

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública
e Historia de la Ciencia



TESIS DOCTORAL

Salud mental en jóvenes consumidores de cocaína y heroína: factores relacionados, diferencias de género e impacto sobre la calidad de vida

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marcela Chahua Huarachi

Directores

Antónia Domingo Salvany
Enrique Regidor Poyatos
Luis Sordo del Castillo

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e
Historia de la Ciencia



**SALUD MENTAL EN JÓVENES CONSUMIDORES DE COCAÍNA Y HEROÍNA.
FACTORES RELACIONADOS, DIFERENCIAS DE GÉNERO E IMPACTO SOBRE
LA CALIDAD DE VIDA**

TESIS DOCTORAL DE:

Marcela Chahua Huarachi

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Dra. Antònia Domingo Salvany

Dr. Enrique Regidor Poyatos

Dr. Luis Sordo del Castillo

Madrid, 2014



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

Don Enrique Regidor Poyatos y Don Luis Sordo del Castillo, profesores asociados del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia de la Universidad Complutense de Madrid, y Doña Antònia Domingo Salvany, investigadora del Grup de Recerca en Epidemiologia de les Drogues d'Abús. IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título "Salud mental en jóvenes consumidores de cocaína y heroína. Factores relacionados, diferencias de género e impacto sobre la calidad de vida" ha sido realizada por la especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública doña Marcela Chahua Huarachi en el Centro Nacional de Epidemiología y Escuela Nacional de Sanidad del Instituto de Salud Carlos III en Madrid y el Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques en Barcelona, bajo nuestra dirección, y estimamos que reúne los requisitos exigidos para optar al título de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Fdo. Enrique Regidor

Fdo. Luis Sordo

Fdo. Antònia Domingo

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a:

Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España (FIPSE36253/01 y
FIPSE 486 3035/99)

Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD 2001 y 2004)

Y a la colaboración de diferentes instituciones:

En Madrid: Fundación de Ayuda contra la Drogadicción (FAD), Programas Municipales de Sida e Instituto de las Adicciones, Médicos del Mundo, CAID de Torrejón de Ardoz, Centro Sanitario Sandoval, Subdirección General de Sanidad de Instituciones Penitenciarias y Agencia Antidroga.

En Barcelona: ABD, Spott, Àmbit, CECAS, Secretaria de Serveis Penitenciaris i Rehabilitació i Justícia Juvenil.

En Sevilla: Ayuntamiento de Sevilla, Centros de Tratamiento Ambulatorio de Drogodependencias de la Diputación Provincial de Sevilla, Centro de Tratamiento del Alcoholismo Anclaje, Antaris, Centro de Día AVAT y Asociación Aspad.

A mis padres y hermanos

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer la dedicación de mis directores de tesis: a Luis Sordo, quien ha dirigido de forma más directa mis trabajos de investigación y que me ha guiado y enseñado a escribir en español y que además ha corregido las diversas fases de elaboración de este manuscrito; a Antònia que con gran interés ha dirigido mis inquietudes epidemiológicas y servido de guía en mis momentos de flaqueza; y a Enrique Regidor por su valiosa colaboración, por estar ahí siempre que lo necesitaba. A todos, gracias por la dedicación y esmero en la corrección de esta memoria para que saliese adelante y por todas las críticas constructivas.

No puedo olvidarme de mi otro soporte en este largo camino, María José Bravo quien en todo momento estaba al pendiente de mí, tanto en los inicios como sobre todo en momentos cruciales en que estaba a punto de desfallecer, agradezco la preocupación constante, y aquel talante crítico.

También agradezco a todos los que integran e integraron la Unidad de Conductas de Riesgo y VIH en Madrid, empezando por Luis de La Fuente Jefe de esta Unidad, por aceptarme y arriesgarse en confiar en mí. Tengo un buenísimo recuerdo de todos, especialmente de MJ Belza por dirigirme al grupo, de Goyo por su generosidad, de José, Fernando, Sonia, Juan, Mónica, Gemma, y por supuesto Rebeca.

Igualmente agradezco en Barcelona a Marta, Albert, Esther, y un largo etcétera de personas que forman parte del IMIM. Por su valiosa calidad profesional y humana.

Especial cariño y sentimiento de cercanía tengo con la unidad docente del Instituto de Salud Carlos III, en particular con José Manuel por la confianza en mi trabajo, Beatriz Pérez porque me ha contagiado su tenacidad y pasión por la epidemiología. Y por supuesto a mis compis de batalla en el despacho de residentes, con quienes he compartido una larga temporada. Ha sido un enorme placer estar con ustedes y compartir esos buenos momentos.

A mis compañeros de la especialidad, con quienes he pasado cerca de cinco años inolvidables y con quienes empecé a inquietarme cada vez más por la investigación y la salud pública.

A Gustavo y Luz, por su paciencia y entrañable amistad, no los olvidaré.

Y para finalizar, gracias a mis padres y hermanos porque les debo absolutamente todo. Siempre han confiado en que podía realizar este proyecto.

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Las dramáticas consecuencias del consumo de heroína (principalmente inyectada) y cocaína han marcado el fenómeno de las drogas ilegales en España en los últimos treinta años. A pesar de la reducción en los niveles de consumo, estas drogas continúan siendo un importante problema de salud pública por las consecuencias sociales, sanitarias y económicas que generan. En el campo de la salud mental, estas consecuencias son de especial importancia tanto para los propios consumidores como para las personas que conviven con ellos; en el conjunto de la sociedad, por el uso de recursos que esto supone.

La mayor parte de la investigación en salud pública realizada sobre el problema del consumo, tanto de cocaína como heroína, y sus implicancias en la salud mental se han realizado en muestras de sujetos que proceden del ámbito asistencial. Este ámbito facilita la captación, pero aporta un perfil que se corresponde con un consumo crónico o con mayor deterioro de su estado de salud. Sin embargo, el estudio epidemiológico de los problemas en salud mental relacionados con el consumo de drogas en usuarios jóvenes que proceden del ámbito comunitario, es escaso.

En términos generales, esta tesis doctoral pretende contribuir al conocimiento de la epidemiología de los trastornos mentales en jóvenes consumidores del ámbito comunitario. En un primer momento se enfoca en el estudio de la depresión en dos cohortes de usuarios de drogas (cocaína y heroína) por separado. En ambas cohortes se investigó la prevalencia y los factores relacionados con la depresión, y diferencias de género en estos factores. En la cohorte de usuarios de heroína se estudió la sobredosis no mortal de opiáceos y su relación con la depresión. En un segundo momento se estudió el impacto de los trastornos mentales sobre la calidad de vida (CV) en una submuestra de ambas cohortes de usuarios de drogas.

La presente tesis doctoral se basó en los datos proporcionados por las cohortes de usuarios regulares de heroína y de usuarios regulares de cocaína que

forman parte del Proyecto Itínere, empleando diseños transversales. Ambas cohortes incluyen jóvenes consumidores de 18 a 30 años de Barcelona, Madrid y Sevilla reclutados entre 2001 y 2006. En un primer momento se analizaron ambas cohortes por separado y en un segundo momento se analizaron ambas cohortes en conjunto en una sub-muestra de Barcelona. El muestreo se realizó mediante métodos de referencia en cadena, siempre al margen de los servicios asistenciales. Los participantes fueron remunerados por su participación en el estudio. Todas las entrevistas fueron realizadas mediante cuestionarios estructurados administrados en entrevistas cara a cara asistidas por ordenador.

El análisis estadístico se basó tanto en el empleo de técnicas epidemiológicas convencionales, como en el uso de modelos de regresión multivariable: modelos logísticos en el caso del estudio de la depresión, diferencias por género y sobredosis no mortal de opiáceos, y de Tobit en el caso de la CV.

Los resultados de esta tesis doctoral confirman que la prevalencia de depresión entre los jóvenes usuarios de cocaína y heroína de las tres ciudades españolas es más alta que en la población general. Entre los factores socio-demográficos y de consumo de sustancias relacionados con la depresión destacan ser mujer, carecer de vivienda, consumir alcohol o el policonsumo, y el menor apoyo confidencial. Además, entre los consumidores de heroína, se encontraron diferencias de género en los factores relacionados con la depresión, así como una estrecha relación de este trastorno mental con la sobredosis no mortal de opiáceos. Finalmente, entre los trastornos mentales, destacaron los trastornos psicóticos, trastorno de personalidad límite y trastorno debido al consumo de sustancias por su mayor impacto sobre la CV en esta población de estudio.

En vista del gran impacto del consumo de drogas en salud pública, es importante que las políticas desarrolladas para reducir el daño no disminuyan ni se relajen. Por el contrario se recomienda implementar intervenciones y programas que incluyan el abordaje del consumo de drogas y la comorbilidad psiquiátrica de manera paralela.

ABSTRACT

The illicit drug use in Spain during the last thirty years has been marked by the extremely serious consequences of cocaine and heroin use (mainly injecting). Despite the decreasing in illegal drug use, cocaine and heroin are still a major public health issue for the social, health and economic effects. In the field of mental health, these consequences are important for both drug users and the people who live with them, as well as for the whole society because of the use of resources that this issue entails.

Most research in public health about cocaine and heroin consumption and its implications on mental health has been made in healthcare recruited samples, where recruitment is easier. Recruited subjects often correspond to chronic consumption or further deterioration of health status. However, there is very few epidemiological research of mental health problems associated with drug consumption in young people recruited in the streets.

The aim of this study is to contribute with the knowledge of the epidemiology of mental disorders in young drug users recruited in a non-clinical setting. At first, this research focuses on the study of depression in two cohorts of drug users (cocaine and heroin), separately. The study describes the prevalence, factors associated with depression, and gender differences. And it examines the relationship between non-fatal overdoses with depression, only heroin users. Then, we explore the impact of a set of mental disorders on quality of life in a subsample of subjects.

The study focuses on the subjects of the Itínere cohorts of regular heroin and regular cocaine users, using cross-sectional designs. Both cohorts include young people from 18 to 30 years old from Barcelona, Madrid and Seville recruited between 2001 and 2006. At first, both cohorts were analyzed separately. Then in the sub-sample of Barcelona, both cohorts were analyzed together. Participants were recruited outside health-care facilities by targeted sampling and chain referral methods. Subjects were paid for participating. All interviews were

carried out by means of structured questionnaires administered by computer-assisted face-to-face interviews.

Statistical analysis was based on conventional epidemiological techniques and multivariate regression models: logistic regression in depression, gender differences and non-fatal overdoses studies; and Tobit regression for quality of life study.

The study confirms that prevalence of depression is higher among cocaine and heroin young users of the three cities than in the general population. Socio-demographic and substance use factors related with depression were being female, homelessness, alcohol or poly-drug use, and less confidential support. In addition, we found differences by gender in depression-related factors among heroin users, and there was a close relationship between heroin overdose and depression. Finally, this study shows that mental disorders, especially psychotic disorders, borderline personality disorder and substance use disorder, had the greatest impact on quality of life of these users.

Due to the high impact of the drug use on public health, it is very important that policies developed to reduce the damage does not diminish nor to relax. It is necessary to implement interventions and programs that include the parallel approach to drug use and psychiatric comorbidity.

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	I
RESUMEN	III
ABSTRACT	V
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 COCAÍNA Y HEROÍNA: FORMAS DE PRESENTACIÓN, VÍAS DE CONSUMO Y ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	3
1.1.1 Cocaína	3
1.1.2 Heroína y otros opiáceos	6
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS: COCAÍNA Y HEROÍNA	10
1.2.1 Cocaína	10
1.2.2 Heroína y otros opiáceos	15
1.3 CONSECUENCIAS PARA LA SALUD DEL CONSUMO DE COCAÍNA Y HEROÍNA	20
1.3.1 Cocaína	20
1.3.1.1 Complicaciones por aparatos y sistemas	20
1.3.1.2 Intoxicación aguda por consumo de cocaína	22
1.3.2 Heroína	24
1.3.2.1 Complicaciones por aparatos y sistemas	24
1.3.2.2 Sobredosis de heroína	28
1.4 TRASTORNOS MENTALES	30
1.4.1 Trastornos por uso de sustancias: abuso y dependencia	32
1.4.2 Comorbilidad psiquiátrica o patología dual	33
1.4.2.1 Depresión: Definición y generalidades	36
1.4.2.1.a Depresión en usuarios de drogas ilegales	39
1.4.2.1.b Factores relacionados con la depresión en usuarios de drogas ilegales	42
1.4.2.1.c Depresión y sobredosis de opiáceos	45

1.4.2.2	Trastornos de la personalidad.....	46
1.4.2.3	Diferencias de género en los trastornos mentales	48
1.4.2.3.a	Depresión y la influencia del género en usuarios de drogas.....	50
1.5	CALIDAD DE VIDA.....	51
1.5.1	Definición y clasificación	51
1.5.2	Calidad de vida en usuarios de drogas.....	55
1.5.3	Calidad de vida relacionada con la salud y los trastornos mentales ...	58
2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	62
3	OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL	66
3.1	CAPÍTULO I. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN JÓVENES CONSUMIDORES DE COCAÍNA QUE NO CONSUMEN HEROÍNA PROCEDENTES DE LA COMUNIDAD	68
3.2	CAPÍTULO II. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN JÓVENES CONSUMIDORES DE HEROÍNA PROCEDENTES DE LA COMUNIDAD	68
3.2.1	Prevalencia y factores relacionados con la depresión: diferencias por género	68
3.2.2	Depresión y su relación con la sobredosis no mortal de heroína.....	69
3.3	CAPÍTULO III. IMPACTO DE LOS TRASTORNOS MENTALES SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN JÓVENES CONSUMIDORES DE COCAÍNA Y/O HEROÍNA PROCEDENTES DE LA COMUNIDAD	69
4	METODOLOGÍA.....	70
4.1	METODOLOGÍA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL	74
4.1.1	Cohortes incluidas en la tesis doctoral	74
4.1.1.1	Itínere de Cocaína. Características generales de la cohorte (población de artículos 1 y parte del artículo 4)	74
4.1.1.2	Itínere de Heroína. Características generales de la cohorte (población de artículos 2 y 3, y parte del 4).....	77

4.1.2	Recogida de datos y variables estudiadas (comunes a las cohortes de estudio, salvo que se especifique lo contrario)	78
4.1.3	Revisión, codificación, grabación y depuración de cuestionarios	80
4.1.4	Toma de muestra biológica y métodos de laboratorio.....	81
4.2	ESTRUCTURA METODOLÓGICA DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS DOCTORAL.....	81
5	RESULTADOS	82
5.1	RESULTADOS DEL OBJETIVO 1	84
5.2	RESULTADOS DEL OBJETIVO 2	89
5.3	RESULTADOS DEL OBJETIVO 3	94
5.4	RESULTADOS DEL OBJETIVO 4	101
6	DISCUSIÓN.....	125
6.1	DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA	127
6.1.1	Del diseño.....	127
6.1.2	De la población diana y la selección de la muestra	128
6.1.3	De la fuente de información	130
6.1.4	De la estrategia de análisis.....	131
6.1.5	Del instrumento de medición de la salud mental.....	133
6.2	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	134
6.2.1	Respecto al CAPITULO I: Epidemiología de la depresión en jóvenes consumidores de cocaína que no consumen heroína procedentes de la comunidad	134
6.2.2	Respecto al CAPITULO II: Epidemiología de la depresión en jóvenes consumidores de heroína procedentes de la comunidad	138
6.2.3	Respecto al CAPITULO III: Impacto de los trastornos mentales sobre la calidad de vida en jóvenes consumidores de cocaína y/o heroína procedentes de la comunidad	146

6.2.4	A modo de resumen: Salud mental en jóvenes consumidores de cocaína y heroína. Factores relacionados, diferencias de género e impacto sobre la calidad de vida.....	149
7	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	151
7.1	CONCLUSIONES.....	153
7.2	RECOMENDACIONES.....	155
8	ANEXOS.....	156
8.1	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	158
8.2	GLOSARIO DE ABREVIATURAS	159
9	BIBLIOGRAFÍA.....	160

1 INTRODUCCIÓN

1.1 COCAÍNA Y HEROÍNA: FORMAS DE PRESENTACIÓN, VÍAS DE CONSUMO Y ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

1.1.1 Cocaína

La cocaína es un alcaloide natural que se extrae de las hojas de la planta *Erythroxylon coca* originaria de América el Sur. Tradicionalmente, los nativos mascaban la hoja de coca para atenuar el hambre, la sed y superar los esfuerzos necesarios en sus largas jornadas de trabajo, poniendo de manifiesto sus propiedades analgésicas, euforizantes y su capacidad de incrementar el rendimiento y la resistencia. Su primer uso fuera de este ámbito fue como anestésico local¹. Hoy en día se ha convertido en un grave problema debido a las consecuencias sanitarias y sociales que origina su consumo.

