

ORIGINAL

Estudio de seguimiento de 35 años de pacientes admitidos a tratamiento con metadona entre 1982-1984 en Asturias, España

A 35-year follow-up study of patients admitted to methadone treatment between 1982-1984 in Asturias, Spain

LUIS JIMÉNEZ-TREVIÑO ^{*,**,***,****,*****}; CLARA MARTÍNEZ-CAO ^{*,***,*****}; FERNANDO SÁNCHEZ-LASHERAS ^{*****}; CELSO IGLESIAS ^{*,**,***,****,*****}; MARÍA JESÚS ANTUÑA ^{*****}; LEONOR RIERA ^{*****}; PILAR ALEJANDRA SÁIZ ^{*,**,***,****,*****}; JULIO BOBES ^{*,**,***,****,*****}.

* Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo, España.

*** Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España.

**** Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

***** Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), Oviedo, España.

***** Research Department, Tecniproject S.L., Oviedo, España.

Resumen

El objetivo fue evaluar el estado de una población dependiente a la heroína 35 años después de su primera inscripción en un tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM). Se utilizó un protocolo ad hoc para evaluar morbilidad, consumo y tratamiento de la adicción en la muestra de supervivientes. Se calculó la razón de mortalidad estandarizada (RME) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Un total de 214 pacientes ingresaron en TMM entre 1982 y 1984 en el Servicio de Salud Pública de Asturias. Se recibió información sobre 195 sujetos, de los cuales 146 habían fallecido. Los hombres representaron el 77,5% de la cohorte del estudio. Durante el período de seguimiento de 35 años, la RME fue de 11,75 (IC 95% = 9,95 - 13,77). En la muestra de supervivientes, el 5,7% todavía estaba inscrito en TMM; el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se diagnosticó en un 38,77% y la hepatitis B/C en un 73,46%; el consumo actual de heroína se informó en un 4,1%. No hubo diferencias de género en la mortalidad o la condición de VIH y hepatitis B/C. Ninguna de las mujeres consumía heroína en el seguimiento de 35 años en comparación con el 5,26% de los hombres. En conclusión, nuestro estudio confirma la alta tasa de mortalidad a largo plazo, incluso después de la inscripción en TMM.

Palabras clave: mortalidad, adicción a la heroína, tratamiento de mantenimiento con metadona, seguimiento

Abstract

The objective was to evaluate outcomes in a heroin-dependent population 35 years after first enrolment in methadone maintenance treatment (MMT). An ad hoc protocol was used to assess drug misuse, treatment, and drug-related morbidity in the survivor sample. The standardized mortality ratio (SMR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. A total of 214 heroin-dependent patients entered MMT between 1982 and 1984 in the Asturias Public Health Service. Information was received on 195 subjects, of whom 146 were deceased. Men accounted for 77.5% of the study cohort. Over the 35-year follow-up period, the SMR was 11.75 (95% CI = 9.95 - 13.77). In the survivor sample, 5.7% were still enrolled in MMT; human immunodeficiency virus (HIV) was diagnosed in 38.77% and hepatitis B/C in 73.46%. No sex differences were found for mortality or HIV and hepatitis B/C status. None of the female survivors were using heroin at the 35-year follow-up, compared with 5.26% of males. In conclusion, our study confirms the high long-term mortality rate of heroin addicts, even after enrollment in MMT.

Keywords: mortality, heroin addiction, methadone maintenance therapy, follow-up

■ Recibido: Febrero 2021; Aceptado: Junio 2021.

■ ISSN: 0214-4840 / E-ISSN: 2604-6334

■ Enviar correspondencia a:

Pilar Alejandra Sáiz. Dpto. de Psiquiatría - CIBERSAM. Facultad de Medicina, Univ. de Oviedo. Julián Clavería, s/n, Oviedo, 33006, España.
E-mail: frank@uniovi.es

La adicción a la heroína es una enfermedad crónica y recurrente que genera problemas médicos, sociales y económicos. Existen tres tipos de factores que contribuyen en el desarrollo de la dependencia a la heroína: los ambientales, los inducidos por sustancias y los genéticos (Hser, Hoffman, Grella y Anglin, 2001; Randesi et al., 2016). El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) estima una prevalencia de consumo de opiáceos en Europa del 0,4%, el equivalente a 1,3 millones de adultos. Sin embargo, estos datos reflejan que las tasas de prevalencia han disminuido en los últimos años (OEDT, 2019).

Uno de los principales tratamientos en muchos países para la dependencia a la heroína es el tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) (Hall, Lynskey y Degenhardt, 2002). Este tratamiento se inició como un proyecto de investigación en 1964 (Dole, Nyswander y Kreek, 1966; Dole, 2008) y después fue replicado en todo el mundo (Novick et al., 1993).

La efectividad de esta intervención en distintas poblaciones queda demostrada por la mayor retención de los pacientes en TMM, en comparación con otros tratamientos (Mattick, Breen, Kimber y Davoli, 2009; Maremmani et al., 2018; Sutlovic et al., 2018). Diversos factores están asociados a esta retención, como la dosis prescrita y la presencia de enfermedades infecciosas (Adelson et al., 2013). Los estudios también han mostrado otros efectos positivos del TMM tales como una reducción en el consumo de opiáceos, menor implicación en actividades ilegales, disminución del riesgo de contagio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como una mejora del funcionamiento general, de la salud física y mental (Holland et al., 2013; Kleber, 2008; Mattick et al., 2009; Soyka, Strehle, Rehm, Bühringer y Wittchen, 2017; Ward, Hall y Mattick, 1999; Wang et al., 2014). Además, la estabilización de los pacientes en TMM les proporciona una oportunidad para que puedan mantener un trabajo adecuado y mejorar sus relaciones familiares, sociales y su calidad de vida (Lin, Wu y Detels, 2011).

La mortalidad entre las personas con dependencia a los opiáceos varía entre países y poblaciones, pero la principal causa de muerte es la sobredosis (Degenhardt et al., 2011; Evans et al., 2015; Russolillo, Moniruzzaman y Somers, 2018; Sutlovic et al., 2018). Las comorbilidades médicas, tales como la infección por VIH, también están asociadas con una tasa de mortalidad más alta (Nosyk et al., 2015). El TMM es un claro protector frente a la mortalidad, incluso en estudios observacionales no aleatorizados (Clausen, Anchersen y Waal, 2008; Degenhardt et al., 2011; Esteban et al., 2003; Marotta y McCullagh, 2017; Nosyk et al., 2015; Sordo et al., 2017). En la última década, estudios de seguimiento muestran que pacientes en TMM tienen una tasa de mortalidad a un año entre el 1% y 1,63% (Cousins et al., 2016; Russolillo et al., 2018; Soyka et al., 2017), mien-

tras que la tasa anual de mortalidad en adultos jóvenes que abusan de opiáceos es de aproximadamente entre el 2% y 6% (Darke, Mills, Ross y Teesson, 2011; Degenhardt et al., 2011).

