

ORIGINAL

## Mortalidad entre los pacientes adictos a opiáceos al cabo de 30 años de seguimiento

### *Mortality in patients addicted to opioids across 30-year follow-up*

ANDRÉS FONTENLA\*, ANTONIO VAAMONDE\*\*, GERARDO FLÓREZ\*\*\*.

\* Unidad Asistencial Drogodependencias de Cangas, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España.

\*\* Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Vigo, España.

\*\*\* Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, España.

### Resumen

El mantenimiento de la mortalidad prematura entre los consumidores de opiáceos es una cuestión de salud pública altamente significativa. El objetivo principal es estudiar las causas y edad de mortalidad registradas en la población de adictos a opiáceos ( $n = 1.998$ ) atendida en la Unidad Asistencial de Drogodependencias de Cangas (Pontevedra) a lo largo de más de 30 años. Las causas de mortalidad se clasifican en 4 grupos: sobredosis, enfermedades, suicidio y trauma. La edad media de mortalidad de los pacientes se compara con la de la población general que reside en la misma área sanitaria. A lo largo del estudio la mortalidad prematura de estos pacientes se mantiene elevada, aunque con tendencia a disminuir con el paso del tiempo: hasta 1998, 31,8 años de edad media de fallecimiento frente a 47,7 años desde 1998. La edad media de fallecimiento siempre es inferior a la de la población general. La enfermedad es la causa de mortalidad más prevalente (84% de los fallecidos) con gran diferencia frente a los otros 3 grupos. Pese a la reducción de las infecciones asociadas al consumo por vía parenteral, persisten factores asociados a un estilo de vida poco saludable, que, unidos al envejecimiento de esta población, explican en buena medida que la edad media de fallecimiento de estos pacientes no se equipare a la de la población general, lo que parece obligar a revisar los objetivos de la intervención sanitaria y social.

**Palabras clave:** adicción a opiáceos, mortalidad prematura, edad, enfermedad, sobredosis

### Abstract

The maintenance of premature mortality among opioid users is a highly significant public health issue. The main objective is to study the causes and age of mortality recorded in the population of opiate addicts ( $n = 1,998$ ) treated at the Cangas Drug Addiction Assistance Unit (Pontevedra) over more than 30 years. The causes of mortality are classified into 4 groups: overdose, disease, suicide and trauma. The average age of mortality of the patients is compared with that of the general population residing in the same health area. Throughout the study, the premature mortality of these patients remained high, although with a tendency to decrease over time: up to 1998, the mean age of death was 31.8 years compared to 47.7 years since 1998. The mean age of death was always lower than that of the general population. Disease is the most prevalent cause of mortality (84% of the deceased) with a great difference compared to the other 3 groups. Despite the reduction in infections associated with parenteral use, there are still factors associated with an unhealthy lifestyle that, together with the aging of this population, explain to a large extent why the average age of death of these patients is not equal to that of the general population, which seems to force us to review the objectives of health and social intervention.

**Keywords:** opioid addiction, premature mortality, age, disease, overdose

**D**e acuerdo a los datos facilitados por la Delegación del Gobierno de España para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD) al Observatorio Europeo de la Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), “La tasa de mortalidad estandarizada por edad entre usuarios de cocaína y heroína, o solo cocaína, es mayor que la de la población general”, así como que “la tasa de mortalidad inducida por drogas ilegales entre adultos (15 a 64 años) fue de 12,7 muertos por millón en 2015, cifra inferior a las estimaciones medias en Europa que se situaba en torno a 21,8 muertes por millón.”(EMCDDA, 2020).

En 2018 se estimaba en Europa que un consumidor de heroína tenía entre 5-10 veces más posibilidades de fallecer que las personas de su misma edad y sexo no consumidoras (EMCDDA, 2020). La edad media de muerte era los 42 años, en un 78% de las muertes la heroína estaba presente, y se registraron 8.300 muertes por sobredosis, sobre todo por derivados mórficos. El 76% de los fallecidos eran varones (EMCDDA, 2020).

De esta forma pueden considerarse 4 grupos de causas de muerte en estos pacientes: 1.Sobredosis / 2.Enfermedades / 3.Suicidio / 4.Trauma (EMCDDA, 2020; Larney et al., 2020). La sobredosis ha sido considerada la causa más directa, y también la más frecuente, de muerte en estos pacientes (Degenhardt et al., 2011; Onyeka et al., 2014; Onyeka et al., 2015). Causas más indirectas, relacionadas con la intoxicación y el deterioro social y psicológico derivados del consumo crónico, como el suicidio y los traumatismos producen entre un 20-40% de las muertes. Finalmente, menos del 10% de la muestra son producidas por enfermedades infecciosas como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Las medidas de reducción de daños, un menor uso de la vía intravenosa, y los tratamientos para el VIH y, más recientemente, para el Virus de la Hepatitis C (VHC) han reducido la mortalidad producida por estas enfermedades infecciosas (Giraudon, Vicente, Matias, Mounteney y Griffiths, 2012). Sin embargo, no todos los estudios coinciden con estas tasas de prevalencia, y alguno de ellos señala a las enfermedades en conjunto, no solo las de naturaleza infecciosa, como la causa de muerte más frecuente en estos pacientes (Bahji, Cheng, Gray y Stuart, 2020; Cruys, Buster, Vicente, Deerenberg y Van Laar, 2008).

Analizado en conjunto, hay que concluir que es difícil conocer los datos exactos de mortalidad de estos pacientes, ya que las distintas formas de recoger las causas de muerte en los distintos países y estudios, unido a los distintos diseños utilizados en los estudios son factores de confusión difícilmente superable si no se homogeniza la investigación y recogida de los datos (Bahji, Cheng, Gray y Stuart, 2019; Bahji et al., 2020; Cruys et al., 2008; Degenhardt et al., 2011; Degenhardt, Hall y Warner-Smith, 2006; Dennis, 2021; Giraudon et al., 2012; Horon, Singal, Fowler y Sharfstein, 2018; Larney et al., 2020; Mathers y Degenhardt,

2014; Mathers et al., 2013; Molist et al., 2018; Onyeka et al., 2014; Onyeka et al., 2015; Slavova et al., 2019).