Al tratar las hojas de coca con solventes orgánicos se obtiene la pasta de coca. Según el proceso que se aplique a continuación, se transformará en diferentes derivados de la cocaína, pudiéndose presentar principalmente en dos formas químicas.

Cuando se trata con ácido clorhídrico se convierte en una sal de cocaína, el clorhidrato de cocaína, al que nos referiremos también como cocaína en polvo. Para elaborar 1 kg de clorhidrato de cocaína se requieren aproximadamente 500 kg de hoja de coca seca. La cocaína en polvo es hidrosoluble, por lo que puede ser disuelta y administrada fácilmente de manera intravenosa, pero no se puede fumar, porque al calentarlo se descompone en gran medida antes de volatilizarse. También es liposoluble, lo que permite su absorción por la mucosa nasal, y es apto para el consumo intranasal o esnifado².

Cuando el clorhidrato de cocaína se calienta en una solución básica (generalmente amoníaco o bicarbonato sódico) pierde el ión cloruro y se obtiene cocaína-base comúnmente conocida como crack en Estados Unidos. La cocaína base es liposoluble, pero poco hidrosoluble, volátil a baja temperatura y muy apta para fumar. Su aspecto y pureza varían según el proceso de producción, pudiendo

aparecer como terrones cristalinos de color amarillo o beige (rocas) o como gránulos blancos que pueden pulverizarse al apretarlos con los dedos³. Adquiere otras denominaciones según el lugar: *gekooktecoke (cooked cocaine)* en Holanda⁴, *caillou* en París⁵, o *casca* o *pedra* en Brasil⁶, entre otras. La pureza de la cocaína base es generalmente más alta que la del clorhidrato, pero el crack puede contener impurezas y aditivos procedentes del clorhidrato de cocaína y restos del álcali usado en el procesado. La cocaína base o crack es, por tanto, distinta de la base libre (*freebase*). Ésta puede llegar a presentar hasta el 95% de pureza. Suele obtenerse hirviendo clorhidrato de cocaína y álcali con un solvente volátil (éter), proceso que elimina casi todos los aditivos e impurezas^{3,7}. La necesidad de una pipa, éter, mechero de propano, etc. hace que su uso esté menos extendido.

La cocaína en polvo se administra generalmente por vía intranasal (esnifado), tardando pocos minutos en producir euforia, alcanzando su pico plasmático a los 30-40 minutos. Su biodisponibilidad máxima es del 40% y la duración del efecto es relativamente larga, desapareciendo aproximadamente en 60 minutos. Por vía intravenosa, su efecto es inmediato alcanzando una biodisponibilidad del 100%. La cocaína-base o crack se suele consumir por vía pulmonar, alcanzando en pocos segundos el cerebro produciendo una intensa euforia, si bien su biodisponibilidad es irregular y la duración del efecto es más corta, aproximadamente 30-45 min^{3,7-9}. Estas características le confieren un gran poder adictivo, siendo mayor que el de la cocaína en polvo (Tabla 1).

Aunque en general la cocaína en polvo se esnifa o se inyecta y que el crack se fuma⁹; se han descrito la vía pulmonar para el clorhidrato y la intranasal o intravenosa para el crack¹⁰⁻¹³.

Tabla 1. Farmacocinética y toxicidad de la cocaína en función de la vía de administración y forma de uso¹⁴

Tipo	Vía	Concentración de cocaína	Velocidad aparición efectos	Concentración máxima en plasma	Duración efectos	% plasma
Hoja de coca	Infusión oral mascado	0.5-1.5%	Lenta	60'	30-60'	20-30%
Clorhidrato de cocaína	Intranasal tópica	12-75%	Relativamente Rápida	5-10'	30-60'	20-30%
	Parenteral	12-75%	Rápida	30-45''	10-20'	100%
Pasta base	Fumada intrapulmonar	40-85% (Sulfato de cocaína)	Muy rápida	8-10''	5-10'	70-80%
Cocaína base	Aspirada intrapulmonar	30-80% (Alcaloide de cocaína)	Muy rápida	8-10''	5-10'	70-80%

Así pues, las propiedades farmacocinéticas de la cocaína, dependerán tanto de su presentación química como de la vía de administración.

La cocaína se distribuye por todo el organismo y se concentra principalmente en el cerebro, bazo, riñones y pulmones. Se metaboliza por acción de las colinesterasas plasmáticas y hepáticas en productos hidrosolubles, principalmente benzoilecgonina y ecgonina metiléster, que se excretan por la orina. Su semivida de eliminación es de aproximadamente una hora. En presencia de alcohol se origina un producto de trans-esterificación con actividad farmacológica parecida a la de la cocaína denominado etilcocaína o cocaetileno.

La cocaína actúa a nivel del sistema nervioso como un estimulante simpático-mimético, específicamente sobre el sistema límbico (hipotálamo) que es la base del circuito biológico primitivo responsable de los impulsos como el hambre, el deseo sexual, la sed, el estado anímico y la memoria. Este circuito constituye a su vez el sustrato neurobiológico de la dependencia de las drogas en general, y de la cocaína en particular. Este sistema se compone por varias estructuras del sistema nervioso central que se organizan e interconectan por sistemas neuronales donde participan distintos neurotransmisores¹. Las

principales estructuras implicadas son el núcleo accumbens (área universal de la adicciones), área del tegmento ventral (área neural de la recompensa) y la corteza prefrontal (área de las funciones ejecutivas implicadas en la motivación proveniente del lóbulo frontal y la supresión de los impulsos límbicos)¹⁵. La cocaína modifica principalmente tres vías neuronales inhibiendo la recaptación de tres neurotransmisores y su consecuente incremento a nivel extracelular: La norepinefrina (NE), la serotonina (5 HT) y la dopamina (DA). Este último neurotransmisor es esencial para comprender el mecanismo cerebral de la adicción a la cocaína. La cocaína bloquea los transportadores de dopamina D1, que ocasiona un aumento fugaz y dosis-dependiente de la dopamina extracelular. La “euforia” que induce la cocaína está en relación con la cantidad de transportadores bloqueados por la DA. El uso crónico de cocaína regula los transportadores de dopamina en el núcleo caudal ventromedial, en el putamen y en el núcleo accumbens produciendo fallos en el sistema dopaminérgico que trata de adaptarse a los cambios producidos por la cocaína^{1,16}.

Muchos de los efectos farmacológicos de la cocaína son similares a los de la anfetamina de forma que ni siquiera los sujetos experimentados distinguen las dos drogas administradas por vía intravenosa. Sin embargo, tienen diferente estructura química, farmacocinética y mecanismos de acción. Al igual que la cocaína, las anfetaminas producen euforia, autoconfianza, aumento de la energía y del estado de alerta, y reducción del apetito y de la sensación de fatiga. Mejoran el rendimiento psicomotor, sobre todo en las tareas tediosas y repetitivas. Producen también efectos no buscados por los consumidores, que generalmente son dosis-dependientes, como midriasis, taquicardia y aumento de la presión arterial, temperatura corporal y glucemia¹⁷⁻¹⁹.

1.1.2 Heroína y otros opiáceos

El opio es el jugo extraído de las cápsulas de la adormidera (*Papaver somniferum*) que crece en los climas templados y sub-tropicales. De cada cápsula de adormidera pueden recogerse entre 10 y 100 mg de opio. El opio contiene más de 20 alcaloides activos entre los que destacan la morfina (9-17% del total), la

codeína (0,5-4%), y la noscapina (2-9%), encontrándose en menores proporciones la papaverina y la tebaína^{20,21}.

Según el origen, los opiáceos pueden clasificarse en: naturales, como la morfina y la codeína; semisintéticos, como la heroína; y los derivados sintéticos con acción similar a la morfina, como la metadona, hidromorfona, oxicodona, meperidina o fentanilo²⁰. Todos estos opiáceos han sido utilizados en la medicina por sus propiedades analgésicas, anestésicas, antidiarreicas o antitusígenas²⁰.

La morfina es el principal componente activo del opio. Para extraerla se disuelve el opio seco en agua hirviendo y se añade óxido cálcico, hidróxido cálcico o carbonato cálcico para que precipiten los alcaloides no morfínicos. Se filtra el líquido mediante una tela, y el preparado, que es una solución de morfina, se coloca de nuevo en agua caliente a la que se añade cloruro amónico para que precipite la morfina. Se enfría y después se filtra y se deja secar. La morfina base contiene un 50-70% de morfina, además de una pequeña parte de codeína. Esta morfina base se transforma en clorhidrato de morfina colocándola en agua caliente, añadiéndole ácido clorhídrico y después filtrándola²².

La heroína, derivado opiáceo con mayor relevancia dentro de los trastornos adictivos, puede sintetizarse desde la morfina clorhidrato o desde la morfina base. En el caso de utilizar la primera, se le añade anhídrido acético y se calienta. Tras diferentes pasos y filtrados se obtiene la heroína base. Después, puede transformarse en diferentes preparados en función de su futura utilización²².

En el mercado ilegal se puede encontrar la heroína de dos maneras^{22,23}:

- Heroína en forma de base, llamada heroína marrón, heroína clorhidrato o heroína número 3. Es adecuada para fumar y muy poco soluble en agua, por lo que para su consumo inyectado es necesario transformarla en sal mediante un ácido, como limón o vinagre.

- Heroína en forma de sal, también conocida como heroína blanca, heroína clorhidrato o heroína número 4, que es hidrosoluble y por lo tanto apta para su uso intranasal o inyectado, pero no es apta para fumar.

Las vías de administración más usadas, a semejanza de la cocaína, son: la vía pulmonar, también llamada fumada, “chinos” o, en el mundo anglosajón, “chasing the dragon”; la vía intranasal o esnifada; y la vía inyectada por vía intravenosa, subcutánea o muscular²⁴. La combinación de heroína y cocaína o anfetamina administrada por vía intravenosa se denomina *speedball*²².

Los opiáceos pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios de los receptores opiáceos. Los opiáceos exógenos presentan el llamado dualismo farmacológico. Este fenómeno consiste en que dos fármacos opiáceos actuando sobre receptores distintos (*mu*, *kappa*) ejercen el mismo efecto farmacológico, por ejemplo, analgesia. Pero estos mismos fármacos pueden actuar como agonista en un receptor y agonista parcial o antagonista sobre el otro, siendo el resultado de su interacción distinto^{20,25}.

La heroína al igual que la morfina, la petidina, la metadona y el fentanilo entre otros opiáceos exógenos, actúa como agonista puro, principalmente del receptor *mu*, provocando por lo general efectos inhibitorios a nivel de la transmisión sináptica²⁵.

La heroína (diacetil-morfina, diamorfina) se transforma mediante desacetilación por esterasas plasmáticas y la carboxilesterasa hepática en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y después en morfina. Parece ser que los efectos de la heroína se deben a la 6-MAM y la morfina. La heroína y la 6-MAM tienen una mayor liposolubilidad que la morfina, por lo que si se administra la heroína por vía parenteral puede llegar antes al cerebro y alcanzar allí mayores concentraciones de morfina. Las semividas de eliminación de la heroína y de la 6-MAM son de 3-5 min y 3-12 min., respectivamente^{20,25,26}.

Cuando la heroína se administra por vía intravenosa, las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan rápidamente, entre un minuto y cinco tras la administración²⁷. Si la heroína se administra por vía fumada las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan algo más despacio (hasta 7 minutos puede tardar)²⁸. Finalmente, cuando la heroína se administra por vía intranasal, las concentraciones máximas tardan de 5 a 12 minutos²⁹. En caso de administrar la heroína por vía oral, no se detectan concentraciones plasmáticas de heroína ni de 6-MAM, y sólo se observan niveles de morfina y sus metabolitos³⁰.

La biodisponibilidad de la heroína, medida por las concentraciones de morfina, es del 80% por vía intranasal, 89% cuando es fumada, en caso de inhalación de un chino (chasing the dragon) del 45%, y por vía oral del 20-50%³¹.

En el caso de la heroína ilegal se sabe que contiene residuos de otros opiáceos, entre ellos la acetilcodeína, que no se encuentran en el caso de la heroína de calidad farmacéutica (la que se emplea en terapéutica). La presencia de acetilcodeína en orina permite diferenciar el consumo de heroína legal de la ilegal³².

Tras la administración de heroína, el tiempo que tarda en producir efecto es variable dependiendo de la vía empleada. Puede tardar segundos en el caso que se haya administrado por vía intravenosa o fumada, y minutos si se ha esnifado. Se experimenta un calor súbito en el cuerpo (*rush*) y sensaciones placenteras que los adictos describen como similares en intensidad y calidad al orgasmo y que duran alrededor de un minuto. A este efecto inicial le sigue un estado de letargia y relajación. Los efectos de la heroína duran de 3 a 5 horas, dependiendo de la dosis. Con el desarrollo de la tolerancia y dependencia, tanto la dosis como la frecuencia de administración aumentan para conseguir los mismos efectos y evitar la aparición del síndrome de abstinencia ("mono")³³, respectivamente.