A pesar de esto, los periodos con un mayor riesgo de mortalidad son la fase de inducción del TMM y el período inmediato tras dejar el tratamiento (Cousins et al., 2016; Evans et al., 2015; Sordo et al., 2017). Además, las altas tasas de trastorno mental comórbido, el abuso de cocaína y benzodiazepinas, los trastornos del sueño y el comportamiento disruptivo son algunos de los problemas más persistentes en muchos programas de TMM (Dunn, Finan, Tompkins y Strain, 2018; Maremmani et al., 2018; Nordmann et al., 2016; Motta-Ochoa, Bertrand, Arruda, Jutras-Aswad y Roy, 2017; Potik, Abramssohn, Schreiber, Adelson y Peles, 2020).

Actualmente se sabe relativamente poco sobre los procesos de recuperación a largo plazo entre las personas con adicción que logran y mantienen la abstinencia, sus necesidades y el impacto y la idoneidad del TMM, dado que existen pocos estudios de seguimiento a largo plazo en este tipo de pacientes (Evans et al., 2015; Hser, Evans, Grella, Ling y Anglin, 2015; Jimenez et al., 2000; Jimenez et al., 2011). Esto puede estar asociado a la baja adherencia al tratamiento, dificultando la investigación longitudinal (Hser et al., 2015; Zhou y Zhuang, 2014). Por tanto, nuestro estudio tiene como objetivo evaluar a una población de pacientes con dependencia a la heroína 35 años después de su primera inscripción en un TMM. Más específicamente, evaluamos la mortalidad, el consumo actual de sustancias, el tratamiento, la morbilidad relacionada con el consumo, el nivel socioeconómico y el reconocimiento de discapacidad en los supervivientes.

Método

Diseño y muestra

Estudio observacional de seguimiento a 35 años en una muestra de 214 pacientes con dependencia a la heroína que ingresaron en TMM entre 1982 y 1984 en el Servicio de Salud Pública de Asturias. Fueron los primeros pacientes en Asturias a ingresar en TMM. Los criterios de inclusión en TMM fueron (1) pacientes gravemente enfermos con un mal pronóstico; (2) pacientes mayores de 18 años; y (3) pacientes con dos fracasos terapéuticos.

El programa de TMM en Asturias es universal, está integrado en la red de asistencia sanitaria pública y es fácilmente accesible a través de los servicios de atención primaria y de salud mental. Es un programa con una demanda media, sin lista de espera, límite temporal del tratamiento o límite de dosis de metadona. Los motivos de expulsión incluyen violencia verbal o física y tráfico o consumo de drogas en el centro.

La entrevista inicial tuvo lugar en el momento de ingreso al TMM. Los datos fueron recopilados a través de un protocolo ad hoc sobre la dependencia a las drogas, e incluyó datos sociodemográficos, clínicos, familiares, laborales y jurídicos. La muestra incluye todos los sujetos en tratamiento, incluso si lo abandonaron prematuramente.

Procedimiento de seguimiento

Los pacientes fueron contactados por teléfono a los 15 y 25 años de seguimiento. Los datos fueron recopilados a través de una entrevista telefónica y/o la revisión de sus historias clínicas. Los hallazgos principales de los seguimientos a 15 y 25 años se han informado en otras publicaciones (Jimenez et al., 2000; Jimenez et al., 2011).

Este estudio hace referencia al seguimiento a los 35 años. Se hicieron grandes esfuerzos por localizar a los pacientes antes de la evaluación. Se invitó a los pacientes a participar en el estudio a través de la entrevista telefónica con los miembros del equipo de investigación.

Las entrevistas fueron evaluadas por psicólogos especializados en investigación. Se obtuvieron datos adicionales a través de los historiales clínicos y del Sistema de Información de Población y Recursos Sanitarios Español (SIPRES) que recopila datos sociodemográficos (fecha de nacimiento, dirección personal, estado laboral y situación de convivencia). 19 sujetos (8,8%) no se pudieron localizar. Por tanto, se recogió información sobre 195 sujetos (91,1%), de los cuales 3 (1,5%) se negaron a participar en la entrevista y 146 (74,8%) habían fallecido. En total, se entrevistaron 46 (23,5%) sujetos.

Número de defunciones

Los datos sobre el número de fallecimientos se obtuvieron del registro de defunciones del Ministerio de Sanidad de España y a través de SIPRES. La información sobre la causa de muerte fue recopilada a través de entrevistas personales directas con familiares o mediante la revisión de historiales clínicos, lo que generó datos incompletos.

Mediciones

Se diseñó un protocolo ad hoc para recopilar datos sobre el uso de los recursos de tratamiento de las adicciones. El abuso de sustancias actual se evaluó mediante una entrevista personal. La información sobre la infección por VIH y HBV/HCV se obtuvo a través de una entrevista personal y la revisión de historiales clínicos.

Análisis estadístico

Nuestro objetivo era determinar si la muestra de pacientes con dependencia a la heroína tenía una tasa de supervivencia comparable a la población general emparejada en variables demográficas, según los resultados de 2018 aportados por el Instituto Nacional de Estadística de Es-

paña (Instituto Nacional de Estadística, 2018). Se calcularon la razón de mortalidad estandarizada (RME) y el intervalo de confianza (IC) de 95% utilizando el número esperado de fallecimientos en la muestra según las estadísticas demográficas para la población general. Se probó la hipótesis nula utilizando un test log-rank con una muestra. Además, se construyeron las curvas de Kaplan-Meier, que mostraron los resultados esperados y observados. Para evaluar la tasa anual de mortalidad para cada año de edad durante el seguimiento, utilizamos la propuesta de Finkelstein, Muzikansky y Schoenfeld (2003) en el que la fecha de nacimiento del paciente marcarse tanto el diagnóstico como el final del seguimiento. Todos los cálculos se hicieron con el programa estadístico R, versión 3.6.1 (R Core Team, 2019). Las comparaciones entre medias de ambos grupos se hicieron mediante prueba *t* para muestras independientes con una distribución normal. Se aplicaron pruebas no paramétricas, en caso de ser necesarias. Se utilizaron pruebas de chi cuadrado (χ^2) para comparar variables categóricas. Por último, se estimó un modelo de regresión logística (paso a paso hacia adelante) para determinar los factores independientes asociados con las muertes en los últimos 20 años. La significación estadística se fijó en $\alpha = 0,05$ (bilaterales).

Ética

El estudio se realizó de acuerdo con la legislación española. Fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España (no. de referencia 52/19) y realizado en cumplimiento de los principios éticos de la Declaración de Helsinki (Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, 1989).

Resultados

Inicio del estudio versus muestras de seguimiento

Las Tablas 1 y 2 y la Figura 1 muestran las características demográficas y clínicas de los supervivientes ($n = 49$), en comparación con los datos previos. Los hombres representaron el 76,2% ($n = 163$) del estudio de cohorte, con una edad media de 26,05 años ($SD = 8,57$) en la entrevista inicial. Las mujeres representaron el 23,8% ($n = 38$) del estudio de cohorte, con una edad media de 25,29 años ($SD = 4,31$). No hubo diferencias en la edad media entre hombres y mujeres (test de Kruskal-Wallis, $p = ,594$).

Los hombres representaron el 77,6% ($n = 38$) de la cohorte de supervivientes y el 88,4% ($n = 129$) de la cohorte de fallecidos. Las mujeres representaron el 22,4% ($n = 11$) de la cohorte de supervivientes y el 24,7% ($n = 36$) de la cohorte de fallecidos. No hubo diferencias en la distribución por sexo de las cohortes de supervivientes y de fallecidos ($\chi^2 = 0,0321$, $p = ,8578$).