Con respecto a las sobredosis, principal causa de muerte directamente relacionada con el consumo en estos pacientes, es bien conocido que la heroína es la sustancia que más se relaciona con la misma (Horon, Singal, Fowler y Sharfstein, 2018; Martins, Sampson, Cerdá y Galea, 2015; Onyeka et al., 2015). Pero dado que en estos pacientes el policonsumo es habitual, otras sustancias como el alcohol, la cocaína, el cannabis y las benzodiacepinas también están involucradas en las sobredosis. Sirva como ejemplo el estudio COPSAD (Pereiro, Pino, Flórez, Arrojo y Becoña, 2013), realizado en el mismo escenario asistencial que el presente estudio. En este estudio realizado en la red de tratamiento de adicciones de Galicia en 2010 el 63,9% de los 2.300 participantes eran policonsumidores. En los pacientes cuya principal sustancia de abuso era la heroína, esta cifra se incrementaba al 79,1% (Pereiro et al., 2013). Esta situación de policonsumo también incrementa el riesgo en los intentos suicidas y en los traumatismos derivados de momentos de intoxicación (Park et al., 2020).

Los traumatismos no solo están relacionados con la intoxicación, la violencia propia de las situaciones de exclusión social en la que se encuentran estos pacientes también contribuye a este tipo de mortalidad (EMCDDA, 2020; Larney et al., 2020).

Con respecto al suicidio, el uso de sustancias multiplica por 15 el riesgo de este tipo de muerte con respecto a la población general. La comorbilidad con la depresión incrementa notablemente el riesgo suicida en la población adicta (Bahji et al., 2020; Carrasco-Barrios et al., 2020; Larney et al., 2020).

Otras causas de muerte que también conviene tener en cuenta, sobre todo a medida que estos pacientes envejecen, son las enfermedades cardiovasculares, pulmonares y el cáncer. Aunque estas enfermedades son también frecuentes en la población general a medida que envejece, los pacientes adictos cuidan menos de su salud y consumen más tabaco, lo que les hace más propensos a padecerlas y a fallecer prematuramente como consecuencia de las mismas (Giraudon et al., 2012; Molist et al., 2018; Morris y Garver-Apgar, 2020; Pajusco et al., 2012).

Por lo tanto, es de especial interés investigar la evolución de las cifras de mortalidad a largo plazo en pacientes consumidores de opiáceos para poder diseñar mejores estrategias de intervención y prevención que mejoren la esperanza de supervivencia de estos pacientes (Colom et al., 2021; Hickman et al., 2018; Ma et al., 2019).

Los objetivos del presente estudio son:

1. Calcular las tasas de mortalidad de la población de usuarios consumidores de opiáceos atendidos en una Unidad Asistencial de Drogodependencias (UAD), desde 1986 hasta 2020.
2. Comparar las cifras de mortalidad de esta UAD con las tasas de mortalidad de la población general del área geográfica (provincia de Pontevedra).

3. Valorar las causas atribuidas de mortalidad, distribuidas en 4 grupos de causas, de acuerdo a los protocolos de la EMCDDA (EMCDDA, 2020).

4. Relacionar mortalidad en estos pacientes con las infecciones por VIH/VHC.

La hipótesis de trabajo es la siguiente: Los pacientes consumidores de opiáceos presentarán una tasa de mortalidad superior y prematura, en comparación con la de la población general. Las causas de muerte en estos pacientes permanecerán estables a lo largo del tiempo con la excepción de las enfermedades; en esta última causa, la aparición de tratamientos para el VIH y el VHC reducirá las tasas de mortalidad y retrasará la edad de fallecimiento.

## Material y métodos

### Participantes

Pacientes consumidores de opiáceos, confirmado el consumo a través de urinoanálisis, atendidos en la Unidad Asistencial de Drogodependencias de Cangas (Pontevedra), desde el inicio de su actividad en 1986 hasta el año 2020.

La población total atendida en este período de tiempo ha sido de 1.988 pacientes (1.611 hombres, 377 mujeres).

### Procedimiento

Estudio longitudinal de todos los pacientes consumidores de opiáceos que iniciaron tratamiento en la Unidad Asistencial de Drogodependencias de Cangas en el periodo de estudio.

### Valoración

Se utilizaron los registros de las historias clínicas personales del propio registro físico de la Unidad Asistencial, como también el soporte de las historias clínicas electrónicas del Servicio Galego de Saúde (IANUS). Uno de los autores (A.F.) ha revisado y cotejado las variables valoradas en ambos registros en calidad de profesional médico del centro para recoger todas las variables incluidas en el estudio. Este procedimiento se realizó con una periodicidad anual.

Se recogieron las siguientes variables en todos los participantes en el estudio:

- *Sociodemográficas*: 1. sexo; 2. fecha de nacimiento y edad.
- *Clínicas*: 1. Consumo de opiáceos; 2. Serología VIH; 3. Serología VHC.

Además, en todos los fallecidos registrados (149) se determinó la causa de muerte y la fecha de la misma, agrupándolas del siguiente modo: 1. Sobredosis, 2. Enfermedades 3. Suicidio o 4. Trauma.

### Análisis Estadístico

Mediante el programa R se analizó y verificó el análisis de supervivencia de la población estudiada con las pruebas de significación estadística siguientes:

- El método clásico de Kaplan-Meier para construir las tablas de supervivencia y su expresión gráfica, las curvas de supervivencia.
- La prueba no paramétrica de Wilcoxon: permite establecer si una variable cuantitativa -como la edad de fallecimiento- depende o no de forma significativa de un factor cualitativo con 2 niveles.
- Regresión de Cox (como modelo de riesgos proporcionales): permite establecer la significación estadística del efecto de un factor sobre la curva de supervivencia, y calcular además una medida del efecto en términos de riesgo relativo.
- El test de Harrington-Fleming tiene la misma finalidad que el anterior de decidir si el efecto es significativo o no, y es un test de carácter general, sin requisitos adicionales.

Las tasas de fallecimiento en cada período se comparan entre sí a lo largo del tiempo. Se añade como método de comparación adicional la tasa calculada en una muestra, con la misma *n* que la muestra de pacientes, aleatoria de fallecidos en la población general de la provincia de Pontevedra en el año 2020, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística (INE) ([www.ine.es](http://www.ine.es)), considerando la tasa de mortalidad en la población general como el “*gold standard*”.

El criterio de significación estadística en todas las pruebas fue  $p < 0,05$ , establecido como el valor máximo aceptable para la probabilidad de cometer un error tipo I.

## Resultados

La población total atendida durante el período de estudio ha sido de 1.988 pacientes (1.611 hombres, 377 mujeres, en una ratio hombre/mujer del 4/1, que se mantiene estable a lo largo de los años), datos que reflejan una proporción de cifras de pacientes atendidos similares a las cifras registradas en los informes europeos (EMCDDA, 2020).

A efectos de comparación, en el año 2020, fueron atendidos 374 pacientes (321 hombres y 73 mujeres; figurando 227 en programas de mantenimiento con metadona y 10 en tratamiento con buprenorfina/naloxona), reconociéndose el policonsumo de sustancias (alcohol, cocaína, cannabis y tabaco) como una práctica habitual (Pereiro et al., 2013).