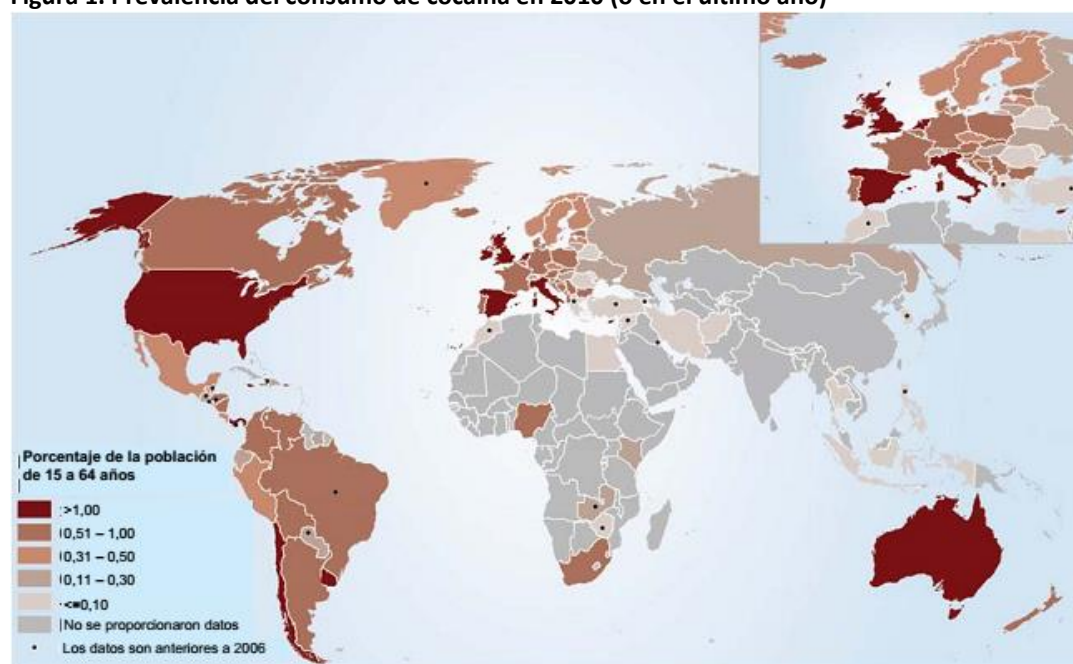
Con el consumo de heroína los neuroreceptores mu se adaptan a la presencia de la sustancia y solo podrán activarse en presencia de la misma³⁴, desarrollándose de esta manera la tolerancia a la droga que se traduce en un aumento del consumo (dosis y/o frecuencia) con el fin de lograr un mismo efecto placentero. En el caso de la heroína, la tolerancia se alcanza rápidamente tras un consumo repetido durante unas dos semanas, y empieza a perderse de forma inmediata tras el cese del consumo^{35,36}. Este mecanismo es crucial en el contexto de una sobredosis por heroína, que desarrollaremos en un apartado posterior.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS: COCAÍNA Y HEROÍNA

1.2.1 Cocaína

Según el Informe del 2012 de la Oficina de las Naciones Unidas para el control de las Drogas y el Delito (UNODC) con datos del 2010³⁷, las regiones con mayor prevalencia de consumo de cocaína se encuentran en América del norte (1,6%), Europa occidental y central (1,3%) y Oceanía (1,5% a 1,9%); en esta última las cifras reflejan esencialmente el consumo en Australia y Nueva Zelanda. Mientras que las estimaciones mundiales del consumo de cocaína se han mantenido estables entre un 0,3% y un 0,4% de la población de 15 a 64 años (entre 13 millones y 19,5 millones de consumidores), en América del norte y algunos países de América del sur se ha observado una disminución importante. Por otra parte el consumo de cocaína en Oceanía se incrementó, principalmente en Australia, mientras que en Europa occidental y central dicho consumo se mantuvo estable (Figura 1).

Figura 1. Prevalencia del consumo de cocaína en 2010 (o en el último año)



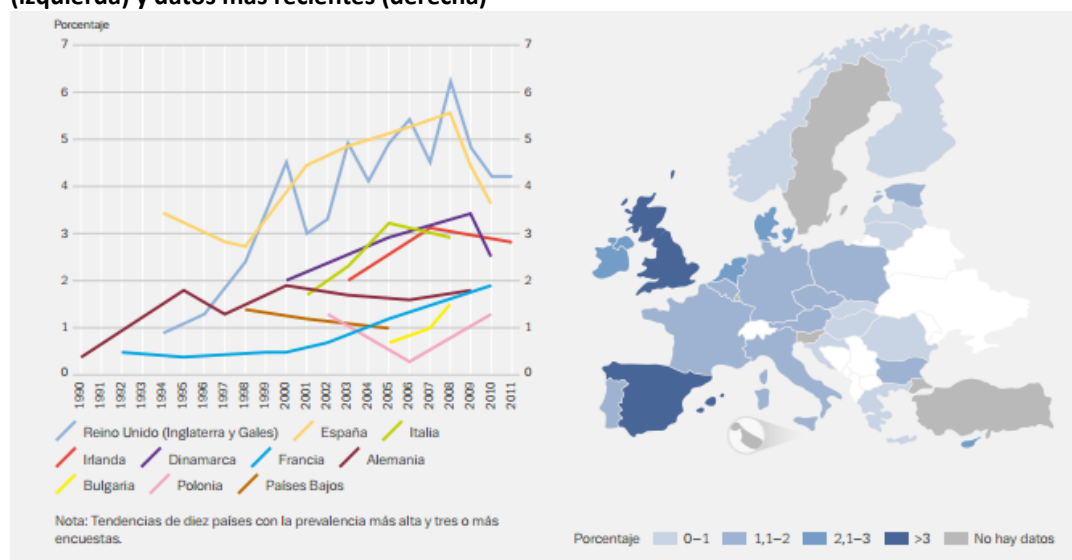
Fuente: UNODC. Informe Mundial sobre las drogas, 2012³⁷

Es importante mencionar que, como hemos descrito, los principales mercados de venta de cocaína continúan establecidos en América del norte, Europa y Oceanía (especialmente Australia y Nueva Zelanda); sin embargo, en los últimos años se observa la aparición de nuevas zonas de consumo, que aunque pequeños, pueden suponer un desafío en las próximas décadas. Son los casos de Europa oriental o Asia sudoriental. La producción mundial de cocaína se realiza principalmente en Colombia, Perú y Bolivia; no obstante durante el quinquenio 2006-2010 ha ocurrido un notable descenso de la fabricación de esa droga en Colombia; mientras que aumentaba en los otros dos países, que se perfilan como productores cada vez más importantes³⁷.

En Europa la cocaína es la droga estimulante ilegal más consumida, aunque la mayoría de los consumidores se concentran en un número relativamente pequeño de países. Se estima que 2.5 millones de europeos jóvenes y adultos jóvenes entre 15-34 años (el 1.9% de este grupo de edad) consumieron cocaína el último año³⁸. En este periodo y para el mismo grupo de edad, el consumo de cocaína es elevado (2.5-4.2%) en Dinamarca, Irlanda, España y el Reino Unido (Figura 2). En estos países con mayor prevalencia, los niveles tendieron a alcanzar un máximo en 2008/2009, para luego mostrar disminuciones moderadas o

estabilizarse. En los demás países se mantuvieron relativamente bajos y estables, aunque Francia y Polonia notificaron incrementos en 2010³⁸. En varios países se encontró que la proporción entre hombres y mujeres en la prevalencia del consumo durante el último año era de al menos de 2:1³⁹.

Figura 2. Prevalencia del consumo de cocaína en el último año (15-34 años). Tendencias (izquierda) y datos más recientes (derecha)



Fuente: OEDT. Informe Europeo sobre drogas, 2013³⁹

En España, en los años setenta el consumo de cocaína se circunscribía a las clases acomodadas y a determinados sectores profesionales, mientras las anfetaminas eran el psicoestimulante de uso más extendido entre los estudiantes⁴⁰⁻⁴². En la segunda mitad de esta década se apreció un cierto aumento del consumo de cocaína entre los estudiantes^{41,43}, y a comienzos de los ochenta se vislumbraba ya un incremento notable⁴³. La proporción de consumo esporádico de cocaína incrementó desde 0.45% en 1973-1975 hasta 1.4% en 1977-1978, y ascendió a 3.1% en 1983-1984. Sin embargo, la configuración del consumo de cocaína como problema social no se produce hasta la segunda mitad de la década de los ochenta. En 1986 se detectó en Barcelona un aumento súbito de las urgencias relacionadas con cocaína, independiente de la tendencia de las urgencias relacionadas con heroína⁴⁴. Poco después se especulaba con que España podía sufrir una fuerte epidemia de consumo de cocaína, fundándose en el fuerte crecimiento de los indicadores de oferta, en el alto nivel de consumo de cannabis (considerado en Estados Unidos como un predictor del consumo de

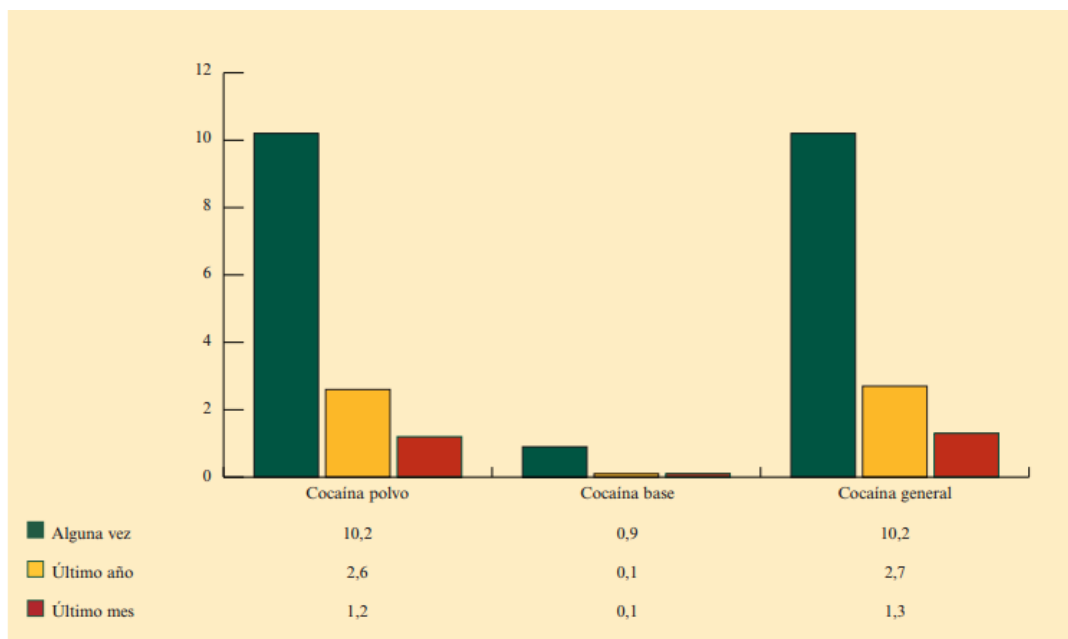
cocaína) y en los vínculos de España con los países productores suramericanos⁴⁵. Lo cierto es que en la década de los noventa, en España existía un consumo extendido de cocaína, mayormente en polvo, el mismo que se asociaba a un patrón de consumo esporádico, de cantidades moderadas, por vía intranasal y en un contexto social o lúdico^{46,47}. Mientras, el consumo de crack era muy raro y se fumaba o inyectaba sobre todo en poli consumidores de otras drogas ilegales, especialmente de heroína⁴⁸. La limitada extensión del crack y el predominio del patrón de consumo de clorhidrato, fueron importantes factores que explicarían las menores repercusiones sanitarias de la cocaína en España, si las comparamos con otros países como Estados Unidos⁴⁶. Además, los problemas de salud por consumo de cocaína eran menos frecuentes que los ocasionados por la heroína; sin embargo estos experimentaron un ascenso progresivo entre 1987 y 1996⁴⁹, así como en los años posteriores hasta 2005.

En 2005, España ocupaba uno de los primeros lugares del *ranking* mundial de países consumidores de cocaína junto con Reino Unido, Italia y Estados Unidos, que también mostraron un aumento considerable del consumo en el periodo 1995-2005. No obstante, es preciso destacar que España partía de prevalencias de consumo más elevadas con respecto al resto, por lo tanto, no hubo un incremento tan llamativo sino, más bien, una agudización de un problema que ya existía en 1995. A partir del 2007 se observó una quiebra en la tendencia al alza del consumo y en el 2009 se nota ya un descenso. Respecto al consumo de cocaína base se muestra una tendencia similar aunque con menores cifras de prevalencia⁵⁰. A pesar de esta tendencia descendente, en el 2009 la cocaína era la segunda sustancia psicoactiva ilegal de mayor prevalencia de consumo en España: el 10.2% de la población residente de 15-64 años la ha probado alguna vez en la vida, el 2.6% lo ha hecho en el último año y un 1.2% en el último mes⁵⁰.

La prevalencia de consumo de cocaína en el último año fue más alta en hombres (4.2%) que en mujeres (1%), siendo mayor entre los hombres de 15-34 años (6.5%) frente a las mujeres (2.1%).

Respecto al tipo de cocaína consumida, resalta la cocaína en polvo como la forma preferida por la amplia mayoría de usuarios⁵⁰ (Figura 3).

Figura 3. Prevalencia de consume de cocaína según forma de presentación (base y polvo) en la población española de 15 a 64 años (porcentajes). España, 2009



Fuente: OED. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España, 2011⁵⁰

Por otra parte, la cocaína genera un gran número de admisiones a tratamiento ambulatorio, desplazando desde el 2005 a la heroína como principal droga causante de atención sanitaria. En el 2009, la cocaína fue la sustancia cuyo consumo se mencionó con más frecuencia en las urgencias hospitalarias (61,3%), seguida del alcohol (47,4%) y el cannabis (38,5%). Ha experimentado una tendencia ascendente de menciones desde el año 1996 (27,4% en 1996, 48,7% en 1997, 63,4% en 2005, 63,7% en 2008 y 61,3% en 2009), estabilizándose en torno al 60-63% desde el 2005⁵⁰.

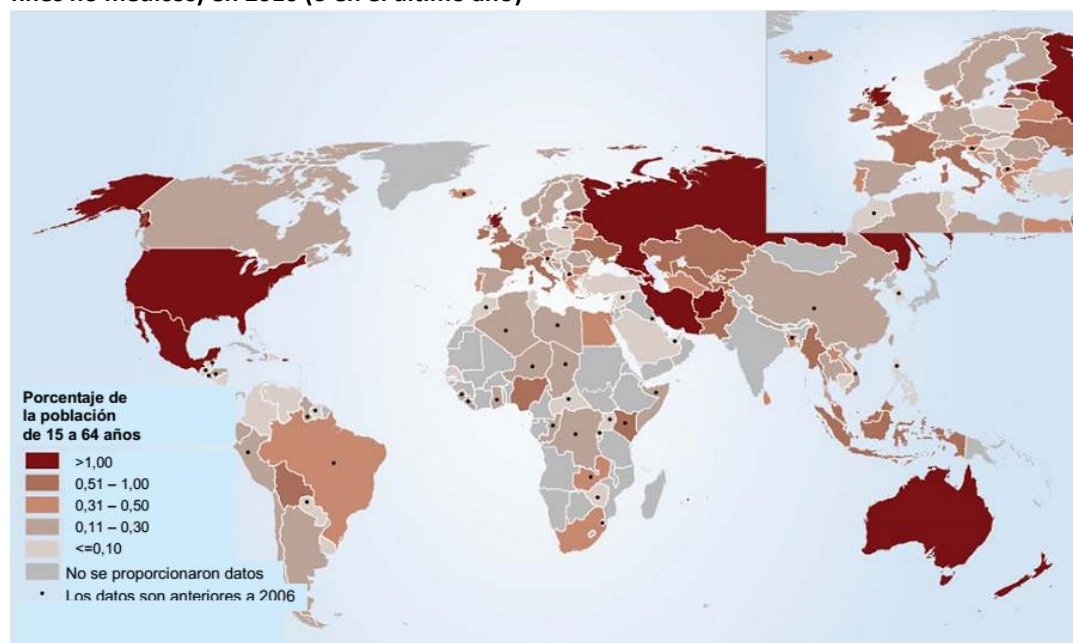
Los estudios epidemiológicos permiten actualmente confirmar que, entre los usuarios regulares de cocaína, se pueden diferenciar dos grandes grupos. El primero está formado por los consumidores integrados socialmente, que consumen la droga los fines de semana, en fiestas o en otras ocasiones, a veces en grandes cantidades, y que muy rara vez usan el crack o la inyección^{51,52}. El segundo grupo está formado por los consumidores intensivos de cocaína y de

crack pertenecientes a grupos más marginados socialmente donde también se incluyen los consumidores actuales o pasados de opiáceos que fuman crack o se inyectan cocaína^{50,52}. También es importante resaltar que los fumadores de crack tienen mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual e infección por VIH que los consumidores de cocaína por vía intranasal^{53,54}.