Tabla 1
Características clínicas de los supervivientes durante el seguimiento

	Inicio del estudio (N = 214)		15 años (N = 120)		25 años (N = 90)		35 años (N = 49)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Sexo	78,1%	21,9%	77,5%	22,5%	77,8%	22,2%	77,60%	22,40%
Edad (SD)	26,05 (8,57)	25,29 (4,30)	40,16 (7,58)	38,81 (3,27)	50,13 (7,19)	49,05 (3,67)	61,61 (9,22)	59,27 (3,85)
Infección por VIH	Datos no disponibles	Datos no disponibles	45,6%	47,1%	37,1%	35,0%	42,1%	27,3%
HBV/HCV	Datos no disponibles	Datos no disponibles	68,2%	70,0%	65,7%	60,0%	76,3%	63,6%
Consumo actual de heroína	100%	100%	51,1%*	20,0%*	32,5%*	0%*	5,26%	0%
Actualmente en TMM	100%	100%	72,5%	84,6%	50,0%	37,5%	5,7%	0%

*Diferencia de hombres vs. mujeres $p < ,05$

Nota. TMM = tratamiento de mantenimiento con metadona; prueba exacta de Fisher: heroína: $p = 1$, TMM: $p = 1$; chi cuadrado: HBV/HCV: $\chi^2 = 1,977$, $p = ,372$; VIH: $\chi^2 = ,808$, $p = ,668$.

Tabla 2
Características sociodemográficas de los supervivientes durante el seguimiento

Sexo	15 años (N = 120)			35 años (N = 49)		
	Hombres (n = 93)	Mujeres (n = 27)	Total (N = 120)	Hombres (n = 38)	Mujeres (n = 11)	Total (N = 49)
Nivel de estudios [n (%)]						
Primarios	17 (56,7)	3 (30,0)	20 (50,0)	9 (52,9)	1 (25,0)	10 (47,6)
Secundarios	11 (36,7)	6 (60,0)	17 (47,2)	6 (35,3)	3 (75,0)	9 (42,9)
Universitarios	2 (6,7)	1 (10,0)	3 (7,5)	2 (11,8)	-	2 (9,5)
Situación laboral [n (%)]						
Empleado/a	17 (50,0)	4 (40,0)	21 (47,7)	11 (34,4)	3 (30,0)	14 (33,3)
Desempleado/a	7 (20,6)	3 (11,1)	10 (22,7)	3 (9,4)	1 (10,0)	4 (9,5)
Jubilado/a	10 (29,4)	2 (7,4)	12 (27,3)	18 (56,2)	6 (10,0)	24 (57,1)
Estudiante	-	1 (3,7)	1 (2,3)	-	-	-
Certificado de discapacidad [n (%)]						
Sí	14 (16,1)	3 (11,1)	17 (14,9)	12 (33,3)	2 (18,2)	24 (29,8)
No	12 (13,8)	5 (18,5)	17 (14,9)	5 (13,9)	2 (18,2)	7 (14,9)
Desconocido	61 (70,1)	19 (70,4)	80 (70,2)	19 (52,8)	7 (63,6)	26 (55,3)
Estado civil [n (%)]						
Casado/a	22 (61,1)	7 (58,3)	29 (61,7)	4 (36,4)	1 (33,3)	5 (35,7)
Nunca casado/o	9 (25,0)	-	9 (19,1)	3 (27,3)	-	3 (21,4)
Separado/a-Divorciado/a	3 (8,4)	3 (27,3)	6 (12,8)	3 (27,3)	1 (33,3)	4 (28,6)
Viudo/a	2 (5,6)	1 (9,1)	3 (6,4)	1 (9,1)	1 (33,3)	2 (14,3)

Condición de VIH/hepatitis B

El 38,77% (n = 19) de los supervivientes tenía un diagnóstico de VIH en el seguimiento a los 35 años, mientras que el porcentaje fue de 36,66% (n = 33) en el seguimiento a los 25 años y de 28,33% (n = 34) en el seguimiento a los 15 años.

Hubo un diagnóstico de hepatitis B o C en el 73,46% (n = 36) en el seguimiento a los 35 años, mientras que estuvo presente en el 64,44% (n = 58) en el seguimiento a los 25 años y en el 49,16% (n = 59) en el seguimiento a los 15 años. No hubo diferencias por sexo en la condición de VIH ($\chi^2 = 0,808$, $p = ,668$) ni de hepatitis B/C ($\chi^2 = 1,977$, $p = ,372$) en el seguimiento a los 35 años.

Consumo de heroína actual y pasado

La totalidad de la muestra consumía heroína al inicio del estudio. En el seguimiento a los 25 años, la edad media

del primer consumo de heroína era de 18,39 años (SD = 2,995). Las mujeres iniciaron su consumo de heroína unos 1,77 años más tarde que los hombres (prueba $t = -2,008$, $p = ,049$). No hubo diferencia en la edad media del primer consumo de heroína entre las muestras de supervivientes y de fallecidos (prueba $t = -1,185$, $p = ,241$). Para este estudio, por tanto, no estimamos las diferencias; la edad media del primer consumo de heroína fue igual que la del seguimiento a los 25 años.

En el seguimiento a los 35 años, el 4,1% de los supervivientes informó consumir heroína en la actualidad, mientras que el 22,6% había usado heroína en el seguimiento a los 25 años y el 39,7% en el seguimiento a los 15 años. Ninguna de las mujeres supervivientes consumía heroína en el seguimiento a los 35 años o a los 25 años, en comparación con el 5,3% de los hombres supervivientes.