Del total de pacientes fallecidos (149) registrados en el archivo de historias clínicas, el número de hombres fallecidos (127) es más elevado que el de mujeres (Morris y Garver-Apgar, 2020), en una proporción levemente mayor que la de los pacientes atendidos (85% hombres fallecidos, 15% mujeres fallecidas), de acuerdo a la mayor proporción de aquellos atendidos en este centro (81% hombres, 19% mujeres) durante el período de tiempo estudiado, sin diferencias significativas observables en la edad media entre ambos sexos.

125 pacientes fallecieron por enfermedad (83,89%), 6 por sobredosis (4,02%), 5 por suicidio (3,35%), 8 por accidente (5,36%) y 4 por causas no identificadas (2,68%), estos últimos no fueron incluidos en el análisis.

De los pacientes fallecidos, 57 (38,25%) eran VIH positivos y 103 (69,12%) eran VHC positivos.

## 1. Análisis de supervivencia en función de las causas de mortalidad

Dado que la mayor parte de los pacientes fallecieron por enfermedad, el análisis de supervivencia en función de las causas de mortalidad se realizará siguiendo dos estrategias distintas. Primero, se compararán los datos de muerte por enfermedad versus los otros tres grupos juntos. A continuación, se estudiarán los 4 por separado.

### *Enfermedad versus los demás*

Las curvas de supervivencia (Figura 1) siguiendo el método clásico de Kaplan-Meier se superponen, indicando que las otras causas (sobredosis, accidente, suicidio) no presentan una edad de fallecimiento significativamente menor o distinta de la que corresponde al grupo mayoritario de fallecidos por enfermedad. Hay que recordar que la edad mediana de fallecimiento es prácticamente la misma (enfermedad a los 41 años, otras causas a los 40 años).

El test de Wilcoxon indica (valor  $P = 0,5783$ ) que la edad de fallecimiento no está relacionada con la causa (enfermedad u otras causas).

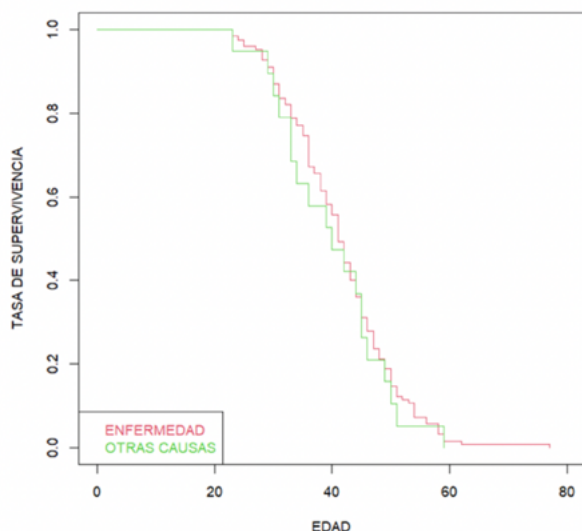
El valor de la regresión de Cox ( $z = 0,5$ ,  $P = 0,612$ ) indica también que la edad de fallecimiento no es diferente para las distintas causas de fallecimiento (enfermedad u otras causas como suicidio, accidente o sobredosis).

### *Las cuatro causas de mortalidad por separado*

De nuevo, las curvas de supervivencia (Figura 2) siguiendo el método clásico de Kaplan-Meier se superponen, indicando la ausencia de diferencias significativas.

**Figura 1**

*Análisis de supervivencia en función de las causas de mortalidad. Resultados agrupando las causas de mortalidad minoritarias (Otras Causas) versus Enfermedad*



La edad mediana estimada de fallecimiento es ligeramente más alta (44,5 años) en el grupo de accidente, y más baja en el de suicidio (36 años, prácticamente indistinguible del grupo sobredosis, 37 años).

El valor de la regresión de Cox al comparar las cuatro causas de fallecimiento no es estadísticamente significativo ( $P = 0,338$ ) debido, probablemente, al tamaño muy pequeño de tres de los cuatro grupos.

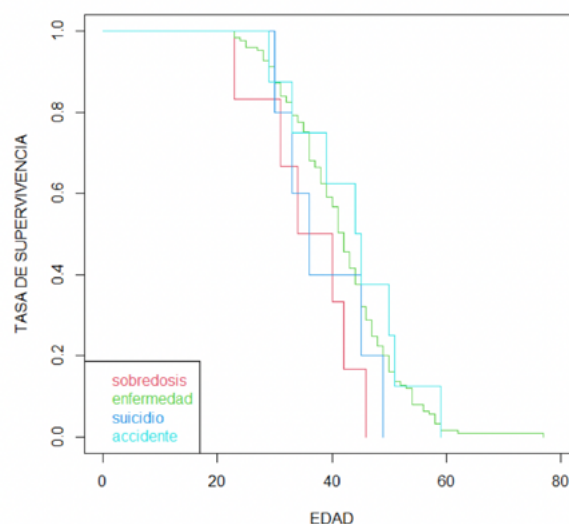
Las diferencias no aparecen como significativas, aunque todos los grupos tienen coeficientes negativos, mejor tasa de supervivencia, comparados con el grupo 1 (sobredosis) utilizado como referencia. Las medianas de edad de supervivencia son similares, y las curvas se entrecruzan (sobredosis (37 años) y suicidio (36 años) ligeramente por debajo de accidente (44 años), y ligeramente por encima de la media marcada por el grupo mayoritario: enfermedad (42 años)).

## 2. Análisis de supervivencia por períodos de tiempo, considerando como grupo de referencia la población general de la provincia de Pontevedra

En la muestra se dividen los datos, según la fecha de fallecimiento, en cuatro períodos: (1) hasta el año 2000; (2) 2001-2010; (3) 2011-2017; (4) 2018-2020, este último período se creó para estudiar la tendencia más reciente, considerando que el tamaño de muestra era suficiente en ese último período para encontrar efectos significativos. Los datos de estos cuatro períodos se comparan con un quinto grupo, con datos aleatorios del censo de la provincia de Pontevedra en el año 2020, que permiten comparar a los grupos de tratamiento de la Unidad Asistencial con la población normal de referencia.

**Figura 2**

*Análisis de supervivencia en función de las causas de mortalidad. Resultados analizando por separado cada causa de mortalidad*



**Tabla 1**

*Modelo de regresión de Cox aplicado a la supervivencia temporal en la Unidad Asistencial de Drogodependencias de Cangas*

Comparación de periodos	Coefficiente de regresión	Riesgo Relativo	se	z	P
Periodo 1 versus 5	6,54	696,06	0,48	13,52	< 0,000001
Periodo 2 versus 5	4,81	122,76	0,44	10,72	< 0,000001
Periodo 3 versus 5	4,50	90,18	0,47	9,48	< 0,000001
Periodo 4 versus 5	3,31	27,62	0,42	7,77	< 0,000001

*Nota.* Likelihood ratio test= 357 en 4 grados de libertad,  $p = <2e-16$ ; Wald test = 197,4 en 4 grados de libertad,  $p = <2e-16$ ; Score (logrank) test = 412,3 en 4 grados de libertad,  $p = <2e-16$ .