1.2.2 Heroína y otros opiáceos

Según el Informe UNODC del 2012³⁷, la prevalencia anual estimada de consumo de opiáceos en 2010 fue del 0,6% al 0,8% de la población de 15 a 64 años (entre 26 millones y 36 millones de consumidores de opiáceos), casi la mitad de los cuales consumieron heroína. América del norte (3,8% a 4,2%), Oceanía (2,3% a 3,4%) y Europa oriental y Europa sudoriental (1,2% a 1,3%) son las regiones con una prevalencia de consumidores de opiáceos superior a la media mundial. No obstante, es importante subrayar que en América del norte y Oceanía los opiáceos de venta con receta se consumen más que la heroína; mientras que en Europa oriental y Europa sudoriental, la heroína es el principal problema, siendo el consumo inyectado, y los problemas que a este se añaden, causa de enormes problemas de salud pública (Figura 4).

Figura 4. Prevalencia del consumo de opiáceos (heroína, opio y opioides sintéticos usados con fines no médicos) en 2010 (o en el último año)

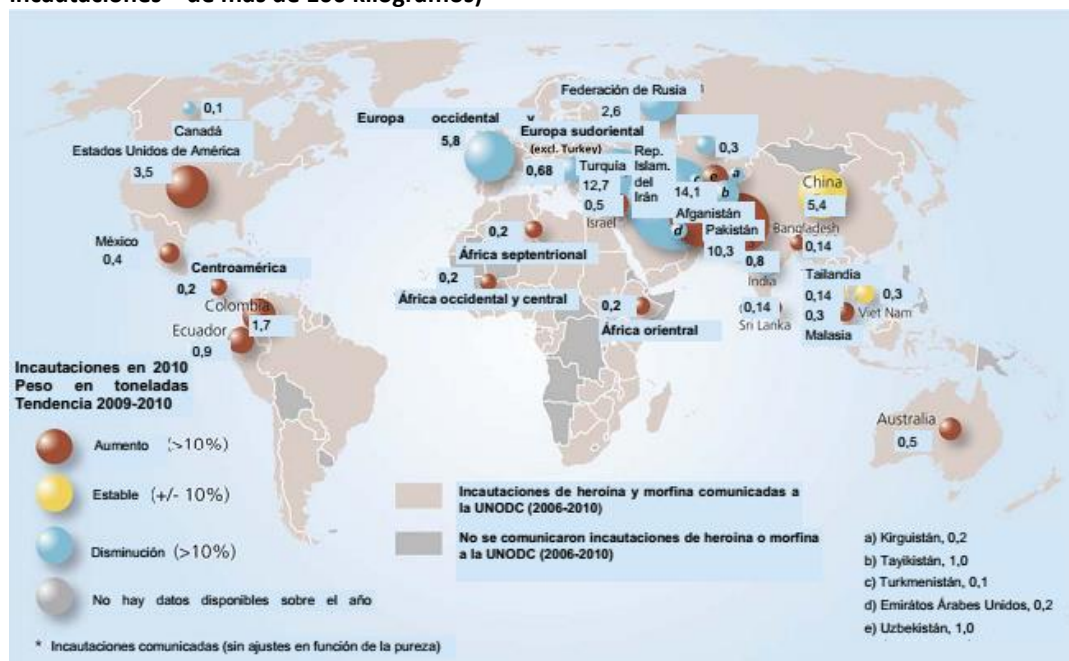


Fuente: UNODC. Informe mundial sobre las drogas, 2012³⁷

Respecto a la producción de la heroína, Afganistán, además de suministrar a Europa la mayor parte de esta droga, continúa siendo la principal fuente a nivel mundial. Otros países productores son Myanmar, que abastece principalmente los mercados de Asia oriental y suroriental, Pakistán y Laos, seguidos de México y Colombia, considerados éstos últimos los mayores suministradores a los Estados Unidos³⁷.

Se desconoce el tiempo que tarda el opio producido en llegar a las calles de los países consumidores en forma de heroína, pero las tendencias de producción y las incautaciones indican que ese proceso puede tomar entre uno y dos años. El 2010 los países con las mayores incautaciones de heroína fueron República Islámica de Irán (27 toneladas) y Turquía (13 toneladas). También se incautaron importantes cantidades de heroína en China y Pakistán. Mientras que en América, Estados Unidos tuvo un notable incremento de las incautaciones en 2010 respecto al 2009 (3.5 y 2.4 toneladas, respectivamente), tendencia similar se observó en Colombia y Ecuador. En Europa por el contrario se observó una escasez y una disminución en las incautaciones de heroína, principalmente en Reino Unido (Figura 5). Esta disminución podría estar relacionada con un descenso en la producción de opio en Afganistán, una mayor intensidad de las actividades de lucha antidroga o las nuevas rutas de tráfico hacia otros mercados³⁷.

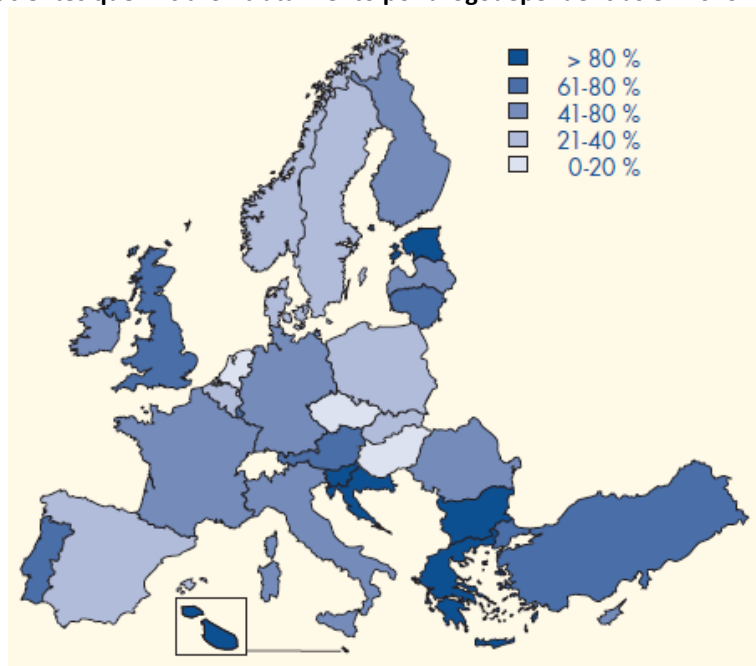
Figura 5. Incautaciones mundiales de heroína y morfina (países y territorios que comunicaron incautaciones * de más de 100 kilogramos)



Fuente: UNODC. Informe mundial sobre las drogas, 2012³⁷

A nivel europeo, el consumo de heroína, principalmente inyectada, se ha vinculado a graves problemas sociales y de salud pública desde el decenio de 1970. Ha experimentado un descenso en el consumo y de los daños asociados a ella hacia finales de los noventa y los primeros años del siglo actual, probablemente originados por un aumento de la disponibilidad y la cobertura de tratamientos, modificación en las pautas de consumo y menor disponibilidad o escasez de la droga. Aunque en global el consumo de heroína ha descendido, esta droga es considerada como responsable de la mayor parte de las cifras de morbilidad y de mortalidad ligados al consumo de drogas en la Unión Europea³⁹. La heroína además de otros opiáceos, se citó como droga principal consumida por más de 200.000 consumidores que iniciaron tratamiento especializado de la drogodependencia en veintinueve países europeos en 2010, lo que supone el 48% del total. No obstante, hay considerables diferencias, ya que los consumidores de opiáceos representaron más del 70 % de los que iniciaron tratamiento en siete países, entre el 40 % y el 70 % en doce países y menos del 40% en diez países (Figura 6). Casi el 80 % del total se localizaron en solo cinco países: Alemania, España, Francia, Italia y el Reino Unido³⁹.

Figura 6. Consumidores de opiáceos como droga principal en porcentaje del total de pacientes que iniciaron tratamiento por drogodependencias en 2010



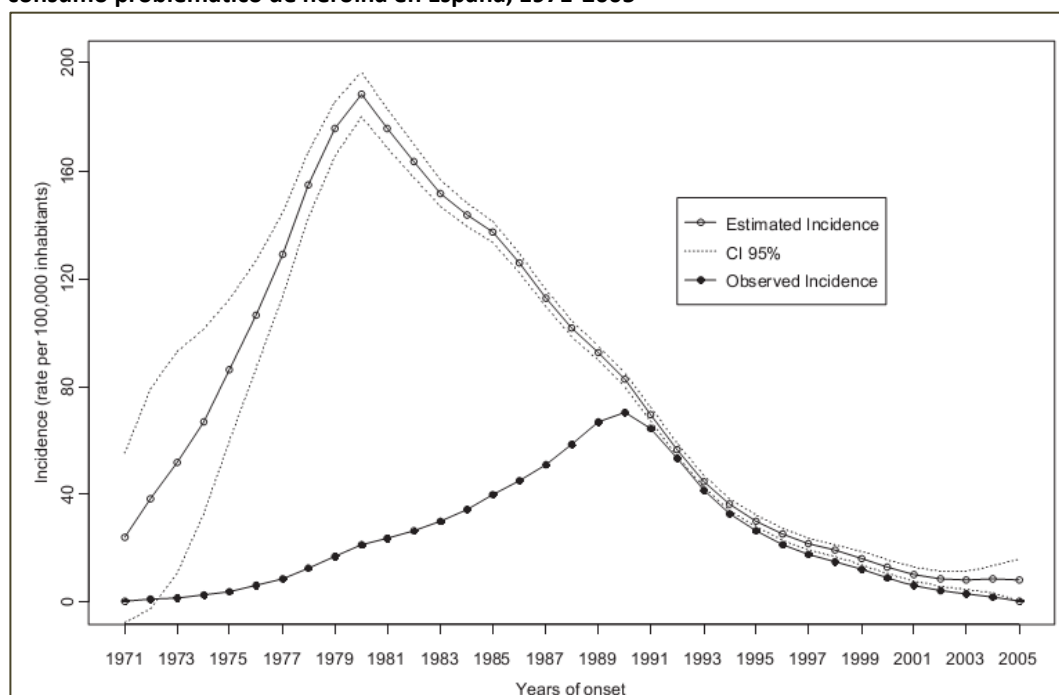
Fuente: OEDT. El problema de las drogodependencias en Europa, 2012³⁹

En España, se sabe por estudios etnográficos que el consumo de heroína se introdujo durante la transición política, a lo largo de 1977, una década más tarde que en el norte de Europa y Estados Unidos. Fue a partir de entonces cuando los primeros usuarios de heroína se hicieron visibles en la sociedad española⁵⁵.

A mediados de los 80, el consumo de heroína se extendió principalmente entre las generaciones jóvenes, en un contexto de importante crisis económica. En ese panorama, se produjo una rápida difusión del consumo inyectado. En 1978 el uso de heroína inyectado era muy poco frecuente y en menos de un quinquenio esta práctica se extendió a casi todos los consumidores de heroína⁵⁶.

En España el consumo de heroína en forma de inyección a lo largo de los ochenta y principios de los noventa ocasionó un gran aumento de la mortalidad juvenil, la demanda de atención sanitaria, y la delincuencia contra la propiedad⁵⁷. Aunque la máxima incidencia de uso problemático de heroína ocurrió en torno a 1980, el mayor impacto y visibilidad de la epidemia se produjo a principios de los noventa. Los siguientes años se ha venido produciendo un descenso pronunciado y mantenido de inyectadores o consumidores intensos de heroína⁵⁸ (Figura 7).

Figura 7. Tasas observadas y estimadas (intervalos de confianza al 95%) de incidencia de consumo problemático de heroína en España, 1971-2005



Fuente: Problematic heroin use incidence trends in Spain⁵⁸

En 2005 más de 300.000 personas habían sido tratadas por dependencia de heroína, 20.000-25.000 habían muerto por sobredosis y 100.000 habían adquirido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mediante inyección de drogas, siendo la prevalencia de hepatitis B y C muy altas entre los inyectores (20-35% y 65-86%, respectivamente)⁵⁷. La coexistencia a lo largo de más de 30 años de una epidemia de consumo de heroína (fundamentalmente inyectada en sus inicios) con una epidemia de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea o sexual (fundamentalmente VIH y hepatitis C o B) llevó a España a presentar, en el área de los problemas asociados al consumo de drogas, uno de los peores escenarios de Europa y del mundo²⁴.

En España, la aparición del Sida y la presencia en el mercado de los diferentes tipos de heroína han modificado las pautas de consumo. Así, se ha pasado de un uso mayoritario por vía intravenosa hacia un actual predominio de la vía fumada, aunque estas pautas no se distribuyen homogéneamente en España. Así, geográficamente hay una mayor presencia de heroína blanca en el norte y este (heroína de uso predominantemente inyectado o esnifado); mientras

que la heroína marrón (más apta para el consumo inhalado) se encuentra en mayor medida en las zonas sur y centro de España^{59,60}.

1.3 CONSECUENCIAS PARA LA SALUD DEL CONSUMO DE COCAÍNA Y HEROÍNA

1.3.1 Cocaína

1.3.1.1 Complicaciones por aparatos y sistemas

El consumo de cocaína trae como consecuencia una gran variedad de complicaciones médicas, que pueden ocurrir tras un consumo agudo (consumo puntual) o consumo crónico (durante largos periodos de tiempo) independientes de la vía de administración. Estas consecuencias en la salud se pueden intensificar por el consumo de otras sustancias como el cannabis o el alcohol⁶¹.

Además de poseer una importante capacidad adictiva, el consumo tanto agudo o crónico de cocaína afecta a los diferentes sistemas del organismo. A continuación se describen las patologías asociadas a distintos niveles^{7,62-65}:

Aparato respiratorio: El consumo agudo puede provocar edema agudo de pulmón, infarto pulmonar, hemoptisis o complicaciones leves como hemorragias nasales; mientras que el consumo crónico puede causar, entre otros, sinusitis, perforación del tabique nasal o hipertensión pulmonar.