Figura 1
Seguimiento a 35 años

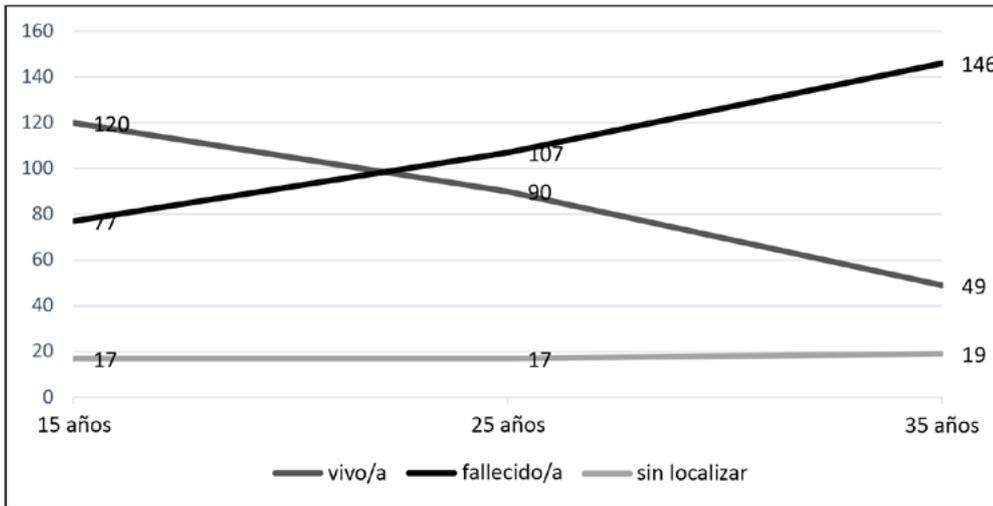
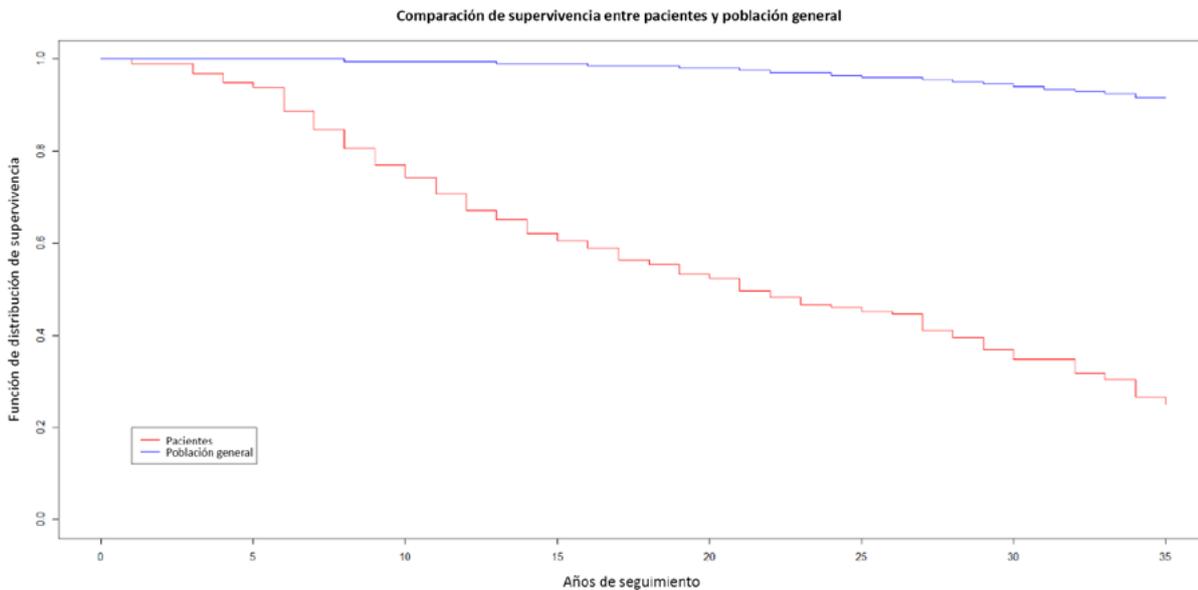


Figura 2
Curva de Kaplan-Meier estimada para la muestra de pacientes con dependencia a la heroína comparada con la curva que sería la esperada si la muestra hubiese sido elegida aleatoriamente de la población española total



Muertes observadas (n)	Muertes esperadas (n)	Razón de mortalidad estandarizada	RME Lsup IC 95%	RME Linf IC 95%	Valor p de test log-rank
146	12,43	11,75	9,95	13,77	$2 \cdot 10^{-16}$

TMM actual

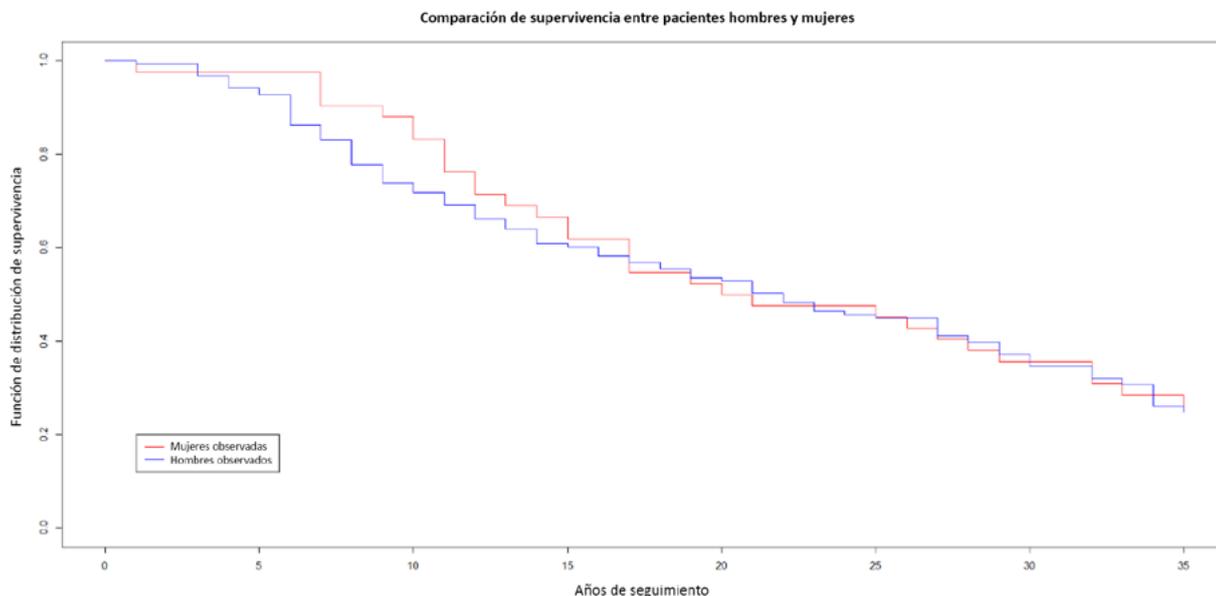
Toda la muestra empezó el TMM al inicio del estudio. En el seguimiento a los 15 años, el 60,4% de los supervivientes continuaba en TMM, mientras que el 39,6% seguía en TMM en el seguimiento a los 25 años, y el 5,7% en el seguimiento a los 35 años. No hubo diferencias por sexo en el ingreso actual en TMM en la muestra de supervivientes (prueba exacta de Fisher, $p = 1$), pero es notable que solo dos de los supervivientes participan en TMM en la actualidad.

Mortalidad

Un total de 146 personas (115 hombres, 31 mujeres) había fallecido a fecha de 31 de diciembre de 2019. Los primeros cálculos de la RME se hicieron con este tamaño muestral. La edad media de los pacientes fallecidos fue de 42,68 años ($SD = 12,52$); la persona más joven falleció con 22 años y la más mayor con 93 años. No hubo diferencias por sexo en la edad media de fallecimiento (prueba $t = 0,530$, $p = ,601$).

Figura 3

Curva de Kaplan-Meier estimada para la muestra de pacientes con dependencia a la heroína comparada con la curva que sería la esperada si la muestra hubiese sido elegida aleatoriamente de la población española total



	Muertes observadas (n)	Muertes esperadas (n)	Razón de mortalidad estandarizada	RME Lsup IC 95%	RME Linf IC 95%	Valor p de test log-rank
Mujeres	31	1,83	16,94	11,71	23,75	0,070
Hombres	115	13,2	8,71	7,22	10,42	

Tabla 3

Causas de muerte por sexo desde la situación a los 15 años de seguimiento

	Hombres (n = 61)	Mujeres (n = 16)	Total (N = 77)
Edad (SD)	34,58 (8,43)	35,25 (4,69)	34,72 (7,77)
Causas de muerte [n (%)]			
VIH/sida	18 (29,5)	4 (25,0)	22 (28,6)
HCV/HBV/Cirrosis	-	-	-
Sobredosis	6 (9,8)	-	6 (7,8)
Enfermedades*	1 (1,6)	-	1 (1,3)
Suicidio	-	-	-
Accidente	-	1 (6,3)	1 (1,3)
Homicidio	1 (1,6)	-	1 (1,3)
Desconocido	35 (57,4)	11 (68,8)	46 (59,7)

Nota. *Enfermedades: cáncer, accidente cerebrovascular o enfermedad respiratoria.