En la regresión de Cox se utiliza como nivel de referencia este último grupo, los demás periodos se comparan con él. Como se puede observar en la Tabla 1, todos los coeficientes de regresión son positivos, indicando que la probabilidad de fallecimiento es más alta en cada uno de los grupos comparado con el de referencia. Tiene más interés la interpretación del exponencial del coeficiente, en la segunda columna de la tabla, que es el riesgo relativo (RR): en el período hasta el 2000 el riesgo de fallecimiento de los adictos, para cualquier edad, multiplica por 696 el de la población general; en el período más reciente 2018-2020 ese riesgo se multiplica por 27,6. Se observa una rápida evolución favorable del riesgo relativo con el paso del tiempo, aunque sigue siendo muy elevado en las fechas más recientes.

En la última columna de la tabla se indican los valores P de los contrastes de significación. Todos ellos tienen un valor prácticamente cero, lo que significa que los efectos descritos son estadísticamente significativos, y también lo es

el modelo en su conjunto como indican los tres contrastes de carácter general al pie de la tabla.

En la Figura 3 se muestran los efectos descritos, representando las curvas de supervivencia para los cinco grupos. La curva correspondiente a la población general está claramente por encima (tasa de supervivencia más alta), y los otros grupos muestran supervivencias claramente más bajas cuanto más antiguo es el período.

Las edades medianas de supervivencia en cada período (1 = 31,5, 2 = 41, 3 = 45, 4 = 51, y grupo control 5 = 86) aumentan de forma sostenida para los pacientes a medida que avanza el período de seguimiento.

La edad media del fallecimiento se ve claramente influenciada por el período de seguimiento analizado. Hasta 1998 es de 31,8 (mediana 31) a partir de 1998 es de 47,47 (mediana 47). Aplicando la prueba estadística no paramétrica de Wilcoxon se obtiene una  $p$  próxima a 0 ( $W = 298,5$ ;  $2,831e-11$ ), indicando una alta significancia estadística.

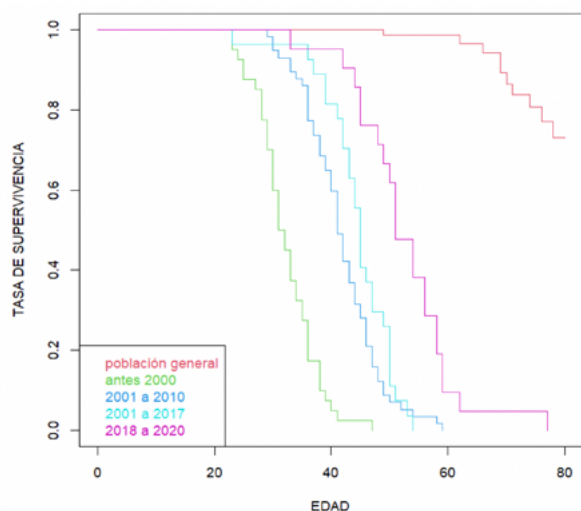
Al realizar un gráfico de dispersión se aprecia que la evolución es continua a lo largo del tiempo; la edad media, representada por la recta de ajuste, crece de forma sostenida, a ritmo constante, pasando de 25 años antes de 1990 a más del doble, 52 años, después de 2015.

Un modelo de regresión entre la edad de fallecimiento y el año permite profundizar en el análisis. El coeficiente de regresión entre la edad y el año es claramente significativo ( $t = 13,28$ ; valor  $P = 2e-16$ ), y su valor estimado de 0,77 se puede interpretar como el incremento en la edad de fallecimiento, 0,77 años, por cada año transcurrido a lo largo del período estudiado.

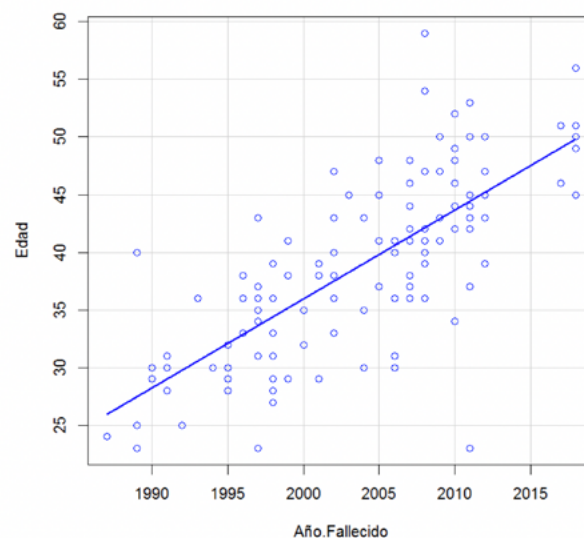
El modelo lineal es adecuado (el gráfico muestra una relación claramente lineal), y el coeficiente de determinación

**Figura 3**

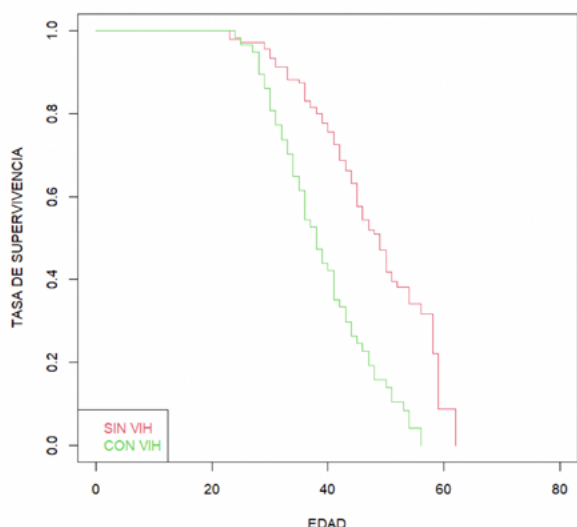
*Curvas de supervivencia temporales. Comparación de los 4 periodos de seguimiento versus población general*

