pnad004>
- Voon, P., Karamouzian, M., & Kerr, T. (2017). Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, *12*, 1-9.
<https://doi.org/10.1186/s13011-017-0120-7>
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abate, K. H., Abd-Allah, F., ... & Murray, C. J. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, *390*(10100), 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Vowles, K. E., McCracken, L. M., Sowden, G., & Ashworth, J. (2014). Psychological flexibility in coping with chronic pain: Further examination of the brief pain coping inventory-2. *The Clinical journal of pain*, *30*(4), 324-330.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31829ea187>
- Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & Van Der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, *156*(4), 569-576.
<https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>
- Vowles, K. E., Sowden, G., & Ashworth, J. (2014). A comprehensive examination of the model underlying acceptance and commitment therapy for chronic pain. *Behavior therapy*, *45*(3), 390-401. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.12.009>

- Weeks, S. N., Renshaw, T. L., Galliher, R. V., & Tehee, M. (2020). The moderating role of psychological inflexibility in the relationship between minority stress, substance misuse, and suicidality in LGB+ adolescents. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 18, 276–286. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2020.10.007>
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., McHugh, R. K., Haller, D., Jacobs, P., Gardin II, J., Fischer, D., & Rosen, K. D. (2014). Reasons for opioid use among patients with dependence on prescription opioids: the role of chronic pain. *Journal of substance abuse treatment*, 47(2), 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.03.004>
- Wertheimer, G., Mathieson, S., Maher, C. G., Lin, C. W. C., McLachlan, A. J., Buchbinder, R., ... & Underwood, M. (2021). The prevalence of opioid analgesic use in people with chronic noncancer pain: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pain Medicine*, 22(2), 506-517. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa322>
- Wicksell, R. K., Renöfält, J., Olsson, G. L., Bond, F.W. & Melin, L. (2008). Avoidance and cognitive fusion - central components in pain related disability? Development and preliminary validation of the Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS). *European Journal of Pain*, 12, 491-500. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.08.003>
- Wilson, K. G., & Luciano, M. C. (2014). *Terapia de aceptación y compromiso (ACT) Un tratamiento conductual orientado a los valores*. Pirámide.
- World Health Organization (2020). *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*. <https://icd.who.int/browse11>.

Zelaya, C. E., Dahlhamer, J. M., Lucas, J. W., & Connor, E. M. (2020). *Chronic pain and high-impact chronic pain among US adults, 2019*. Center for Disease Control and Prevention. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/97308>.

Zhang, R., & Volkow, N. D. (2019). Brain default-mode network dysfunction in addiction. *Neuroimage*, 200, 313-331.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.036>

Anexos

[Appendices]