La tasa de mortalidad esperada para la población general en el período de seguimiento fue 12,43, en comparación con 146 muertes observadas en la población con dependencia a la heroína. Durante el período de seguimiento de 35 años, la RME del grupo de fallecidos (n = 146) fue de 11,75 (IC 95% = 9,95 – 13,77) (Fig. 2).

La repetición de los análisis por sexo dio los siguientes resultados: 115 muertes en la población masculina con dependencia a la heroína, en comparación con la tasa de

mortalidad esperada de 13,20 para la población general. Durante el período de seguimiento de 35 años, la RME en el grupo de fallecidos (n = 115) fue de 8,71 (IC 95% = 7,22 – 10,44).

Hubo 31 fallecimientos en la población femenina con dependencia a la heroína, en comparación con la tasa de mortalidad esperada de 1,83 para la población general. Durante el período de seguimiento de 35 años, la RME en el grupo de fallecidas (n = 31) fue de 16,94 (IC 95% =

11,71 – 23,75). No hubo diferencias por sexo en las curvas de Kaplan-Meier ($p = ,070$) (Fig. 3).

Se recogió información sobre la causa de fallecimiento para 55 (37,7%) de los participantes a través de historiales clínicos y entrevistas directas con familiares. Las Tablas 3 y 4 muestran las causas de muerte por sexo. En el seguimiento a los 15 años, la principal causa de muerte fue el VIH (28,6%). Sin embargo, durante los últimos 20 años, las principales causas de muerte fueron diferentes enfermedades, como cáncer, accidentes cerebrovasculares o enfermedades respiratorias (17,4%). Sin embargo, no se aplicaron pruebas estadísticas por la falta de datos y el exceso de causas desconocidas.

Los factores de riesgo asociados con el fallecimiento en los últimos 20 años

Se crearon modelos de regresión logística para identificar los factores asociados con el fallecimiento en los últimos 20 años (ver Tabla 5 y Tabla 6). La identificación de estos factores fue difícil por la falta de información; por tanto, utilizamos solo datos clínicos, como infección por VIH y HBV/HCV. Nuestros resultados muestran que existe una asociación entre la infección por VIH y un mayor riesgo de fallecimiento en los últimos 20 años [RM = 2,972 (IC 95% = 1,138-7,765)]. Sin embargo, la infección por HBV/HCV no fue significativa en la predicción de estos fallecimientos.

Tabla 4
Causas de muerte por sexo en los últimos 20 años

	Hombres (n = 54)	Mujeres (n = 15)	Total (N = 69)
Edad (SD)	50,84 (10,58)	49,53 (6,85)	50,55 (9,8)
Causas de muerte [n (%)]			
VIH/sida	3 (5,6)	1 (6,7)	4 (5,8)
HCV/HBV/cirrosis	3 (5,6)	-	3 (4,3)
Sobredosis	3 (5,6)	-	3 (4,3)
Enfermedades*	8 (14,8)	4 (26,7)	12 (17,4)
Suicidio	1 (1,9)	-	1 (1,4)
Accidente	-	-	-
Homicidio	1 (1,9)	-	1 (1,4)
Desconocido	35 (64,8)	10 (66,7)	45 (65,2)

Nota. *Enfermedades: cáncer, accidente cerebrovascular o enfermedad respiratoria.

Tabla 5
Fallecidos en los últimos 20 años y supervivientes

	Fallecidos (N = 69)	Supervivientes (N = 49)	Prueba estadística, p
Sexo, hombre [n (%)]	54 (78,26)	38 (77,60)	,008 ^a , ,927
HBV/HCV [n (%)]	35 (79,5)	36 (83,7)	8,771 ^a , ,012
Infección por VIH [n (%)]	30 (71,4)	19 (46,3)	12,700 ^a , ,002

Nota. ^aTest de chi cuadrado.

Tabla 6
Variables asociadas con morir en los últimos 20 años

	β	SE	Wald	gl	p	RM	IC 95%
Fallecido, Sí							
Intersección	-,134	,544	,060	1	,806	,875	
Infección por VIH	1,089	,490	4,491	1	,026	2,972	1,138-7,765
HBV/HCV	-,687	,604	1,297	1	,255	,503	,154-1,642
R2 Cox y Snell	,069						
R2 Nagelkerke	,091						
Predicciones correctas	61,3%						

Tabla 7
Mortalidad en la población con dependencia a la heroína en estudios de seguimiento

Estudio (año)	País	Seguimiento (años)	Fallecidos (%)	Tamaño muestral y derivación
Hser et al. (2001)	EE. UU.	33	48,9	581 hombres blancos admitidos al programa «California Civil Addict Program»
Nehkant et al. (2005)	Reino Unido	33	22	86 personas con dependencia a la heroína partícipes en una intervención terapéutica
Jiménez-Treviño et al. (este estudio)	España	35	68,2	214 personas con dependencia a la heroína ingresados en TMM por primera vez
Stenbacka et al. (2010)	Suecia	37	50,4	1705 usuarios de sustancias identificados a través de historiales clínicos
Fridell et al. (2019)	Suecia	42	42,3	1405 pacientes admitidos a la unidad de desintoxicación de los narcóticos

Nota. TMM = tratamiento de mantenimiento con metadona.

Discusión

Presentamos la tercera fase del seguimiento durante 35 años sobre una muestra de 214 pacientes con dependencia a la heroína que ingresaron a TMM entre 1982 y 1984 en el Servicio de Salud Pública de Asturias. Estudios previos publicados por nuestro grupo muestran datos de seguimiento a 15 y 25 años desde el ingreso a TMM (Jimenez et al., 2000; Jimenez et al., 2011).

Hasta donde sabemos, solo hay 5 estudios publicados -incluyendo el nuestro- de pacientes con dependencia a la heroína con un seguimiento de más de 30 años, todos en países occidentales (ver Tabla 7).

En esta tercera fase, se pudo localizar al 91,1% de la muestra original. Esta tasa de abandono de menos del 10% es similar a otros estudios de seguimiento a largo plazo (Fridell et al., 2019; Hser et al., 2001; Nehkant, Rathod, Adenbrooke y Rosenbach, 2005) y constituye una mejora, en comparación con las tasas de abandono a los 15 (63,6%) y 25 años (25,7%). El aumento de nuestra tasa de localización se debe principalmente a la transición progresiva en España a historiales clínicos de salud y de fallecidos en formato electrónico. La historia clínica electrónica (HCE) ha surgido en gran medida como un medio para mejorar la calidad de la atención sanitaria y para capturar datos de facturación, pero también puede utilizarse para facilitar la recopilación de datos o para implementar estudios observacionales basados por completo en las HCE (Cowie et al., 2017).