Aparato genitourinario y alteraciones obstétricas: El consumo agudo puede ocasionar fallo renal agudo (a consecuencia de la rabdomiolisis, isquemia o toxicidad directa), infarto testicular, *abruptio placentae* o aborto espontáneo. Y el consumo crónico puede ocasionar prematuridad o retraso en el crecimiento fetal.

Alteraciones psiquiátricas: Las consecuencias inmediatas y crónicas del consumo de cocaína sobre la salud mental serán desarrolladas profusamente en los siguientes apartados. Estas incluyen un amplio espectro de alteraciones agudas y crónicas que van desde la euforia a la disforia, agitación, ansiedad, pensamientos suicidas, paranoia, psicosis, y depresión severa.

Complicaciones gastrointestinales: El consumo agudo de cocaína ha sido señalado como causa de isquemia o infarto mesentérico.

Complicaciones cardiovasculares y neurológicas: Son los problemas que se presentan con mayor frecuencia:

Cardiovasculares.

El dolor torácico es un síntoma muy común entre los usuarios de cocaína. Las alteraciones cardíacas más frecuentes son la isquemia o infarto de miocardio y el síndrome coronario agudo. También se pueden producir arritmias, miocarditis y cardiomiopatía, los cuales son más frecuentes después del consumo crónico.

El infarto agudo de miocardio es la complicación cardíaca más frecuente entre los consumidores⁶⁶ y probablemente el más relevante entre los jóvenes. Un estudio realizado en aproximadamente 10.000 personas estimó que los consumidores de cocaína tenían un riesgo siete veces superior de sufrir infartos agudos de miocardio no mortales comparado con aquellos que nunca habían consumido esta droga. Ésta investigación, además, concluía que uno de cada cuatro infartos no mortales en personas de entre 18 y 45 años en Estados Unidos se podía atribuir a un consumo habitual de cocaína⁶⁷.

Neurológicos

El consumo agudo o crónico está muy relacionado con accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos o hemorrágicos, especialmente entre adultos jóvenes. El ACV hemorrágico se ha visto con más frecuencia en usuarios jóvenes que previamente presentaban alguna malformación vascular⁶⁸.

De otro lado, las crisis convulsivas e incluso el estatus epiléptico como consecuencia del consumo de cocaína se han documentado desde hace varias décadas, habiendo sido descrita la posibilidad de que se produjeran secuelas neurológicas permanentes e incluso la muerte⁶⁹⁻⁷⁴. Sin embargo, una reciente revisión sistemática⁷⁵ afirma que la evidencia científica no es suficiente a la hora

de establecer una relación causal entre el consumo de cocaína a dosis no accidentales y las convulsiones.

1.3.1.2 Intoxicación aguda por consumo de cocaína

La intoxicación aguda por cocaína se define según la clasificación Internacional de Enfermedades, decima revisión (CIE-10)⁷⁶ como “el estado transitorio consecutivo a la ingestión o asimilación de esta droga, que produce alteraciones del nivel de conciencia, de la cognición, de la percepción, del estado afectivo, del comportamiento o de otras funciones y respuestas fisiológicas o psicológicas”. Según estos criterios, se podrían incluir diversas complicaciones, entre las que se encuentran el delirio, alteraciones de la percepción, coma o convulsiones, e intoxicación patológica con agresividad.

De otro lado el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV-TR)⁷⁷ también define la intoxicación aguda basada en el cumplimiento de los siguientes criterios:

A. Consumo reciente de cocaína.

B. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (como euforia o afectividad embotada; aumento de la sociabilidad, hipervigilancia, sensibilidad interpersonal, ansiedad, tensión o cólera, comportamientos estereotipados, deterioro de la capacidad de juicio, o deterioro de la actividad laboral o social) que se presentan durante, o poco tiempo después del consumo de cocaína.

C. Dos o más de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de cocaína:

- Taquicardia o bradicardia.
- Dilatación pupilar.
- Aumento o disminución de la tensión arterial.
- Sudoración o escalofríos.
- Náuseas o vómitos.

- Pérdida de peso demostrable.
- Agitación o retraso psicomotores.
- Debilidad muscular, depresión respiratoria, dolor en el pecho o arritmias cardíacas.

D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Dentro de los problemas agudos de salud debido al consumo de cocaína se encuentran una variedad de complicaciones médicas leves como cefalea, movimientos de masticación, etc., que generalmente responden bien al tratamiento con la administración de benzodiazepinas⁷⁸. Entre las complicaciones graves más frecuentes, como ya se ha desarrollado en el anterior apartado, se encuentran las cardiovasculares neurológicas y psiquiátricas^{67,79,80}. Los problemas agudos de salud también se conocen en la literatura como sobredosis por cocaína, tomado el término del mundo de los opiáceos.

Las sobredosis por cocaína son relativamente frecuentes entre los consumidores aunque se han estudiado menos que en el caso de la heroína. En Estados Unidos⁸¹ se encontró que 5-10% de todas las urgencias atendidas se deben al uso de cocaína y un 57% de estos pacientes eran hospitalizados. En España⁸² durante 2001-2002 se encontró que el porcentaje de urgencias ocasionados por sobredosis de drogas ilegales era del 1.3% y se observó que las sobredosis por heroína atendidas en urgencias habían disminuido, a costa del incremento de las producidas por cocaína y por Gamahidroxibutirato (GHB). En el año 2001 más del 40% de las emergencias por drogas ilegales se debían a cocaína, menos del 20% correspondían a heroína, y cerca de un 10% a GHB⁸².

Si hablamos de prevalencias de intoxicaciones agudas por drogas, se debe tener en cuenta que en muchas ocasiones las visitas a urgencias debidas a consumo de drogas pasan desapercibidas. En un estudio retrospectivo se encontró que la prevalencia de consumo de cocaína en sujetos con síndrome coronario agudo atendidos en urgencias era del 2%⁸³. Mientras que otro estudio

de casos y controles⁸⁴ indicó que el 7% de aquellos que presentaron un dolor de pecho atendidos en urgencias dieron positivo a cocaína según el test de orina, frente al 3.8% de los controles ($p < 0.001$). Además sólo el 18% de los pacientes que presentaron dolor de pecho tuvieron una descripción de consumo de drogas en las notas de la historia.

En algunas ocasiones las intoxicaciones agudas pueden causar la muerte. En una revisión sistemática⁸⁵ se demostró que los usuarios de cocaína tenían entre 4 y 8 veces más probabilidades de morir que otro individuo de su misma edad y sexo de la población general; sin embargo no está claro en la literatura si la muerte era consecuencia del consumo crónico⁸⁶, del agudo o de ambos. Y en cualquier caso, tampoco se cuantifica qué carga de letalidad era debida a los problemas médicos y cuál era debida a consecuencias derivadas del comportamiento bajo los efectos de estas sustancias (como la accidentalidad). Un estudio⁸⁷ realizado en una cohorte de 347 adictos a cocaína, encontró que las mayores tasas de mortalidad específicas por causa fueron por enfermedades cardiovasculares (TME 14.8; IC 4.79-46.04), sobredosis (TME 9.95; IC 1.40-70.61) y suicidios (TME 7.07; IC 1-50.16), aunque el tamaño de la muestra no permitió estudiar correctamente otras causas de muerte, y las estimaciones, como se observa, fueron poco precisas.

1.3.2 Heroína

1.3.2.1 Complicaciones por aparatos y sistemas

La heroína ocasiona complicaciones médicas^{33,88} en distintos órganos y sistemas al igual que en el caso de la cocaína; sin embargo también destacan las complicaciones infecciosas^{24,88-93} derivadas de la administración parenteral de heroína. La adicción y la sobredosis también son graves complicaciones del consumo de la heroína que serán desarrolladas ampliamente en distintos apartados, posteriormente.

Complicaciones cardiovasculares. Derivados de la acción farmacológica de la heroína se describen la bradicardia e hipotensión. También puede ocasionar

espasmo arterial e infarto de miocardio, endocarditis con edema agudo de pulmón, miocarditis y disección aórtica. A nivel valvular se han descrito casos de endocarditis infecciosas, sobre todo de las válvulas tricúspide y pulmonar con o sin embolismos sépticos pulmonares. Las complicaciones que se han relacionado con el uso de quinina como adulterante en el “corte” de la heroína o con el consumo simultáneo de la heroína con otras drogas son disociación auriculoventricular, bloqueos de rama transitorios, fibrilación auricular, extrasístoles supraventriculares o ventriculares y bigeminismo. De otro lado, la inyección puede ocasionar lesiones en el sistema vascular periférico, en general producidas por falta de destreza en la inyección, provocando la esclerosis parcial o total de la arteria con disminución unilateral de los pulsos en la extremidad afectada.

Complicaciones respiratorias. La heroína puede producir broncoespasmo y obstrucción al flujo aéreo cuando se fuma y en el caso de la inyección intravenosa se pueden añadir alteraciones de la difusión pulmonar. No obstante, aunque no se origine en el aparato respiratorio, una alteración peligrosa ya mencionada es la depresión respiratoria que ocasiona la heroína.

El consumo crónico favorece la aparición de complicaciones pulmonares variadas entre las que se encuentran neumonías, que pueden ser o no por aspiración y se relacionan con el estado de salud previo y el nivel de disminución de conciencia del consumidor (más frecuente en los casos de sobredosis).

El consumo de heroína se ha relacionado con la aparición de neumotórax espontáneo y reagudizaciones graves de asma tanto si se administra por vía pulmonar como inyectada. Con el uso de sustancias para “cortar” o adulterar la heroína como el talco, se han descrito complicaciones como el síndrome de *distres* respiratorio del adulto (SDRA), abscesos pulmonares y embolias pulmonares. Las microembolias secundariamente pueden producir hipertensión pulmonar que se manifiesta con disnea en consumidores jóvenes. También se han descrito casos de fibrosis pulmonar y granulomatosis pulmonar por el uso de talco.

Por último, mencionamos el edema pulmonar no cardiogénico como una complicación grave y conocida de la sobredosis de heroína, descrita por William Osler en 1880. Para finalizar, no olvidemos que la coincidencia de infección por VIH y el consumo de sustancias aumentan la posibilidad de padecer una infección tuberculosa de localización pulmonar.

Complicaciones neurológicas. Tras un inicial estado de euforia y letargo mental, y dependiendo de la dosis suministrada, puede producirse una somnolencia progresiva hasta llegar al coma que se acompaña de depresión respiratoria y miosis intensa. Esta acción depresora sobre el Sistema Nervioso Central forma parte de la sobredosis aguda que se desarrollará más adelante. El consumo prolongado puede producir un deterioro cognitivo de tipo frontal e insomnio crónico, así como alteraciones motoras. A consecuencia de la administración parenteral se pueden producir complicaciones centrales como consecuencia de la diseminación de microorganismos (abscesos cerebrales, sepsis, etc.), y efectos periféricos (mielitis transversa aguda, neuropatías periféricas, plexitis no traumáticas a nivel braquial como lumbosacro, encefalopatías, etc.).

Complicaciones psiquiátricas: Las consecuencias inmediatas y crónicas se desarrollarán en los siguientes apartados. Estas alteraciones oscilan en un rango amplio que incluyen alucinaciones, ideas delirantes, alteraciones del sueño, ansiedad, trastornos de la personalidad, depresión y comportamientos autolíticos.

Complicaciones renales. El consumo crónico de heroína se ha relacionado con diversas formas de afectación renal que incluyen la glomerulonefritis focal y segmentaria, insuficiencia renal aguda secundaria a rhabdomiolisis, amiloidosis secundaria en adictos a heroína que utilizan la vía subcutánea para inyectarse, y formas de glomerulonefritis asociada a otras enfermedades (endocarditis, hepatitis, infección por VIH).

La afectación renal más frecuente es la insuficiencia renal aguda asociada a la rhabdomiolisis. En general, por efecto de una sobredosis, el paciente queda inmóvil durante un tiempo y la presión ejercida por su propio cuerpo sobre la

musculatura produce necrosis de las células musculares que liberan mioglobina, creatin-fosfoquinasa, potasio, aldosa, lactato deshidrogenasa y transaminasa glutámico-oxalacética, obstruyendo el túbulo renal. Es evidente que este cuadro clínico no es específico de la adicción a heroína sino a todas aquellas situaciones que conllevan destrucción muscular asociada.

Complicaciones infecciosas. Las complicaciones más importantes se derivan de la transmisión de infecciones tras el uso de la droga por vía parenteral. Las microtransfusiones que se producen cuando un sujeto se inyecta con una jeringa contaminada pueden transmitir infinidad de microorganismos. Y riesgos similares puede observarse al compartir otros materiales utilizados en el proceso de preparación de la sustancia antes de su administración (filtros, instrumentos para disolver la sustancia, etc.)^{24,91,92}.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB) son los patógenos de transmisión más frecuentes al compartir material de inyección en todo el mundo. En Europa, esta forma de transmisión ha afectado de forma especialmente grave a las regiones meridionales, incluida España, como se ha desarrollado en apartados anteriores, desde principios de los años 80. Otras infecciones virales que se pueden transmitir por el uso compartido de material de inyección incluyen el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) o tipo II (HTLV-II)^{24,93}.

Otros procesos infecciosos frecuentes entre los inyectadores de drogas, incluyen endocarditis, celulitis, sepsis o abscesos subcutáneos, especialmente en aquellos inmunodeprimidos⁸⁸. El tétanos es una complicación grave y relativamente frecuente entre los inyectadores no vacunados⁹⁰. Los factores implicados en el mayor riesgo de esta infección son: la elevada prevalencia de abscesos que permite el crecimiento de bacterias anaerobias, la inyección subcutánea, la contaminación de la droga y, un sistema inmune disminuido⁸⁹.

1.3.2.2 Sobredosis de heroína

La sobredosis de heroína se ha descrito desde los años setenta como un síndrome que se caracteriza por la disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y pupilas mióticas^{94,95}. Posteriormente, tanto la American Psychiatric Association (DSM IV-TR)⁷⁷ como la OMS a través de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)⁷⁶ han establecido criterios diagnósticos que incluyen las manifestaciones clínicas descritas inicialmente. Estas manifestaciones clínicas cobran gran importancia sanitaria porque producen muchas muertes, demandas de atención urgente y de hospitalización debido a las complicaciones en distintos sistemas y órganos como se han descrito anteriormente⁹⁶.

Durante los años de más intenso consumo de heroína, la tasa de mortalidad anual del consumo se encontraba entre el 2% y el 4% (20 a 30 veces más alta que en la población general de su misma edad y sexo) siendo las sobredosis y las infecciones por VIH las principales responsables de esta sobremortalidad⁹⁶⁻⁹⁸. En Australia, estudios realizados entre 1995-2001, informaban que el 3.1% de los eventos de sobredosis de heroína terminaban en fallecimiento⁹⁹. Los países europeos igualmente se vieron afectados por estas consecuencias. La sobredosis es una de las principales causas de muerte entre los usuarios de opiáceos³⁹.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que las sobredosis no mortales son muy frecuentes entre los usuarios de heroína, con prevalencias en el último año entre 9-32%¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. En España, Brugal y col¹⁰⁵ realizaron un estudio en 2556 sujetos admitidos a tratamiento por dependencia de heroína, encontrando que el 10% habían presentado al menos un episodio de sobredosis con atención de urgencias el año previo a la entrevista.