**Figura 4**

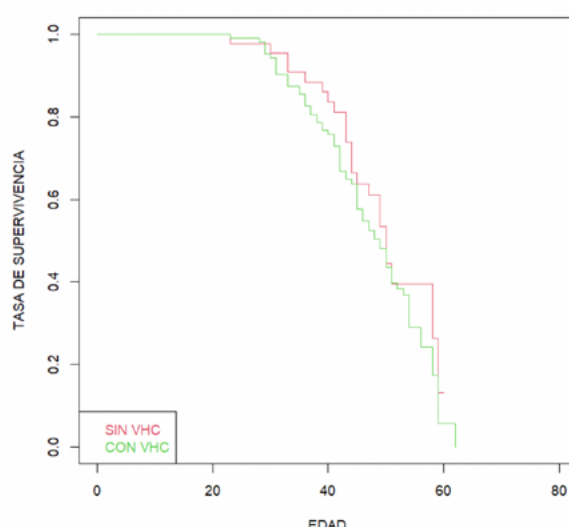
*Gráfico de dispersión de la mortalidad de la muestra en función de la evolución temporal*



**Figura 5**  
Curvas de supervivencia en función de la infección por VIH



**Figura 6**  
Curvas de supervivencia en función de la infección por VHC



R cuadrado = 0,54 indica que los avances representados por el paso del tiempo permiten explicar el 54,4% de la variabilidad de la edad de fallecimiento. El modelo es también significativo ( $F = 145,4$ , valor  $P = 2,2e-16$ ).

El sexo no influye significativamente (valor  $P = 0,39$  en el coeficiente de regresión de la variable sexo) en esa relación encontrada entre la edad de fallecimiento y el período considerado. No es significativamente distinta la edad de fallecimiento de hombres y mujeres.

Al observar en cada período los fallecimientos en función de cada causa se obtienen los siguientes resultados: (1) 2 para sobredosis (33,33%), 38 para enfermedad (30,4%), 0 para suicidio (0%) y 1 para trauma (12,5%); (2) 3 para sobredosis (50%), 48 para enfermedad (38,4%), 2 para suicidio (40%) y 2 para trauma (25%); (3) 1 para sobredosis (16,66%), 20 para enfermedad (16%), 3 para suicidio (60%) y 3 para trauma (25%); (4) 0 para sobredosis (0%), 19 para enfermedad (15,2%), 0 para suicidio (0%) y 2 para trauma (25%). No es posible, por su baja prevalencia, determinar si esta evolución es estadísticamente significativa para sobredosis (aunque se observa una clara tendencia a la disminución a partir de 2010), o para suicidio y trauma (para estas causas no se observa una tendencia clara), pero sí para enfermedad, donde a partir de 2010 se observa una disminución claramente significativa ( $p \leq 0,001$ ) con respecto al período anterior. Sin embargo, no hay diferencias significativas para la prevalencia de enfermedad entre los períodos 3 y 4.

### 3. Mortalidad en relación con las infecciones por VIH / VHC

Con respecto al VIH, el modelo de regresión de Cox, con la supervivencia en función del VIH, tiene un valor  $P < 0,001$ , indicando un efecto claramente significativo. La razón de riesgo (*hazard ratio*) es 2,78, indicando que el riesgo de fallecimiento dentro de este colectivo se multiplica por 2,78 entre

los que tienen VIH en relación con los que no lo tienen. La Figura 5 muestra una curva sistemáticamente por debajo, para cualquier edad, para los pacientes con VIH.

Sin embargo, los resultados cambian al realizar el mismo análisis considerando tres períodos de tiempo diferentes: hasta el año 2000, de 2000 a 2010, y de 2011 a 2020. Al realizar esta división temporal, la presencia del VIH deja de ser significativa ( $p = 0,82$  para el primer período,  $p = 0,99$  para el segundo, y  $p = 0,37$  para el tercer período). Ocurre que la proporción de VIH se reduce de forma importante a lo largo del tiempo, con lo cual los pacientes con VIH de esta muestra se concentran, de forma mayoritaria, en los períodos iniciales del estudio. En estos períodos iniciales la esperanza de vida del conjunto de pacientes a seguimiento era la más baja, como ya se ha indicado en los análisis previos (Figura 3), con todas las causas de mortalidad ejerciendo su máxima influencia.

Con respecto al VHC, el modelo de regresión de Cox, con la supervivencia en función del VHC, tiene un valor  $P = 0,357$ , indicando un efecto no significativo. La mortalidad no parece depender de VHC, tal y como se observa en la Figura 6.

## Discusión

Los datos presentados en la sección de resultados permiten establecer con rapidez la siguiente conclusión: Los pacientes adictos que participaron en este estudio tienen una edad de supervivencia menor que la de la población general de la zona, aunque esta edad ha ido elevándose en el tiempo, desde 1986 hasta 2020.

La muerte prematura de los pacientes participantes en este estudio resulta un hallazgo habitual en este tipo de población, algo contrastado en diferentes estudios de pacientes adictos a sustancias, en particular a la heroína (Bahji



et al., 2020; Cruts et al., 2008; Degenhardt et al., 2011; EMCDDA, 2020; Giraudon et al., 2012; Jiménez-Treviño et al., 2023; Jimenez-Treviño et al., 2011; Mathers et al., 2013). Esta prematuridad en la mortalidad se mantiene aun a pesar del aumento de la edad de fallecimiento a lo largo de estos últimos años.

Los resultados del estudio muestran una realidad asistencial mixta. Por un lado, la edad de supervivencia ha ido aumentando, algo en parte ya esperable al ir aumentando la edad de los pacientes a seguimiento que se incorporaron al inicio del estudio. Este hecho estadísticamente significativo indica el efecto positivo que han tenido los programas de mantenimiento con metadona/buprenorfina, la disminución del uso de la vía parenteral, y la universalización del tratamiento de las infecciones concomitantes por VIH y VHC (Bahji et al., 2019; Kimber, Larney, Hickman, Randall y Degenhardt, 2015; Krawczyk et al., 2020; Lozano, Domeque, Perálvarez, Torrellas y Gonzalo, 2019; Mathers y Degenhardt, 2014; Sordo et al., 2017). Sin embargo, la edad de supervivencia de estos pacientes no ha alcanzado la de la población general, pese a todos los avances indicados previamente, y esto, sin duda, indica que hay factores nocivos asociados a la adicción a sustancias que todavía no han podido ser neutralizados totalmente en estos pacientes (Bahji et al., 2020).

Otro resultado evidente del presente estudio es que la atribución de la mortalidad de la muestra de pacientes está relacionada con la enfermedad clínica en general (84%), y en menor medida (16%), con otro grupo de causas (sobredosis, suicidio o trauma). Este es un resultado, como ya se indicaba en la introducción, poco habitual en los estudios sobre mortalidad en estos pacientes, aunque estudios previos ya indican que esta distribución de la mortalidad es habitual en muestras de pacientes de más edad (Stenbacka, Leifman y Romelsjö, 2010). En nuestra opinión, esta diferencia tiene que ver con el diseño del estudio, al realizar un estudio prospectivo, muy exhaustivo en el seguimiento de los pacientes, y con acceso a la historial clínica general se detectan numerosos casos de muerte por enfermedad que en otro tipo de estudios pasan desapercibidos (Bahji et al., 2020; Cruts et al., 2008; Mathers et al., 2013). Como se comentará más adelante, este exhaustivo seguimiento se acompañó de un intenso tratamiento sanitario, psicológico y social que también influye en los resultados, y que podría explicar por qué las tasas de mortalidad en España son inferiores a las europeas (EMCDDA, 2020).