Nuestro estudio confirma la alta mortalidad a largo plazo de personas con adicción a la heroína, incluso después de haber recibido TMM. Nuestra tasa de defunción del 68,2% después de 35 años es la más alta entre los estudios de seguimiento a largo plazo; aun así, es coincidente con varios estudios en pacientes que no han recibido un TMM y que tienen una tasa anual de mortalidad de aproximadamente el 2% (Haastrup y Jepsen, 1988; Oppenheimer, Tobutt, Taylor y Andrew, 1994; Ravndal y Vaglum, 1998; Segest, Mygind y Bay, 1990), lo que sugiere un fracaso de la prevención de la muerte a largo plazo en los programas de

TMM. Cabe señalar que es difícil comparar este tipo de estudios: hay diferencias entre programas de TMM (acceso, duración, criterios de inclusión, etc.) entre países y dentro de un mismo país, debido a sus distintos grupos de estudio, métodos y cálculos, además de diferentes tamaños muestrales, países de origen y duración del seguimiento.

Utilizamos la RME como una forma más precisa de comparar las cifras de fallecidos. Tras un período de seguimiento de 35 años, la RME de 11,75 (8,71 hombres vs. 16,94 mujeres) en nuestra cohorte fue superior a la RME de 6,68 hombres vs. 4,98 mujeres hallada por Fridell et al. (2019) y la RME de 3,3 hombres vs. 3,5 mujeres hallada por Stenbacka, Leifman y Romelsjö (2010); sin embargo, hay una disminución significativa en comparación con la RME de 22,51 hallada a los 25 años de seguimiento (Jimenez et al., 2011).

Esta reducción de la RME se puede deber a la baja tasa de consumo de opiáceos en nuestra muestra durante los últimos 10 años (solo el 5% de los hombres y ninguna de las mujeres informó consumir heroína en la actualidad a los 35 años de seguimiento), así como la disponibilidad universal de un tratamiento efectivo para HCV en España (Berenquer, 2018). De hecho, a pesar de una prevalencia de infección por HBV/HCV en nuestra muestra de casi el 70%, no es una de las variables asociadas a un fallecimiento en los últimos 20 años. La cirrosis hepática se mantuvo entre las primeras 5 causas de muerte en el seguimiento de 37 años realizado por Stenbacka et al. (2010). Nehkant et al. (2005) también informaron que en su estudio la enfermedad hepática aparecía con frecuencia en los certificados de defunción, señalando la necesidad de hacer un cribado regular de la función hepática con fines de detección temprana y tratamiento. Desafortunadamente, nuestra falta de datos sobre las causas de muerte en nuestra muestra nos impiden confirmarlo. En base a estudios con población española, la eliminación de la infección por HCV hubiese disminuido un 20% las muertes relacionadas con esta infección (Buti et al., 2017). Estudios sobre la población con infección por

VIH ya han señalado el impacto de HCV sobre la mortalidad: tener una coinfección de HCV y sida resultó en una RME de 20,8 (16,5-26,1) en sujetos con infección por VIH en un seguimiento entre 1997-2008 en las cohortes de la Red de investigación de VIH/sida en España (Hernando et al., 2012).

Mientras que numerosos estudios han demostrado la efectividad del TMM para reducir la morbilidad, el riesgo de infección por VIH y la mortalidad (Kleber, 2008), nuestras tasas de HBV/HCV y VIH de 70% y 45%, respectivamente, además de nuestra tasa de mortalidad de 68,2% en pacientes en TMM, parecen reflejar una baja efectividad. Desafortunadamente, carecemos para fines comparativos de una muestra de control de personas con adicción a la heroína que no participan en TMM, pero nuestras tasas de VIH y HBV/HCV son más altas que las publicadas anteriormente en estudios de seguimiento a largo plazo: 30,7% de tasa de infección por VIH en la muestra a 10 años de Bauer et al. (2008) o 41,7% y 48% de tasa de infección por HBV/HCV en los estudios de Hser et al. (2001) y Fridell et al. (2019). Es importante señalar que la mayoría de los casos de HCB/HCV y VIH fueron diagnosticados en los primeros 15 años de seguimiento. Solo el 18% de los casos de infección por HBV/HCV y el 29% de infección por VIH fueron diagnosticados en los últimos 20 años de seguimiento.

Por otro lado, la tasa de consumo actual de heroína en nuestra muestra de supervivientes (5,26% hombres/0% mujeres) es más baja que las tasas informadas en estudios de seguimiento a largo plazo de personas con adicción a heroína, tales como los de Hser et al. (2001) (20,7% tras 33 años), Nehkant et al. (2005) (20% tras 33 años) y Nyhlén, Fridell, Bäckström, Hesse y Krantz (2011) (27% tras 37 años). Es alentador que los estudios de tendencias encuentren que la proporción de pacientes todavía adictos está disminuyendo, a pesar de las opiniones pesimistas expresadas hace dos décadas por Hser et al. (2001). Sin embargo, no hay forma de conocer si la proporción de muertes relacionadas con el consumo de sustancias refleja un sesgo de selección. Los supervivientes en nuestro seguimiento a 35 años pueden representar a los pacientes de la muestra inicial con la dependencia menos grave y, por tanto, con más probabilidades de dejar de consumir heroína.

Estos resultados pueden explicar nuestra mayor tasa de mortalidad y menor consumo actual de heroína, ya que estudios de seguimiento previos en poblaciones españolas, suizas y escandinavas han demostrado que las muertes relacionadas con el VIH son las más prevalentes en las cohortes de pacientes con TMM (Davstad, Stenbacka, Leifman, y Romelsjö, 2009; Rehm et al., 2005; Sánchez-Carbonell y Seus, 2000; Stenbacka et al., 2010). Incluso después de la implementación de los tratamientos antirretrovirales, la infección por VIH todavía se asocia con una mayor mortalidad entre consumidores de heroína, dado que la dependencia a la heroína también afecta la efectividad del tratamiento del VIH,

al impactar tanto el acceso como la adherencia a la terapia antirretroviral. La exposición a sustancias adictivas también puede generar efectos inmunosupresores directos, con independencia de su impacto sobre el acceso y la adherencia al tratamiento (Sammet, Walley y Bridden, 2007).

Además, el aumento de las tasas de infección por Hepatitis B y VIH también está asociado a la severidad de la adicción y la duración del consumo de drogas por vía intravenosa (Levine et al., 1995; Sammet, Walley y Bridden, 2007); esto podría ser la causa de la baja tasa de consumo actual de heroína en nuestra muestra, dado que la mayoría de las personas con una adicción severa habría fallecido debido al riesgo más alto de muerte, no solo por sobredosis sino también por la mayor prevalencia de estas afecciones médicas.

Como breve conclusión de estos resultados, podemos decir con seguridad que, después de 35 años en TMM para la dependencia a la heroína, o uno deja el consumo o se muere.

Las limitaciones de este estudio ya fueron abordadas en la discusión. Las principales limitaciones del estudio incluyen la falta de información sobre las causas de muerte, además de la ausencia de una muestra de control que no participa en TMM. Otras limitaciones incluyen la ausencia de datos sobre la condición de VIH y HBV al inicio del período de seguimiento y la falta de estandarización del protocolo ad hoc utilizado.