Las consecuencias de la sobredosis incluyen las complicaciones mencionadas en el anterior apartado, destacando las pulmonares, cardíacas, musculares, renales y neurológicas. Todas ellas, si son detectadas a tiempo y tratadas de forma adecuada, tienen buen pronóstico¹⁰⁶. En los cuadros de

sobredosis las complicaciones pulmonares son las más frecuentes e incluyen el edema pulmonar, que suele tener buen pronóstico tras el tratamiento, así como la neumonía que ocurre tras la aspiración de secreciones. Las otras complicaciones importantes que se mencionan son la arritmia cardíaca y la cardiomiopatía aguda. A nivel muscular destaca la rabdomiolisis que puede desencadenar severos cuadros de insuficiencia renal, y en casos de extrema rabdomiolisis puede ocurrir un síndrome comportamental originado por el edema que presiona la extremidad al punto de impedir la circulación. A nivel neurológico se ha encontrado que la sobredosis se asocia con deterioro cognitivo, probablemente debido a la hipoxia prolongada. En este sentido, el número de sobredosis experimentadas por el consumidor han sido señalados como posibles predictores de pobre desempeño cognitivo¹⁰⁶.

En vista de las importantes complicaciones de la sobredosis, se han investigado qué factores se relacionan con ella, con el fin de prevenir una de las principales causas de morbimortalidad de este grupo. Son muchos los elementos que pueden confluír en predisponer a un consumidor de heroína a sufrir una sobredosis. Entre ellos destacan el consumo concomitante de otras sustancias (benzodiazepinas, alcohol o metadona), el consumo de una dosis de heroína mayor a la habitual, la vía de administración endovenosa de los opiáceos y la pérdida de tolerancia después de un largo tiempo de abstinencia¹⁰⁵. En este último caso, se ha descrito con frecuencia la aparición de sobredosis en usuarios esporádicos que se pueden corresponder con consumidores que abandonan un tratamiento y reinician el consumo con la misma dosis de consumo que antes^{36,99} o de aquellos que salen después de una larga estancia en prisión¹⁰⁷. Un mecanismo parecido sucedería en el contexto de un tratamiento sustitutivo con metadona: tanto ante una dosificación insuficiente (y consumo concomitante de heroína), como un exceso de dosificación de metadona, hay más riesgo de padecer una sobredosis³⁶. Como lo mencionamos anteriormente, la tolerancia que se desarrolla con la administración repetida de heroína empieza a perderse de forma inmediata tras el cese del consumo, y es este mecanismo el que se asocia con un mayor riesgo de sobredosis^{35,36}.

El policonsumo es el patrón habitual entre usuarios de heroína. El consumo combinado de dos o más sustancias depresoras puede potenciar su efecto y producir la muerte por sobredosis. Esto sucede en el consumo concomitante de heroína y alcohol o benzodiazepinas¹⁰⁷. El consumo inyectado se ha documentado como una de las principales causas de morbimortalidad por heroína, sea por sobredosis^{97,99}, por causas infecciosas como el Sida u otras infecciones¹⁰⁸.

Existen factores adicionales que se han mencionado como el grado de pureza de la heroína o presencia de contaminantes, aunque es raro que una pureza inesperada o una sustancia de corte sean responsables de una sobredosis. Se ha descrito que pueden provocar muertes debidas a reacciones anafilácticas a la sustancia o sus contaminantes¹⁰⁹. También se mencionan la mayor antigüedad del consumo⁹⁸, si bien este es un factor que difícilmente puede tomarse sin tener en cuenta que además refleja un peor estado de salud, elevado nivel de dependencia de la heroína, u otras complicaciones asociadas al estilo de vida que conlleva un uso muy prolongado de heroína.

1.4 TRASTORNOS MENTALES

Los trastornos mentales representan a nivel mundial un serio problema de Salud Pública. Entre las diez enfermedades discapacitantes que se producen en el mundo, cinco son psiquiátricas, y más del 25% de la población mundial padece en algún momento de su vida de trastornos mentales y conductuales. Además, las patologías mentales tienen un gran impacto económico y sobre la calidad de vida (CV)¹¹⁰.

Los criterios diagnósticos de los trastornos mentales más utilizados, tanto en la clínica como en los estudios de investigación, se basan en la clasificación internacional de enfermedades publicado por la OMS (CIE-10)⁷⁶ y en los criterios diagnósticos establecidos por la American Psychiatric Association (DSM IV-TR)⁷⁷. Este último contiene una clasificación de los trastornos mentales que facilita la investigación, mejora la comunicación entre los clínicos y los investigadores, y

sirve de herramienta para la enseñanza de la psicopatología. Permite evaluar y establecer un diagnóstico en 5 ejes:

Eje I: En este eje se incluyen el trastorno o trastornos psiquiátricos principales que motivan una consulta. Si en el motivo no configura ningún trastorno se puede describir la sintomatología. Pertenecen a este eje: los trastornos relacionados con el consumo de sustancias, del ánimo, de ansiedad, somatomorfos, psicóticos, cognoscitivos, debidos a enfermedad médica y los trastornos de inicio en la infancia o adolescencia.

Eje II: En la evaluación de este eje se especifica si hay algún trastorno de personalidad en la base (o rasgos de algún trastorno), así como la existencia de algún trastorno del desarrollo o retraso mental (por ejemplo, trastorno de personalidad límite, retraso mental moderado, etc.).

Eje III: En este eje se especifican las enfermedades médicas actuales que son potencialmente relevantes para la comprensión o abordaje del trastorno mental (por ejemplo, alergias, hipertensión, diabetes, etc.).

Eje IV: En este eje se registran los problemas psicosociales y ambientales que pueden afectar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los trastornos mentales (por ejemplo: desempleo, problemas conyugales, pérdida de un familiar, etc.).

Eje V: En este eje se incluye la observación del entrevistador respecto al nivel general de funcionamiento y actividad de la persona mediante una escala de evaluación de la actividad global (EEAG). Esta escala evalúa el grado de funcionamiento en un rango de que va de 1 (funcionamiento bajo) al 100 (funcionamiento alto).

Los trastornos mentales que desarrollaremos en los siguientes apartados según la clasificación DSM IV-TR, incluyen los correspondientes al eje I (trastornos relacionados con el consumo de sustancias, del ánimo, de ansiedad, psicóticos y

de la conducta alimentaria) y al eje II (trastornos límite y antisocial de la personalidad).

1.4.1 Trastornos por uso de sustancias: abuso y dependencia

Los trastornos relacionados con el consumo de sustancias, tal y como se contemplan en el Eje I del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV-TR)⁷⁷, incluyen dos grupos: los trastornos por consumo de sustancias (abuso y dependencia) y los trastornos inducidos por sustancias (intoxicación, abstinencia, delirium inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, ansiedad inducida por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias y trastorno del sueño inducido por sustancias).

La dependencia se describe como un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, que se manifiesta por tres (o más) de los siguientes ítems en un período continuado de 12 meses⁷⁷:

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
2. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - El síndrome de abstinencia característico para cada sustancia.
 - Se consume la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
3. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que inicialmente se pretendía

4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia
5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (por ejemplo, visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (por ejemplo, fumar un pitillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
7. Se continúa consumiendo la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (por ejemplo, consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

Los trastornos relacionados con el consumo de sustancias constituyen un reto importante tanto para los investigadores como para los clínicos que deben diagnosticarlos y tratarlos. El abuso de cocaína, por ejemplo, puede dar lugar a cuadros sintomáticos muy similares a determinadas patologías mentales¹¹¹. Muchos síntomas de intoxicación, abstinencia y euforia de la cocaína tienen una manifestación semejante a los síntomas característicos de los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad. Por ello es fundamental llevar a cabo una evaluación adecuada y minuciosa de la comorbilidad psiquiátrica.

1.4.2 Comorbilidad psiquiátrica o patología dual

Según el National Institute of Mental Health (NIMH), comorbilidad es el término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

En el campo de la psiquiatría, la comorbilidad psiquiátrica o también denominada patología dual es la presencia simultánea de algún trastorno por uso de Sustancias (TUS) en una persona que presenta algún otro trastorno psiquiátrico diferente al derivado del uso de sustancias (No-TUS)¹¹².

Estudios epidemiológicos a gran escala en todo el mundo han demostrado que los trastornos por uso de sustancias presentan una elevada comorbilidad con otros trastornos mentales^{113,114}. Esta comorbilidad ocasiona graves consecuencias negativas a nivel clínico, de pronóstico y tratamiento¹¹⁵⁻¹²¹, y mayor riesgo de infecciones como el VIH y el VHC¹²²⁻¹²⁴. Así mismo, su presencia incrementa el uso de servicios sanitarios (urgencias y hospitalizaciones psiquiátricas)^{115,125-127} y el desarrollo de problemas sociales como el desempleo, conductas violentas y delincuencia¹²⁸⁻¹³¹. Es decir, se trata de individuos con graves problemas desde la perspectiva psicopatológica, médica y social.

Aproximadamente el 30-60% de los cocainómanos que han iniciado tratamiento para el consumo de esta sustancia presentan algún trastorno psiquiátrico concomitante¹³²⁻¹³⁴. En 2006 una revisión sistemática publicada de los manuscritos publicados en inglés desde 1970 sobre trastornos psiquiátricos y trastornos por consumo de sustancias comórbidos constató una elevada prevalencia de trastornos psiquiátricos inducidos por sustancias¹³⁵.

En nuestro medio, la prevalencia-vida de comorbilidad psiquiátrica en consumidores de heroína que inician tratamiento con metadona¹³⁶ y en jóvenes consumidores de heroína reclutados en la calle¹³⁷ es del 44% y 66%, respectivamente. Por tanto, nos encontramos ante uno de los problemas sanitariamente más graves en la atención de los consumidores de sustancias. La comorbilidad psiquiátrica en este contexto se refiere a la presencia de un trastorno relacionado con sustancias junto a otro trastorno psiquiátrico, bien del Eje I (p.ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno psicótico, trastorno de la conducta alimentaria, etc.), o bien del Eje II (trastornos de la personalidad).

Se han planteado dos hipótesis principales para explicar la comorbilidad: 1) la adicción y los otros trastornos psiquiátricos son expresiones sintomáticas distintas de anomalías neurobiológicas preexistentes similares y 2) la administración repetida de drogas, a través de mecanismos de neuroadaptación, origina cambios neurobiológicos que tienen elementos comunes con las anomalías que median ciertos trastornos psiquiátricos. En los últimos años, se han postulado los efectos neurobiológicos del estrés crónico como el puente de unión entre los trastornos por consumo de sustancias y otras enfermedades mentales¹³⁸. Asimismo, se ha planteado que los trastornos duales son el reflejo de cuatro posibles escenarios: 1) Las distintas combinaciones de TUS y otros trastornos psiquiátricos pueden representar dos o más condiciones independientes, con sus respectivos cursos clínicos y necesidades de tratamiento. Esta combinación puede ocurrir por “casualidad” o como consecuencia de compartir los mismos factores predisponentes (ej., estrés, personalidad, factores ambientales en la infancia, vulnerabilidad genética, alteraciones neurobiológicas). 2) El primer trastorno puede influir en el desarrollo de un segundo trastorno, de forma que éste siga un curso independiente. Así el consumo de drogas puede precipitar una predisposición a psicosis (por ejemplo, el consumo de cannabis como factor precipitante para un trastorno esquizofrénico) o causar un cambio fisiológico permanente que origine un trastorno permanente (por ejemplo, el consumo de estimulantes puede originar depresión o psicosis)¹³⁹. En la dirección contraria, durante la enfermedad psiquiátrica se puede desencadenar una conducta de consumo que derive en un TUS que evolucione de forma independiente (por ejemplo, el consumo de alcohol en episodios maníacos, puede derivar en un alcoholismo independiente). 3) El consumo de sustancias puede paliar la sintomatología psiquiátrica de un trastorno que no es diagnosticado o tratado convenientemente. En este caso el tratamiento adecuado de la enfermedad psiquiátrica podría hacer desaparecer el TUS. 4) Algunos síndromes pueden devenir en cuadros psiquiátricos temporales, como psicosis parecidas a esquizofrenia, como consecuencia de intoxicaciones con tipos específicos de sustancias (por ejemplo, psicosis en intoxicaciones por estimulantes) o abstinencia (por ejemplo, depresión en la abstinencia de estimulantes). Puesto que los

trastornos psiquiátricos son síndromes (patrones de síntomas con algunas pruebas de validez clínica) en vez de enfermedades con una fisiopatología conocida y con unos marcadores biológicos claros que sirvan como patrón oro para validar los diagnósticos, la identificación de forma fiable y válida de un diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica en sujetos consumidores de sustancias es fundamental. Se ha observado además que la coexistencia de dependencia (o abuso) de sustancias y otro trastorno psiquiátrico es un factor importante en el inicio, mantenimiento y evolución tanto de la patología psiquiátrica como de los trastornos relacionados con sustancias. En concreto, la comorbilidad con dependencia de sustancias se ha asociado a un peor curso de los trastornos del Eje I independientes, fundamentalmente, de los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, psicóticos y de la conducta alimentaria^{140,141}. A su vez, la patología mental dificulta el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias^{111,139,142}.

En un estudio se observó que los consumidores de opiáceos que también consumían cocaína presentaron más problemas toxicológicos y psicopatológicos que los adictos a opiáceos sin consumo de cocaína. También presentaron más trastornos de la personalidad y persistencia de síntomas depresivos durante el tratamiento para la desintoxicación de opiáceos que los adictos a heroína que no consumían cocaína¹⁴³.

A continuación se desarrollará el trastorno depresivo, que se ha documentado como el trastorno mental más prevalente en población general y en particular entre usuarios de drogas. Y es la enfermedad mental principal estudiada en el presente trabajo.

1.4.2.1 Depresión: Definición y generalidades

La depresión es un trastorno mental que se caracteriza por una combinación de tristeza, desinterés por las actividades y merma de la energía. Otros síntomas son una pérdida de la confianza y la autoestima, un sentimiento injustificado de culpabilidad, ideas de muerte que pueden desencadenar el

suicidio, una menor capacidad de concentración, y la aparición de alteraciones del sueño y la alimentación además de diversos síntomas somáticos. Aunque se presenta principalmente tras sufrir reveses en la vida, sólo se formula el diagnóstico de trastorno depresivo mayor cuando los síntomas superan un umbral y duran al menos dos semanas. Por lo general es episódica, pero puede convertirse en recidivante o crónica, siendo más frecuente entre las mujeres¹¹⁰.

Para establecer el diagnóstico según el DSM IV-TR⁷⁷, se utilizan una lista de nueve síntomas depresivos, y se requiere de una duración del episodio de al menos dos semanas. Este sistema diagnóstico divide el trastorno depresivo mayor en leve, moderado o grave, con códigos específicos para la remisión parcial/total o no especificada. El diagnóstico se establece con la presencia de al menos cinco de los síntomas y debe ser uno de ellos un estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o de la capacidad para el disfrute (Tabla 2). La gravedad de los episodios se basa en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional (Tabla 3). El trastorno depresivo mayor es recurrente o recidivante cuando ocurren dos o más episodios depresivos mayores con un intervalo de por lo menos dos meses consecutivos y además nunca hubo algún episodio de exaltación del humor (manía, hipomanía) o algún otro trastorno mental que lo explique mejor (por ejemplo, trastorno esquizoafectivo).