La influencia del VIH como factor generador de enfermedades y mortalidad queda reflejada en los resultados. El VIH, de forma global, se asocia a una mayor mortalidad, pero al realizar el análisis por períodos temporales pierde esa significancia, ya que las infecciones por VIH son más prevalentes en los primeros años del estudio, momento es que la mortalidad es máxima en estos pacientes. Ahora bien, a lo largo del estudio queda clara la relación entre la presencia del VIH / VHC y la causa principal de mortalidad, la en-

fermedad. De los 125 pacientes que fallecen por esta causa, 97 eran positivos al VIH o al VHC (un 77,66%,  $p \leq 0,001$ ).

Inicialmente, se podría considerar que las infecciones víricas, de hecho, todas las infecciones propias del uso por drogas por la vía parenteral explicarían los resultados del presente estudio. La infección del VIH, y desde finales de los años noventa del siglo pasado las hepatopatías infecciosas VHC/ Virus de la Hepatitis B (VHB), que han duplicado su prevalencia respecto al VIH (29), representan la principal amenaza infecciosa de la vía parenteral, pero no la única; abscesos, embolias y endocarditis bacterianas y fúngicas también son muy prevalentes en los usuarios de esta vía.

El masivo abandono de la vía parenteral, y la mejora en los tratamientos de estas infecciones podrían explicar la mejoría observada en el presente estudio en lo referente a la edad de supervivencia de los pacientes, y sobre todo a través de una disminución en la prevalencia de muerte por enfermedad a partir de 2010.

Esta evolución se observa claramente en un estudio realizado entre los años 2005-2010 en pacientes de todas las unidades asistenciales de drogodependencias de Galicia, incluyendo en la que se realizó el presente estudio, y tratándose, por lo tanto, de una muestra muy similar. En este estudio se analizaban las nuevas demandas de tratamiento por adicción a la heroína (Flórez et al., 2015). En los 1.655 pacientes analizados, se objetivó la presencia del VIH en un 7,4% de la muestra, y el VHC en un 19,9%, estos datos se correlacionaban con un bajo uso de la vía parenteral, solo presente en un 15,6% de la muestra (Flórez et al., 2015). Estos datos contrastan con estudios longitudinales previos que indicaban una presencia del VIH en un 47,2% de los adictos a la heroína, y el VHC, junto al VHB, en un 81,1% (Giraudon et al., 2012). Esta reducción de infecciones víricas también afectaría al resto de infecciones, bacterianas o fúngicas, propias de la vía parenteral, hecho que también contribuiría a reducir la mortalidad.

Por otro lado, y pese a estos aspectos asistenciales favorables, se observa que esta mejoría no es suficiente para poder equiparar la edad de supervivencia de los pacientes a la de la población general, algo confirmado por la ausencia de una diferencia significativa en la prevalencia de muertes por enfermedad entre los períodos 3 y 4. Sin duda, siguen operando otros factores que impiden superar esa brecha. Estilos de vida poco saludables, como la vida sedentaria y una alimentación negligente, unido al policonsumo de sustancias, destacando el tabaco, el alcohol y los estimulantes, típico de esta población explicarían porque se mantiene la diferencia con la población general (Morris y Garver-Apgar, 2020; Pajusco et al., 2012); además el policonsumo reduce la adherencia a los tratamientos en general, y a los anti-retrovirales en particular (González-Álvarez, Madoz-Gurpide, Parro-Torres, Hernández-Huerta y Ochoa Mangado, 2019). Sirva como ejemplo el ya mencionado estudio COPSAD. En los 805 pacientes (35% del total) cuya sustancia de abuso principal

era la heroína, un 43,1% también eran adictos a la cocaína, un 30,7% eran adictos al cannabis y un 19,2% al alcohol (Pereiro et al., 2013). Además, el estudio COPSIA también indicaba la elevada comorbilidad que presentan los adictos a la heroína en Galicia con otros trastornos psiquiátricos no adictivos (7,6% de trastornos psicóticos, 20,6% de trastornos del estado de ánimo, 11,9% de trastornos de ansiedad y 26,5% de trastornos de la personalidad). Es bien conocido que los trastornos psiquiátricos no adictivos también presentan una elevada comorbilidad con enfermedades físicas relacionadas con estilos de vida poco saludables. Está claro que esta comorbilidad, o patología dual, contribuye en la presente muestra a mantener esa diferencia significativa en las expectativas de vida con respecto a la población general donde estos trastornos no son tan prevalentes (Pereiro et al., 2013), tal y como ya indican estudios previos (Fridell et al., 2019).

El consumo de tabaco también es muy prevalente en esta población, los estudios indican una prevalencia superior al 80% con grandes dificultades para abandonar el consumo (Morris y Garver-Apgar, 2020; Pajusco et al., 2012). Por lo tanto, el consumo de tabaco y su morbi-mortalidad también contribuye a mantener una diferencia significativa entre la población del estudio y la general en lo que a expectativa de vida se refiere.

Es fácil concluir que es este estilo de vida poco saludable, generado por el policonsumo y la comorbilidad psiquiátrica, unido al envejecimiento que han sufrido los participantes en este estudio, lo que ha aumentado, frente a la población general, el riesgo de presentar ciertas enfermedades, oncológicas y cardiovasculares especialmente, que han mantenido a las enfermedades como la causa principal de muerte en el estudio. Además, estas enfermedades han contrarrestado el efecto beneficioso del control sanitario de las infecciones asociadas a la vía parenteral tan prevalentes en esta población, y han impedido que las diferencias significativas en la edad de supervivencia desaparezcan al comparar con la población general, tal y como indica la evolución de la prevalencia de muertes por enfermedad. A pesar de esto, el efecto beneficioso del intenso control sanitario que se ha realizado en esta población se pone de manifiesto al observar una clara mejoría en la evolución de la edad de supervivencia, y en las bajas tasas de muerte por suicidio, sobredosis o accidente. Hay que recordar que en estas últimas causas la presencia de un eficaz sistema sanitario público capaz de responder de forma urgente supone una diferencia muy significativa (Bahji et al., 2020; Cruts et al., 2008; Degenhardt et al., 2006).