Financiación

Este estudio recibió financiación parcial por el Gobierno del Principado de Asturias PCTI-2018-2022 IDI/2018/235, CIBERSAM y Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).

Los financiadores no influyeron en el diseño, la recolección y el análisis de datos, la decisión de publicar el manuscrito ni en la redacción del manuscrito. Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés respecto de este artículo.

Reconocimientos

Los autores desean agradecer a Sharon Grevet por su ayuda en inglés, a María del Rosario Sevillano Álvarez por su asistencia con la búsqueda de datos demográficos y a la Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias (FINBA) por su apoyo económico. CMC agradece al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España por la ayuda FPU (FPU19/01231).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés. Las fuentes de financiación no han tenido participación alguna en este estudio.

Referencias

- Adelson, M., Wilson, H. W., Celeste, V. Y. M., Linzy, S., Kreek, M. J. y Peles, E. (2013). Methadone maintenance treatment experience in Macao—prospective follow-up for initial 4.5 years. *Journal of Psychoactive Drugs*, *45*, 313-321. doi:10.1080/02791072.2013.825032.
- Bauer, S. M., Loipl, R., Jagsch, R., Gruber, D., Riser, D., Thau, K.,... Fischer, G. (2008). Mortality in opioid-maintained patients after release from an addiction clinic. *European Addiction Research*, *14*, 82-91. doi:10.1159/000113722.
- Berenguer, J. (2018). Elimination of Hepatitis C Virus in Spain: A pending challenge. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *36*, 323-324. doi:10.1016/j.eimc.2018.03.001.
- Buti, M., Calleja, J. L., García-Samaniego, J., Serra, M. Á., Crespo, J., Romero, M.,... Razavi, H. (2017). Elimination of hepatitis C in Spain: Adaptation of a mathematical model based on the public health strategic plan for addressing hepatitis C in the National Health System. *Medicina Clínica*, *148*, 277-282. doi:10.1016/j.medcli.2016.12.018.
- Clausen, T., Anchersen, K. y Waal, H. (2008). Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence*, *94*, 151-157. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.11.003.
- Cousins, G., Boland, F., Courtney, B., Barry, J., Lyons, S. y Fahey, T. (2016). Risk of mortality on and off methadone substitution treatment in primary care: A national cohort study. *Addiction*, *111*, 73-82. doi:10.1111/add.13087.
- Cowie, M. R., Blomster, J. I., Curtis, L. H., Duclaux, S., Ford, I., Fritz, F.,... Zaleski, A. (2017). Electronic health records to facilitate clinical research. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, *106*, 1-9. doi:10.1007/s00392-016-1025-6.
- Darke, S., Mills, K. L., Ross, J. y Teesson, M. (2011). Rates and correlates of mortality amongst heroin users: Findings from the Australian treatment outcome study (ATOS), 2001-2009. *Drug and Alcohol Dependence*, *115*, 190-195. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.10.021.
- Davstad, I., Stenbacka, M., Leifman, A. y Romelsjö, A. (2009). An 18-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time. *Journal of Addictive Diseases*, *28*, 39-52. doi:10.1080/10550880802544997.
- Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M. y McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, *106*, 32-51. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x.
- Dole, V.P. (2008). Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *Journal of the American Medical Association*, *260*, 3025-3029.
- Dole, V.P., Nyswander, M.E. y Kreek, M.J. (1966). Narcotic blockade. *Archives of Internal Medicine*, *118*, 304-309.
- Dunn, K.E., Finan, P.H., Tompkins, D. A. y Strain, E.C. (2018). Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addictive Behaviors*, *76*, 8-14. doi:10.1016/j.addbeh.2017.07.016.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019). *EMCDDA—Information on drugs and drug addiction in Europe*. <http://www.emcdda.europa.eu/>.
- Esteban, J., Gimeno, C., Barril, J., Aragonés, A., Climent, J. M. y de la Cruz Pellín, M. (2003). Survival study of opioid addicts in relation to its adherence to methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, *70*, 193-200. doi:10.1016/s0376-8716(03)00002-4.
- Evans, E., Li, L., Min, J., Huang, D., Urada, D., Liu, L.,... Nosyk, B. (2015). Mortality among individuals accessing pharmacological treatment for opioid dependence in California, 2006-10. *Addiction*, *110*, 996-1005. doi:10.1111/add.12863.
- Finkelstein, D. M., Muzikansky, A. y Schoenfeld, D. A. (2003). Comparing survival of a sample to that of a standard population. *Journal of the National Cancer Institute*, *95*, 1434-1439. doi:10.1093/jnci/djg052.
- Fridell, M., Bäckström, M., Hesse, M., Krantz, P., Perrin, S. y Nyhlén, A. (2019). Prediction of psychiatric comorbidity on premature death in a cohort of patients with substance use disorders: A 42-year follow-up. *BMC Psychiatry*, *19*, 150. doi:10.1186/s12888-019-2098-3.
- Haastrup, S. y Jepsen, P.W. (1988). Eleven-year follow-up of 300 young opioid addicts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *77*, 22-26. doi:10.1111/j.1600-0447.1988.tb05071.x.
- Hall, W., Lynskey, M. y Degenhardt, L. (2002). Trends in opiate-related deaths in the United Kingdom and Australia, 1985-1995. *Drug and Alcohol Dependence*, *57*, 247-254. doi:10.1016/s0376-8716(99)00057-5.
- Hernando, V., Perez-Cachafeiro, S., Lewden, C., Gonzalez, J., Segura, F., Oteo, J. A.,... CoRIS. (2012). All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection. *Journal of Hepatology*, *57*, 743-751. doi:10.1016/j.jhep.2012.06.010.
- Holland, R., Maskrey, V., Swift, L., Notley, C., Robinson, A., Nagar, J.,... Kouimtsidis. (2013). Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the super C randomized controlled trial. *Addiction*, *109*, 596-607. doi:10.1111/add.12439.
- Hser, Y. I., Evans, E., Grella, C., Ling, W. y Anglin, D. (2015). Long-term course of opioid addiction. *Harvard Review of Psychiatry*, *23*, 76-89. doi:10.1097/HRP.0000000000000052.