La depresión se considera un problema de salud pública que afecta actualmente a unos 350 millones de personas de los que menos del 25% tienen acceso a tratamientos efectivos. La encuesta Mundial de Salud Mental desarrollada por la OMS (*The World Mental Health Survey*) estimó que aproximadamente una de cada 20 personas tuvieron depresión el año previo a la encuesta. La depresión además de ser recidivante, se presenta por lo general en la juventud, todo lo cual va mermando el funcionamiento de las personas. Por estos motivos la depresión es una importante causa de discapacidad a nivel mundial en términos de años de vida perdidos por discapacidad¹⁴⁴.

En Europa, como parte de la iniciativa de la OMS, se desarrolló el Proyecto ESEMeD, acrónimo que identifica el European Study of Epidemiology of Mental

Disorders, realizado en seis países: Alemania, Bélgica, España, Francia, Holanda e Italia, y centrado en la población adulta mayor de 18 años. El diagnóstico de los trastornos mentales se hizo mediante el CIDI (Composite International Diagnostic Interview) que se basa en los criterios diagnósticos del DSM IV-TR. Los resultados muestran para España que el 19.5% de las personas presentaron un trastorno mental en algún momento de su vida (prevalencia-vida) y un 8.4% en los últimos 12 meses (prevalencia-año), siendo más frecuente el episodio depresivo mayor con 3.9% y un 10.5% de prevalencia año y vida, respectivamente¹⁴⁵.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor según DSM IV-TR⁷⁷

-
- A. Cinco o más de los síntomas siguientes durante un periodo de dos semanas y que representen un cambio respecto a la actividad previa: uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer.
- (1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.
 - (2) Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.
 - (3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
 - (4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 - (5) Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.
 - (6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 - (7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente auto-reproches o culpa por estar enfermo).
 - (8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros).
 - (9) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.
-
- B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto.
-
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.
-
- D. Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo, hipotiroidismo).
-
- E. Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de dos meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.
-

Tabla 3. Criterios específicos de gravedad/características psicóticas/remisión del episodio depresivo mayor actual (o más reciente) según DSM IV-TR⁷⁷

Leve: pocos síntomas, o ninguno, aparte de los requeridos para llegar al diagnóstico, y los síntomas provocan solo deterioro menor del desempeño laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás.

Moderado: síntomas o deterioro funcional entre “leve” y “grave”.

Grave sin características psicóticas: varios síntomas aparte de los requeridos para llegar al diagnóstico, y síntomas que interfieren notoriamente con el desempeño laboral, o las actividades sociales habituales o las relaciones con los demás.

Grave con características psicóticas: ideas delirantes o alucinaciones. Si es posible, especificar si las características psicóticas son congruentes o incongruentes con el estado de ánimo.

(a) Características psicóticas congruentes con el estado de ánimo: ideas delirantes o alucinaciones cuyo contenido es completamente compatible con los temas depresivos habituales de inadecuación personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido.

(b) Características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo: b. ideas delirantes o alucinaciones cuyo contenido no corresponde a los temas depresivos habituales de inadecuación personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido. Se incluyen síntomas, como ideas delirantes de persecución (no directamente relacionados con temas depresivos), inserción del pensamiento, transmisión del pensamiento e ideas delirantes de control.

En remisión parcial: hay síntomas de un episodio depresivo mayor, pero no se cumplen los criterios completos, o hay un período sin ningún síntoma significativo de episodio depresivo mayor que dura menos de 2 meses tras el final del episodio depresivo mayor. (Si el episodio depresivo mayor se sobre agregó a trastorno distímico, se efectúa el diagnóstico de trastorno distímico solo, una vez que ya no se cumplen los criterios completos de episodio depresivo mayor).

En remisión completa: durante los últimos 2 meses, no hubo signos ni síntomas significativos de la alteración.

1.4.2.1.a Depresión en usuarios de drogas ilegales

La prevalencia de depresión en usuarios de drogas es más alta que en la población general y varía ampliamente dependiendo del tipo de usuarios de drogas que se estudie, de los instrumentos que se empleen, así como del periodo de tiempo que se considere^{137,146-151}. La coexistencia de este trastorno mental con el consumo de sustancias ejerce una interacción en las consecuencias negativas de cualquiera de estos procesos por separado. Así, acarrea consecuencias negativas en el uso de servicios sanitarios^{125,127}, favorece la adquisición de

infecciones como el VIH o interfiere con su tratamiento^{123,152,153}, y aumenta el riesgo de recaídas en el tratamiento por el consumo de drogas^{154,155}.

El estudio de la depresión en consumidores de cocaína se caracteriza por su heterogeneidad de poblaciones e instrumentos de medida. Así, Falck y col¹⁴⁷ estudiaron una muestra de 430 usuarios de cocaína crack y midieron la depresión con el BDI, una escala atemporal que detecta la depresión (Beck Depression Inventory), e identificaron una depresión severa en el 17% y una depresión moderada en el 39.3% de los sujetos. Por otro lado Brown y col¹⁴⁶ valoraron la depresión con el SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III) en 78 pacientes consumidores de cocaína y encontraron que el 43.8% de sujetos presentaban depresión actual, y el 50.7% depresión alguna vez en la vida. Finalmente Johnson y col¹⁴⁹ informaron que en mujeres usuarias de cocaína crack la depresión alguna vez en la vida era de 40% empleando el DIS (Interview Schedule Screener) para el diagnóstico de la depresión.

Así pues, podemos decir que las cifras de prevalencia de depresión en consumidores de cocaína oscilan en un rango de entre el 16 y el 50%. Dichas cifras no sólo dependen del entorno y los instrumentos de medida, como se ha señalado. Igualmente varían las muestras de estudio en las que es muy frecuente encontrar que la cocaína no es la única sustancia que se consume por parte de los usuarios, siendo frecuente que se combine con heroína u otros opiáceos, alcohol y cannabis.

En cuanto a la prevalencia de la depresión en usuarios de heroína, ésta oscila entre el 16-44%, compartiendo algunas de las limitaciones antes señaladas para los consumidores de cocaína. Magura y col¹⁵⁰ estudiaron pacientes en tratamiento con metadona, emplearon el SCID como instrumento y encontraron que la prevalencia de depresión reciente y alguna vez en la vida era de 30% y 44% respectivamente. De otro lado, Teesson y col¹⁵¹ en su estudio realizado en usuarios de heroína compararon dos grupos de usuarios según recibían o no tratamiento para el consumo, utilizando el CIDI para la valoración de los trastornos mentales. En este estudio se encontró que el 25% del total de

participantes cumplían los criterios diagnósticos del DSM IV-TR para depresión mayor, pero no encontraron diferencias en las prevalencias de este trastorno entre ambos grupos. Por su parte Rodríguez-Llera y col¹³⁷ en su estudio de comorbilidad psiquiátrica en usuarios comunitarios de heroína utilizó el PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders) para el diagnóstico de los trastornos mentales, en este estudio se encontró que el 17.4% de la muestra presentaba depresión mayor alguna vez en la vida. Finalmente, Havard y col¹⁴⁸ en su estudio de seguimiento en sujetos con dependencia a heroína utilizaron el CIDI para el diagnóstico de depresión mayor. La prevalencia de depresión mayor al inicio del estudio fue 26%, la cual disminuyó hasta el 11% tras recibir tratamiento durante un periodo de 12 meses (26% vs 11%, $p < 0.001$).

La comorbilidad, como ya se ha comentado, ocasiona un incremento de la demanda de servicios socio-sanitarios, principalmente de las admisiones en urgencias. Así queda constatado en diferentes estudios. Uno retrospectivo evaluó las admisiones a urgencias (durante 1994-1998) en pacientes con trastornos mentales. Encontró que los pacientes con presencia de algún trastorno mental concomitante con aquel ocasionado por el uso de sustancias (o patología dual) presentó un mayor número de visitas a urgencias (media 5.2; Desviación Estándar, DE 7.4) frente a quienes acudieron con un trastorno mental diferente al relacionado con el uso de sustancias (media 2.8; DE 3.9)¹²⁵. Otro estudio prospectivo que valoró la patología dual en las urgencias psiquiátricas de un hospital general de Barcelona (durante 6 meses), señaló que el 17% de las 1227 admisiones a este servicio se relacionaba con un diagnóstico de patología dual, siendo depresión mayor en el 23% de casos. Así mismo, demostraron que la patología dual presentaba el más alto nivel de severidad clínico comparado con aquellos que no la presentaron¹²⁷.

La depresión también puede estar asociada con las conductas de riesgo que facilitan la adquisición de infecciones como el VIH, Hepatitis B o C así como el incumplimiento del tratamiento antirretroviral. Así lo demuestra un estudio de 109 consumidores de opioides admitidos a tratamiento. Estos se distribuyen en

dos grupos según la presencia o no de comorbilidad psiquiátrica alguna vez en la vida. La comorbilidad psiquiátrica (44% de la muestra) estuvo asociada con adoptar conductas específicas de riesgo para adquirir el VIH, como el hecho de compartir las jeringas o agujas o usar menos el preservativo. Por otro lado la comorbilidad también se asociaba con mayores trastornos debido al consumo de alcohol¹²³. En otro estudio en Barcelona se analizaron 118 mujeres usuarias de drogas de las cuales el 27% eran seropositivas para el VIH, y encontraron que la infección por VIH se asociaba con el uso de jeringuillas reutilizadas, el trastorno de personalidad antisocial, tener una pareja sexual con infección VIH y tener una depresión mayor inducida por sustancias¹⁵³. Los síntomas depresivos también influyen negativamente en el cumplimiento del tratamiento antirretroviral “HAART”. Así lo constatan Cook y col¹⁵² en una cohorte nacional de mujeres usuarias de drogas ilegales y VIH.

La depresión influye negativamente en la remisión y recaída de la dependencia de sustancias. Son varios los estudios que así lo señalan. Hasin y col¹⁵⁴ en un seguimiento de pacientes con dependencia a cocaína, heroína y/o alcohol encontró que la depresión (tanto la presente como el antecedente de la misma) inducida por sustancias disminuye las probabilidades de remisión del consumo. Igualmente la presencia de depresión en el periodo de abstinencia favorecía una futura recaída en el consumo después del alta hospitalaria. Posteriormente Samet y col¹⁵⁵, estudiaron el efecto de la depresión tanto independiente como inducida por sustancias en un seguimiento de pacientes usuarios de heroína. Este estudio concluyó que la depresión independiente e inducida por sustancias predecía el uso de alcohol, cocaína o heroína después del alta hospitalaria.

1.4.2.1.b Factores relacionados con la depresión en usuarios de drogas ilegales

La trascendencia de la depresión en los usuarios de sustancias, tanto como causa o como efecto, ha determinado la existencia de una amplia área de estudio de los factores que la determinan. La depresión aumenta el consumo de sustancias al tiempo que el consumo de sustancias predispone al episodio

depresivo, tanto en el consumo de cocaína como de heroína. El grueso de estas investigaciones en depresión y cocaína/heroína se han desarrollado en poblaciones de usuarios de drogas captados en centros de tratamiento o en pacientes psiquiátricos, en detrimento de aquellas que reclutan a usuarios en la comunidad. No existen muchos estudios que lo hayan hecho en este último contexto.

En relación a la depresión y la cocaína, tanto en el ámbito clínico como en el comunitario, un mayor consumo, en frecuencia y/o tiempo de duración, han sido relacionados con mayores tasas de depresión¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. El consumo elevado y repetido de cocaína produce una estimulación crónica y excesiva de los circuitos de recompensa cerebrales. Éstos terminan adaptándose a esta situación de hiperestimulación, por lo que terminan por "necesitar" mantener estos niveles para tener un funcionamiento normal. De ahí que la interrupción o reducción del consumo pueda ir asociado a un cuadro depresivo^{111,159}. Además, la depresión en consumidores de cocaína juega un papel importante en el tratamiento de las adicciones. Así, en relación a los factores asociados con las recaídas en el consumo de drogas, ha sido descrito que una mayor intensidad de síntomas depresivos durante el tratamiento se asociaba con el deseo intenso (*craving*) de consumir cocaína, pero también alcohol y otras drogas¹⁴⁶.

De los pocos estudios existentes en el ámbito comunitario, un estudio en usuarios de crack señala como factores relacionados con la depresión, además del hecho de consumir cocaína, un menor soporte familiar y social, peor condición médica, problemas legales, y el uso de alcohol. Siendo condiciones de menor riesgo de depresión: ser hombre, afroamericano y tener un nivel de estudios universitarios¹⁴⁷.

En lo referente a usuarios de heroína, el problema relativo a las poblaciones estudiadas se repite. Nuevamente es muy complicado encontrar estudios realizados al margen del ámbito asistencial. Es de interés, dentro del ámbito clínico, un estudio longitudinal prospectivo realizado en sujetos consumidores de heroína resalta una severa discapacidad física y el trastorno de

estrés post traumático (TEPT) como factores asociados de manera independiente con la depresión reciente (en los previos 30 días)¹⁵¹.

En estudios realizados en inyectadores de drogas, que proceden tanto del ámbito clínico como del comunitario, y cuyo consumo mayoritario es de opiáceos, se han encontrado otros factores relacionados con la depresión entre los que destacan: una mayor predisposición a compartir jeringuillas con el consecuente riesgo de adquirir infecciones como el VIH o hepatitis¹⁶⁰. Como se ha dicho con anterioridad para otras poblaciones, la depresión también se asoció con el consumo de alcohol. En este caso, el consumo de alcohol podría inducir la aparición de síntomas depresivos especialmente en presencia de un consumo de opiáceos. También se ha descrito en pacientes deprimidos una mayor tendencia a participar en el tratamiento para abandonar el consumo. Cabe elucubrar que en este caso es posible que la depresión desempeñe cierto papel motivador en la búsqueda de cualquier tipo de ayuda, y esta incluya la del tratamiento de su adicción¹⁶⁰. Finalmente, entre usuarios de drogas inyectadas, la depresión también se asocia con la carencia o menor apoyo social¹⁶¹.

En resumen, la relación entre consumo de sustancias y depresión es bidireccional. Por un lado, la prevalencia aumenta conforme lo hace el consumo crónico de cocaína, heroína y alcohol. Así mismo, se relacionan con una mayor aparición de depresión, características socio-demográficas principalmente ser mujer o un menor nivel de estudios; y de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como el TEPT. Por otro lado, la presencia de depresión se relaciona con un mayor riesgo de futuras recaídas en el consumo de sustancias, mayor riesgo de adquirir infecciones por inyección y con un menor apoyo social, aunque, paradójicamente, la depresión puede convertirse en una especie de facilitador de la búsqueda de tratamiento.

1.4.2.1.c Depresión y sobredosis de opiáceos

La depresión y las sobredosis son muy frecuentes entre usuarios de heroína como se ha descrito anteriormente. Ambas situaciones se pueden modificar y de esta manera prevenir sus consecuencias.

Las intervenciones para reducir la morbi-mortalidad relacionada con las sobredosis de heroína son variadas y a distintos niveles. Incluyen programas de sustitución de opiáceos como la metadona/buprenorfina, provisión de ampollas de naloxona (antagonista de la heroína), medidas de reducción de daño mediante supervisión de la inyección de la droga con jeringuillas de un solo uso, aquellas dirigidas a cambiar la vía de administración de la droga e incluso la prescripción médica de la heroína como ocurre en algunos países¹⁶².