Los resultados de este estudio deben interpretarse dentro del contexto asistencial en el que se recogieron. Los participantes en el mismo acudían a un programa de tratamiento que les daba una cobertura sanitaria, psicológica y social disminuyendo la mortalidad por suicidio, sobredosis y traumatismos. Además, disponer de un servicio público de intervención sanitaria urgente permanente también ayuda a reducir la mortalidad por suicidio, sobredosis y traumatismos.

La disminución de la prevalencia del uso por vía parenteral unida a una reducción en la pureza de la heroína disponible también ha contribuido a reducir la mortalidad por sobredosis. Todos estos factores también han ayudado, tal y como indican los resultados del presente estudio, a reducir la mortalidad por enfermedad, pero los estilos de vida poco saludables van generando una morbi-mortalidad asociada a diversas enfermedades infecciosas, cardiovasculares, endocrinológicas u oncológicas que se incrementan con la edad y que explican la evolución de los datos de este estudio.

Finalmente, indicar que en el presente estudio se observa una tendencia a que los hombres presenten una mayor mortalidad en comparación con las mujeres, pero sin una diferencia significativa en la edad media de muerte. En conjunto, los resultados indican un mayor riesgo para los varones, pero no tan intenso como en otros estudios (Brugal et al., 2016; Onyeka et al., 2015).

### Limitaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben indicarse. Aunque los participantes del estudio eran mayoritariamente originales de la zona del área sanitaria del Morrazo y de Vigo, sin apenas pacientes transeúntes pertenecientes a otras áreas ajenas a la del estudio, es posible que se hayan producido desplazamientos no detectados y que alguno de estos pacientes desplazados falleciera sin que se registrara la causa de su muerte. Cabe destacar, que el porcentaje de pacientes perdidos para el análisis de la causa de muerte a lo largo del estudio ha sido inferior al 1%.

Hay que tener en cuenta que todos los datos de este estudio fueron recogidos por el mismo investigador, lo cual mejora la validez interna de los datos; sin embargo, las causas de muerte no se determinaron en función de un protocolo previo común para toda el área sanitaria, sino en función de los registros de la actividad diaria de los profesionales sanitarios implicados. Este hecho tiene importancia a la hora de discriminar entre sobredosis accidentales y suicidios, pero no afecta significativamente a las muertes por enfermedad.

Como el estudio se realizó en un ámbito sanitario es posible que se hayan infraestimado las muertes producidas por causas distintas a la enfermedad que no hayan sido registradas directamente por el personal sanitario.

Por otro lado, una muestra mayor hubiese permitido obtener una potencia estadística superior en los resultados.

Finalmente, las causas de mortalidad que se han producido en la muestra a lo largo del período de estudio (1986-2020) se comparan con las causas de muerte en la población general del área sanitaria de Pontevedra producidas en 2020. Aunque se trata de la población general que engloba a la muestra del estudio, es posible que las causas de muerte en la población general hayan cambiado a lo largo de los años. Aun así, la expectativa de vida en la población general no hizo sino mejorar a lo largo del estudio, y este hecho nos indica que no hay un sesgo significativo en la



evolución de la comparativa de expectativa de vida en los pacientes del estudio frente a la población general.

## Conclusiones

1. La población adicta a opiáceos seguida en este estudio tiene una mayor tasa de mortalidad prematura, mantenida en el tiempo, respecto de la población general de la zona, la provincia de Pontevedra, reduciéndose de forma sostenida a lo largo de los últimos años. Esta evolución favorable se corresponde con el intenso tratamiento multidisciplinar al que tienen acceso de forma gratuita estos pacientes.
2. A pesar de este intenso tratamiento multidisciplinar, estos pacientes presentan un estilo de vida poco saludable que genera una mayor prevalencia, frente a la población general, de factores de riesgo para diversas enfermedades. Esto determina la aparición de un efecto “plateau” en la prevalencia de muertes por enfermedad, y con ello en la mortalidad global de los pacientes, que les impide tener una esperanza de vida similar a la de la población general.
3. La población adicta a opiáceos seguida en este estudio presenta como causa de mortalidad prematura las mismas causas que las habituales referidas en los estudios de la EMCDDA (1): 1. Sobredosis / 2. Enfermedades / 3. Suicidio / 4. Trauma, siendo la enfermedad la causa preponderante de mortalidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación al estudio, su autoría, y / o a la publicación de este manuscrito.

## Referencias

- Bahji, A., Cheng, B., Gray, S. y Stuart, H. (2019). Reduction in mortality risk with opioid agonist therapy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 140, 313-339. doi:10.1111/acps.13088.
- Bahji, A., Cheng, B., Gray, S. y Stuart, H. (2020). Mortality among people with opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Addiction Medicine*, 14, 118-132. doi:10.1097/adm.0000000000000606.
- Brugal, M. T., Molist, G., Sarasa-Renedo, A., de la Fuente, L., Espelt, A., Mesías, B.,... Barrio, G. (2016). Assessing gender disparities in excess mortality of heroin or cocaine users compared to the general population. *The International Journal on Drug Policy*, 38, 36-42. doi:10.1016/j.drugpo.2016.10.009.
- Carrasco-Barrios, M. T., Huertas, P., Martín, P., Martín, C., Castillejos, M. C., Petkari, E. y Moreno-Küstner, B. (2020). Determinants of suicidality in the European general population: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17. doi:10.3390/ijerph17114115.
- Colom, J., Szerman, N., Sabater, E., Ferre, F., Pascual, F., Gilabert-Perramon, A.,... M, C. D. A. O. U. D. (2021). Study to determine relevant health outcome measures in opioid use disorder: Multicriteria decision analysis. *Adicciones*, 33, 109-120. doi:10.20882/adicciones.1263.
- Cruts, G., Buster, M., Vicente, J., Deerenberg, I. y Van Laar, M. (2008). Estimating the total mortality among problem drug users. *Substance Use and Misuse*, 43, 733-747. doi:10.1080/10826080701202643.
- 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.
- Degenhardt, L., Hall, W. y Warner-Smith, M. (2006). Using cohort studies to estimate mortality among injecting drug users that is not attributable to AIDS. *Sexually Transmitted Infections*, 82 (Supl. 3), 56-63. doi:10.1136/sti.2005.019273.
- Dennis, F. (2021). Drug fatalities and treatment fatalism: Complicating the ageing cohort theory. *Sociology of Health and Illness*, 43, 1175-1190. doi:10.1111/1467-9566.13278.
- EMCDDA. (2020). European Drug Report 2020: Trends and developments. En *Addiction EMCfDaD*, editor. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 88. doi:10.2810/420678.
- Flórez, G., López-Durán, A., Triñanes, Y., Osorio, J., Fraga, J., Fernández, J. M.,... Arrojo, M. (2015). First-time admissions for opioid treatment: Cross-sectional and descriptive study of new opioid users seeking treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2431-2440. doi:10.2147/ndt.S84431.
- Fridell, M., Backstrom, M., Hesse, M., Krantz, P., Perrin, S. y Nyhlen, 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.
- Giraudon, I., Vicente, J., Matias, J., Mounteney, J. y Griffiths, P. (2012). Reducing drug related mortality in Europe - a seemingly intractable public health issue. *Adicciones*, 24, 3-7.
- González-Álvarez, S., Madoz-Gurpide, A., Parro-Torres, C., Hernández-Huerta, D. y Ochoa Mangado, E. (2019). Relationship between alcohol consumption, whether linked to other substance use or not, and antiretroviral treatment adherence in HIV+ patients. *Adicciones*, 31, 8-17. doi:10.20882/adicciones.916.
- Hickman, M., Steer, C., Tilling, K., Lim, A. G., Marsden, J., Millar, T.,... Macleod, J. (2018). The impact of buprenorphine and methadone on mortality: A primary care cohort study in the United Kingdom. *Addiction*, 113, 1461-1476. doi:10.1111/add.14188.