- Hser, Y.I., Hoffman, V., Grella, C.E. y Anglin, M.D. (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry*, 58, 503–508. doi:10.1001/archpsyc.58.5.503.
- Instituto Nacional de Estadística. (2018). *Defunciones según causa de muerte. Año 2018*. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
- Jimenez, L., Saiz, P. A., Gutierrez, E., Bascaran, M. T., Carreño, E. y González-Quiros, M. (2000). Valoración transversal tras quince años en una muestra de adictos a opiáceos en Asturias. *Adicciones*, 12, 507–513.
- Jimenez-Treviño, L., Saiz, P. A., García-Portilla, M. P., Díaz-Mesa, E. M., Sánchez-Lasheras, F., Burón, P.,... Bobes, J. (2011). A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: Mortality and gender differences. *Addictive Behaviors*, 36, 1184–1190. doi:10.1016/j.addbeh.2011.07.019.
- Kleber, H. D. (2008). Methadone maintenance 4 decades later: Thousands of lives saved but still controversial. *Journal of the American Medical Association*, 300, 2303–2305. doi:10.1001/jama.2008.648.
- Levine, O.S., Vlahov, O., Koehler, J., Cohn, S., Spronk, A.M. y Nelson, K.E. (1995). Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users. Association with drug injection patterns. *American Journal of Epidemiology*, 142, 331–341. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117639.
- Lin, C., Wu, Z. y Detels, R. (2011). Opiate users' perceived barriers against attending methadone maintenance therapy: A qualitative study in china. *Substance Use and Misuse*, 46, 1190–1198. doi:10.3109/10826084.2011.561905.
- Maremmani, A. G., Pallucchini, A., Rovai, L., Bacciardi, S., Spera, V., Maiello, M.,... Maremmani, I. (2018). The long-term outcome of patients with heroin use disorder/dual disorder (chronic psychosis) after admission to enhanced methadone maintenance. *Annals of General Psychiatry*, 17, 14. doi:10.1186/s12991-018-0185-3.
- Marotta, P. L. y McCullagh, C. A. (2017). A cross-national analysis of the association between years of implementation of opioid substitution treatments and drug-related deaths in Europe from 1995 to 2013. *European Journal of Epidemiology*, 33, 679–688. doi:10.1007/s10654-017-0342-z.
- Mattick, R.P., Breen, C., Kimber, J. y Davoli, M. (2009). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 1–32. doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2.
- Motta-Ochoa, R., Bertrand, K., Arruda, N., Jutras-Aswad, D. y Roy, E. (2017). “I love having benzos after my coke shot”: The use of psychotropic medication among cocaine users in downtown Montreal. *International Journal of Drug Policy*, 49, 15–23. doi:10.1016/j.drugpo.2017.07.012.
- Nehkant, H., Rathod, W., Addenbrooke, M. y Rosenbach, A.F. (2005). Heroin dependence in an English town: 33-year follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 188, 421–425. doi:10.1192/bjp.187.5.421.
- Nordmann, S., Lions, C., Vilotitch, A., Michel, L., Mora, M., Spire, B.,... ANRS Methaville study group. (2016). A prospective, longitudinal study of sleep disturbance and comorbidity in opiate dependence (the ANRS Methaville study). *Psychopharmacology*, 233, 1203–1213. doi:10.1007/s00213-016-4202-4.
- Nosyk, B., Min, J. E., Evans, E., Li, L., Liu, L., Lima, V. D.,... Montaner, J.S.G. (2015). The effects of opioid substitution treatment and highly active antiretroviral therapy on the cause-specific risk of mortality among HIV-positive people who inject drugs. *Clinical Infectious Diseases*, 61, 1157–1165. doi:10.1093/cid/civ476.
- Novick, D. M., Richman, B. L., Friedman, J. M., Friedman, J. E., Fried, C., Wilson, J. P.,... Kreek, M.J. (1993). The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11–18 years. *Drug and Alcohol Dependence*, 33, 235–245. doi:10.1016/0376-8716(93)90110-c.
- Nyhlén, A., Fridell, M., Bäckström, M., Hesse, M. y Krantz, P. (2011). Substance abuse and psychiatric co-morbidity as predictors of premature mortality in Swedish drug abusers: A prospective longitudinal study 1970–2006. *BMC Psychiatry*, 11, 122. doi:10.1186/1471-244X-11-122.
- Oppenheimer, E., Tobutt, C., Taylor, C. y Andrew, T. (1994). Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: A 22-year follow-up study. *Addiction*, 89, 1299–1308. doi:10.1111/j.1360-0443.1994.tb03309.x.
- Potik, D., Abramsohn, Y., Schreiber, S., Adelson, M. y Peles, E. (2020). Drug abuse and behavioral transgressions during methadone maintenance treatment (MMT) are related to high psychopathy levels. *Substance Use & Misuse*, 55, 460–468. doi:10.1080/10826084.2019.1685546.
- R Core Team (2019). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Randesi, M., Van den Brink, W., Levrán, O., Blanken, P., Butelman, E. R., Yufarov, V.,... Kreek, M.J. (2016). Variants of opioid system genes are associated with non-dependent opioid use and heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 168, 164–169. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.08.634.
- Ravndal, E. y Vaglum, P. (1998). Psychopathology, treatment completion and 5 years outcome. A prospective study of drug abusers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15, 135–142.
- Rehm, J., Frick, U., Hartwig, C., Gutzwiller, F., Gschwend, P. y Uchtenhagen, A. (2005). Mortality in heroin-as-

- sisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug and Alcohol Dependence*, 79, 137-143. doi:10.1016/j.drugalc-dep.2005.01.005.
- Russillo, A., Moniruzzaman, A. y Somers, J. M. (2018). Methadone maintenance treatment and mortality in people with criminal convictions: A population-based retrospective cohort study from Canada. *PLoS Medicine*, 15. doi:10.1371/journal.pmed.1002625.
- Sammet, J.H., Walley, A.Y. y Bridden, C. (2007). Illicit drugs, alcohol, and addiction in human immunodeficiency virus. *Panminerva Medica*, 49, 67-77.
- Sánchez-Carbonell, X. y Seus, L. (2000). Ten-year survival analysis of a cohort of heroin addicts in Catalonia: The EMETYST project. *Addiction*, 95, 941-948. doi:10.1046/j.1360-0443.2000.95694110.x.
- Segest, E., Mygind, O. y Bay, H. (1990). The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment: An 8-year follow-up. *International Journal of the Addictions*, 25, 53-63.
- Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L.,... Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *British Medical Journal*, 357, 1550. doi:10.1136/bmj.j1550.
- Soyka, M., Strehle, J., Rehm, J., Bühringer, G. y Wittchen, H. U. (2017). Six-year outcome of opioid maintenance treatment in heroin-dependent patients: Results from a naturalistic study in a nationally representative sample. *European Addiction Research*, 23, 97-105. doi:10.1159/000468518.
- Stenbacka, M., Leifman, A. y Romelsjö, A. (2010). Mortality and cause of death among 1705 illicit drug users: A 37 year follow up. *Drug and Alcohol Review*, 29, 21-27. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00075.x.
- Sutlovic, D., Kljucic, Z., Sliskovic, L., Susnjak, H., Viskovic, I. y Definis-Gojanovic, M. (2018). Methadone maintenance treatment: A 15-year retrospective study in Split-Dalmatia County, Croatia. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40, 486-494. doi:10.1097/FTD.0000000000000519.
- Wang, K., Fu, H., Longfield, K., Modi, S., Mundy, G. y Firestone, R. (2014). Do community-based strategies reduce HIV risk among people who inject drugs in China? A quasi-experimental study in Yunnan and Guangxi provinces. *Harm Reduction Journal*, 6, 11-15. doi:10.1186/1477-7517-11-15.
- Ward, J., Hall, W. y Mattick, R.P. (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*, 353, 221-226. doi:10.1016/S0140-6736(98)05356-2.
- Zhou, K. y Zhuang, G. (2014). Retention in methadone maintenance treatment in mainland China, 2004-2012: A literature review. *Addictive Behaviors*, 39, 22-29. doi:10.1016/j.addbeh.2013.09.001.