- Horon, I. L., Singal, P., Fowler, D. R. y Sharfstein, J. M. (2018). Standard death certificates versus enhanced surveillance to identify heroin overdose-related deaths. *American Journal of Public Health*, 108, 777-781. doi:10.2105/ajph.2018.304385.
- Jiménez-Treviño, L., Martínez-Cao, C., Sánchez-Lascheras, F., Iglesias, C., Antuña, M. J., Riera, L.,... Bobes, J. (2023). A 35-year follow-up study of patients admitted to methadone treatment between 1982-1984 in Asturias, Spain. *Adicciones*, 35 (3), 303-314. doi:10.20882/adicciones.1662.
- Jiménez-Treviño, L., Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P., Díaz-Mesa, E. M., Sánchez-Lascheras, 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.
- Kimber, J., Larney, S., Hickman, M., Randall, D. y Degenhardt, L. (2015). Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: A retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*, 2, 901-908. doi:10.1016/s2215-0366(15)00366-1.
- Krawczyk, N., Mojtabai, R., Stuart, E. A., Fingerhood, M., Agus, D., Lyons, B. C.,... Saloner, B. (2020). Opioid agonist treatment and fatal overdose risk in a state-wide US population receiving opioid use disorder services. *Addiction*, 115, 1683-1694. doi:10.1111/add.14991.
- Larney, S., Tran, L. T., Leung, J., Santo, T., Jr., Santomauro, D., Hickman, M.,... Degenhardt, L. (2020). All-cause and cause-specific mortality among people using extra-medical opioids: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77, 493-502. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4170.
- Lozano, R., Domeque, N., Perálvarez, C., Torrellas, M. D. y Gonzalo, C. (2019). Mortality rate in patients on methadone treatment and infected with the human immunodeficiency virus and/or the hepatitis C virus. *Adicciones*, 31, 78-79. doi:10.20882/adicciones.1007.
- Ma, J., Bao, Y. P., Wang, R. J., Su, M. F., Liu, M. X., Li, J. Q.,... Lu, L. (2019). Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 24, 1868-1883. doi:10.1038/s41380-018-0094-5.
- Martins, S. S., Sampson, L., Cerdá, M. y Galea, S. (2015). Worldwide prevalence and trends in unintentional drug overdose: A systematic review of the literature. *American Journal of Public Health*, 105, 29-49. doi:10.2105/ajph.2015.302843.
- Mathers, B. M. y Degenhardt, L. (2014). Examining non-AIDS mortality among people who inject drugs. *Aids*, 28 (Supl. 4), 435-444. doi:10.1097/qad.0000000000000435.
- Mathers, B. M., Degenhardt, L., Bucello, C., Lemon, J., Wiessing, L. y Hickman, M. (2013). Mortality among people who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 91, 102-123. doi:10.2471/blt.12.108282.
- Molist, G., Brugal, M. T., Barrio, G., Mesías, B., Bosque-Prous, M., Parés-Badell, O. y de la Fuente, L. (2018). Effect of ageing and time since first heroin and cocaine use on mortality from external and natural causes in a Spanish cohort of drug users. *The International Journal on Drug Policy*, 53, 8-16. doi:10.1016/j.drugpo.2017.11.011.
- Morris, C. D. y Garver-Apgar, C. E. (2020). Nicotine and opioids: A call for co-treatment as the standard of care. *The Journal of Behavioral Health Services and Research*, 47, 601-613. doi:10.1007/s11414-020-09712-6.
- Onyeka, I. N., Beynon, C. M., Hannila, M. L., Tiihonen, J., Föhr, J., Tuomola, P.,... Kauhanen, J. (2014). Patterns and 14-year trends in mortality among illicit drug users in Finland: The HUUTI study. *The International Journal on Drug Policy*, 25, 1047-1053. doi:10.1016/j.drugpo.2014.07.008.
- Onyeka, I. N., Beynon, C. M., Vohlonen, I., Tiihonen, J., Föhr, J., Ronkainen, K. y Kauhanen, J. (2015). Potential years of life lost due to premature mortality among treatment-seeking illicit drug users in Finland. *Journal of Community Health*, 40, 1099-1106. doi:10.1007/s10900-015-0035-z.
- Pajusco, B., Chiamulera, C., Quaglio, G., Moro, L., Casari, R., Amen, G.,... Lugoconi, F. (2012). Tobacco addiction and smoking status in heroin addicts under methadone vs. buprenorphine therapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9, 932-942. doi:10.3390/ijerph9030932.
- Park, T. W., Larochelle, M. R., Saitz, R., Wang, N., Berson, D. y Walley, A. Y. (2020). Associations between prescribed benzodiazepines, overdose death and buprenorphine discontinuation among people receiving buprenorphine. *Addiction*, 115, 924-932. doi:10.1111/add.14886.
- Pereiro, C., Pino, C., Flórez, G., Arrojo, M. y Becoña, E. (2013). Psychiatric comorbidity in patients from the addictive disorders assistance units of Galicia: The COP-SIAD study. *PLoS One*, 8, 66451. doi:10.1371/journal.pone.0066451.
- Slavova, S., Delcher, C., Buchanich, J. M., Bunn, T. L., Goldberger, B. A. y Costich, J. F. (2019). Methodological complexities in quantifying rates of fatal opioid-related overdose. *Current Epidemiology Reports*, 6, 263-274. doi:10.1007/s40471-019-00201-9.
- 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. *BMJ (Clinical Research Edition)*, 357, 1550. doi:10.1136/bmj.j1550.
- 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.