La sobredosis no mortal y la depresión comparten algunos factores con los que se relacionan, los cuales se han descrito en apartados anteriores. En general se asocian con un mayor consumo de opiáceos^{105,148} así como el uso de otras sustancias depresoras como las benzodiazepinas o alcohol^{105,163}, el uso de otras drogas inyectadas además de la heroína^{148,164}, y mayor riesgo de adquirir infecciones como el VIH¹⁰⁸. Por el contrario, el tratamiento de mantenimiento con metadona protege de las sobredosis¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ al tiempo que ha demostrado mejorar la depresión en esta población¹⁶⁸.

A pesar de la relevancia que tienen tanto la depresión como las sobredosis en los usuarios de drogas, en especial de opiáceos, el número de estudios que la investigan es bajo y sus resultados controvertidos. Las variaciones observadas en ellos respecto a los tipos de participantes, las sustancias que estos usan, las definiciones de sobredosis o las escalas que determinan la existencia de depresión hacen complicada la generalización de resultados. A diferencia de la mayoría de estudios que se han realizado en muestras clínicas, Tobin y Latkin¹⁶⁴ estudiaron una muestra comunitaria de 729 usuarios de opiáceos y cocaína en Estados Unidos. Este estudio investigó la relevancia de la depresión en la sobredosis no mortal de drogas, y mostraron que un puntaje alto de síntomas depresivos se

asociaba con presentar sobredosis en los últimos 12 meses (RR 3.06; IC 1.33-7.05) después de ajustar por edad, sexo, frecuencia de inyección y problemas físicos de salud. Esta misma asociación entre sobredosis y depresión se encontró en otro estudio realizado en el mismo entorno pero en pacientes en desintoxicación¹⁶⁹, así como en una muestra pequeña de usuarios de heroína en Australia, en la que apareció una alta prevalencia de sobredosis (alguna vez en la vida) entre aquellos que presentaban síntomas depresivos¹²¹. No obstante, otros estudios mostraban diferentes resultados. También en Australia, el estudio de una muestra clínica no encontró asociación entre la sobredosis no intencionada y la depresión¹⁷⁰. Igualmente otro estudio de seguimiento que evaluó el curso de la depresión respecto al tratamiento, tampoco encontró relación entre depresión reciente y sobredosis reciente¹⁷¹.

Así pues, la relación entre sobredosis y depresión no está claramente determinada. Requiere de estudios que definan bien sus variables y tengan en cuenta las diferentes circunstancias de sus participantes.

1.4.2.2 Trastornos de la personalidad

Además de la elevada comorbilidad con trastornos del Eje I del DSM IV-TR, los trastornos de la personalidad (pertenecientes al Eje II) son frecuentes entre los consumidores de sustancias tanto en muestras clínicas¹⁷² como en muestras no clínicas^{173,174}. Las tasas de prevalencia de los trastornos de la personalidad en individuos con trastornos por consumo de sustancias son aproximadamente cuatro veces más elevadas que en la población general. Las estimaciones de prevalencia global de trastornos del Eje II oscilan entre el 34.8% y el 73.0% [mediana 56.5%]¹¹⁸. Los estudios que se han realizado en usuarios de drogas, donde los sujetos de estudio se captaron mayormente en centros de tratamiento, identifican los trastornos de personalidad antisocial y límite como los más frecuentes (entre 30 y 70%, siendo algo más frecuente el antisocial)¹⁷⁵⁻¹⁷⁸, seguidos del histriónico y narcisista (todos ellos pertenecientes al Cluster B de los trastornos de la personalidad). Existen estudios indagando en la génesis de esta posible relación. Así encontramos un estudio realizado en 1978 adolescentes de

Estados Unidos, que tras estudiar sus patrones de personalidad, postula la existencia de un estilo disfuncional de regulación de las emociones en aquellos con trastornos de la misma. E indica que son precisamente las conductas que se dirigen por las emociones el núcleo de futuras conductas de riesgo como el consumo de sustancias y la delincuencia¹⁷⁹. Igualmente, en otros estudios, se han identificado alteraciones en el circuito de gratificación que podrían predecir el desarrollo posterior de una personalidad con alta vulnerabilidad al consumo de sustancias¹⁸⁰.

En usuarios de sustancias, tener uno o más trastornos de la personalidad del Cluster B acarrea graves consecuencias relacionadas con sus patrones de consumo, la transmisión de infecciones y peores resultados terapéuticos. Respecto al consumo de drogas, está muy descrito que los diferentes trastornos de personalidad se relacionan con un mayor consumo de sustancias. Los trastornos de personalidad del Cluster B, donde predomina la dificultad en el control de los impulsos, suelen presentar dependencia a múltiples sustancias, como los opiáceos, cocaína y alcohol¹⁸¹. Se ha visto que el trastorno de la personalidad antisocial se asocia con un consumo más intenso de cocaína¹⁸². Pero también que las personas dependientes de alcohol presentan una alta prevalencia de trastornos de la personalidad, en especial los límite (26.1%), obsesivo (31.4%) y antisocial (15.9%)^{183,184}.

Otra consecuencia de la relación consumo de sustancias y trastorno de la personalidad que se ha documentado se relaciona con el aumento de la vulnerabilidad a infecciones, en especial al VIH. Existe una mayor prevalencia de trastornos de la personalidad en infectados por VIH (33% vs 15%)¹⁸⁵. Y parte de esta alta prevalencia ha sido atribuida a que entre los inyectadores de drogas, los sujetos con trastornos de la personalidad, sobre todo antisocial, tienden a compartir las jeringuillas u otros materiales usados para la administración de la droga^{185,186}.

A nivel de cumplimiento terapéutico, los pacientes con marcados rasgos de personalidad antisocial y límite han demostrado tener más dificultades para seguir

el tratamiento. Presentan algunas características que influyen en un inadecuado cumplimiento entre las que destacan, para explicar este hecho, una búsqueda de objetivos diferentes a la recuperación, desconfianza en sí mismos y en el tratamiento¹⁸⁷.

Finalmente los trastornos de la personalidad tienen una influencia crucial en la CV de los pacientes. Cuando además de estos trastornos, se añade el uso excesivo de sustancias, la disminución de la CV es notable¹⁸⁸.

Las consecuencias sobre la CV de los trastornos de la personalidad y el uso de sustancias serán ampliamente desarrolladas en el apartado 1.5 de la presente introducción.

1.4.2.3 Diferencias de género en los trastornos mentales

En las últimas décadas se ha incrementado el interés en el estudio de la influencia del género en los trastornos mentales en general, no siendo el trastorno por uso de sustancias ajeno a ello. Se cree que las diferencias de género en la prevalencia de los trastornos mentales se deben a las diferencias en los típicos estresores, recursos de afrontamiento y las estructuras de oportunidad que permiten expresar la angustia psicológica. Esta disposición es diferente en hombres y mujeres, pero también entre diferentes países e incluso parece haber cambiado a lo largo de la historia¹⁸⁹.

La mayoría de estudios han evaluado estas diferencias de género en muestras de pacientes con patología psiquiátrica sin uso de sustancias (No-TUS) y con uso de sustancias (TUS) por separado, pero ha sido escasamente estudiado en pacientes con patología dual. Aunque existen ciertas discrepancias, se ha visto que la condición de ser hombre o mujer puede influir en la prevalencia de las enfermedades psiquiátricas, así como su curso, el pronóstico, la demanda y la respuesta al tratamiento.

En la revisión bibliográfica de Miquel y col¹⁹⁰ respecto a las diferencias de género en pacientes duales, encontraron que la prevalencia de trastornos

psicóticos y bipolares en los hombres era mayor; mientras que en las mujeres fue más alta la prevalencia de los trastornos de ansiedad y afectivos. Esta distribución de los trastornos es similar a la distribución encontrada en población general¹⁹¹.

Aunque es escaso el estudio de las diferencias de género en consumidores de cocaína, podemos citar el estudio de Najavits y Lester¹⁹² realizado en pacientes con dependencia a cocaína y que excluía la dependencia a opiáceos. Comparadas con los hombres, las mujeres tuvieron mayores problemas socio-económicos y familiares, más dificultades físicas y traumas sexuales. Y en lo referente a enfermedades mentales, en las mujeres apareció el doble de trastornos por ansiedad, resaltando entre ellos el trastorno por estrés postraumático (TEPT). No obstante, las mujeres se comprometieron más con el tratamiento, presentaron mejor actitud hacia él, y mejores expectativas de éxito participando en más actividades semanales de auto-ayuda que los hombres.

Las diferencias de género también se han estudiado en usuarios de opiáceos. Grella y col¹⁹³, estudiaron estas diferencias en una sub-muestra de sujetos con abuso o dependencia de heroína u otros opiáceos (N=578), encontrando ciertas diferencias. El trastorno mental más frecuente en toda la muestra fue la depresión mayor (52%) seguida de los trastornos de ansiedad en su conjunto (39%). En general no se encontraron diferencias de género significativas respecto al riesgo de tener algún desorden no-TUS del Eje I. De otro lado, cerca de la mitad de la muestra reunía criterios para tener algún trastorno de personalidad (Eje II), siendo la personalidad antisocial el trastorno más frecuente (30%), aunque tampoco se encontraron diferencias por sexo. Por su parte Magura y col¹⁵⁰ en una muestra de adictos a opiáceos y cocaína, ponen de manifiesto que ambos sexos comparten el mismo número de trastornos mentales. Sin embargo existe una mayor tendencia de los hombres a presentar trastornos relacionados con el consumo de sustancias, mientras que en las mujeres predominan los trastornos del ánimo o ansiedad.

En resumen, aunque existen discrepancias en los estudios, se puede afirmar que en usuarios de drogas existen diferencias de género. Las mujeres

suelen tener una mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos (no-TUS) especialmente depresión y ansiedad, así como un mejor compromiso con el tratamiento. Los hombres, sin embargo, suelen presentar mayor prevalencia de esquizofrenia o trastorno bipolar.

1.4.2.3.a Depresión y la influencia del género en usuarios de drogas

Como ocurre en la población general, la prevalencia de la depresión en usuarios de drogas es dos veces más alta en las mujeres que en los hombres^{137,150,194}. Las razones precisas de esta diferencia se desconocen; sin embargo se cree que podría ser el resultado de una combinación de diferencias de género en cuanto a los estilos cognitivos, factores biológicos y diferentes estresores psicológicos y económicos¹⁹⁵. Además se postula una mayor vulnerabilidad genética en las mujeres a desarrollar depresión^{196,197}.

En usuarios de drogas, la relevancia de la depresión ya ha sido resaltada en anteriores apartados. En los estudios que determinan la relación de ésta con el uso de sustancias, muchos analizan el género como una covariable, pero muy pocos determinan los factores que influyen en la depresión para hombres y mujeres por separado. Los pocos estudios de los que se dispone, se han realizado en muestras con una mayor proporción de hombres, existiendo una pobre representación de las mujeres en los diferentes análisis.

En una revisión de la literatura donde se incluyen muestras de usuarios/as captadas en el ámbito clínico, se observó que la depresión en los hombres suele ser secundaria al consumo de sustancias, siendo además una patología difícil de tratar. En las mujeres, la depresión suele ocurrir independiente del consumo, está asociado con cuadros ansiosos, y también existe con más frecuencia un consumo compulsivo de drogas¹⁹⁰.

Hasta donde se sabe, un solo estudio ha determinado los factores asociados con tener depresión en usuarios de sustancias en ambos sexos por separado. Fue en consumidores de drogas inyectadas procedentes del ámbito comunitario. En hombres, el uso de *speedballs* (inyección de cocaína y heroína

juntas) en la última semana, era el único factor asociado a tener depresión; mientras que el soporte social tenía un efecto protector. En las mujeres, el tabaquismo, el mayor tiempo de inyectarse drogas, y carecer de algún seguro médico eran los factores asociados con la depresión; mientras que el apoyo social igualmente las protegía. Si bien el menor apoyo social se asocia con un mayor riesgo de depresión en ambos sexos, se pueden encontrar ciertas diferencias. En las mujeres este apoyo social deriva de diferentes ambientes: su entorno familiar, su círculo de amigos, de alguna persona cercana o de su pareja; en los hombres, era principalmente a expensas de su entorno familiar¹⁶¹. La importancia del apoyo social, radía en los efectos que se produce a distintos niveles. Un mayor apoyo social puede mejorar la depresión, disminuir las conductas de riesgo e incrementar la frecuencia de realización de pruebas para la detección de VIH¹⁹⁸.

Así pues, las diferencias de género son muy relevantes a la hora de abordar la depresión en usuarios de sustancias. Y han sido escasamente estudiadas. Determinando estas diferencias pueden establecerse abordajes diferentes y más pormenorizados del problema, en especial en las mujeres. Ellas son las que están peor representadas en las muestras de pacientes. Y ello determina que en los estudios globales (uniendo hombres y mujeres), estén más pobremente reflejadas en sus resultados globales.

1.5 CALIDAD DE VIDA

1.5.1 Definición y clasificación

La Calidad de vida (CV) se define de acuerdo con un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, de grupo a grupo y de lugar a lugar; así, la CV consiste en la sensación de bienestar que puede ser experimentada por las personas y que representa la suma de sensaciones subjetivas y personales de sentirse bien¹⁹⁹. CV es un concepto multidimensional que incluye estilo de vida, vivienda, satisfacción en la escuela y en el empleo, así como situación económica²⁰⁰. En el área médica el enfoque de CV se acostumbra limitar a la relacionada con la salud tomando el nombre de Calidad de Vida

Relacionada con la Salud (CVRS). Este término permite distinguirla de otros factores y está relacionado tanto con la propia enfermedad, como con los efectos del tratamiento²⁰¹.

Según Patrick y Erickson²⁰², la CVRS se define como el valor asignado a la duración de la vida que se modifica por la percepción de las limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de enfermedad, lesiones, el tratamiento y/o las políticas de salud.

La CVRS tiene diversas aplicaciones en el ámbito sanitario²⁰³, desde la práctica clínica y los ensayos clínicos hasta la salud pública donde se ha utilizado por ejemplo en estudios de efectividad, en la monitorización de la salud poblacional, etc. Ello ha permitido conocer mejor sus características como indicador al tiempo que permite obtener normas de referencia para la población general y para grupos específicos de pacientes.

Se pueden encontrar en la literatura diferentes formas de clasificar los instrumentos que miden la CVRS. Quizá sea la más extendida aquella que diferencia entre instrumentos genéricos y específicos.

Instrumentos genéricos: Son aquellos aplicables a cualquier tipo de afección o población por haber sido elaborados sin una población diana específica. Incluyen un amplio espectro de dimensiones de CVRS. La principal ventaja de este tipo de instrumentos, es que permite la comparación entre pacientes con diferentes afecciones. Además, son instrumentos muy útiles para aquellas enfermedades o afecciones en las que no existen instrumentos específicos. Precisamente su propia versatilidad determina que no sean tan sensibles como los instrumentos específicos²⁰⁴.

Para medir la CVRS en usuarios de drogas se han empleado una variedad de test genéricos, como el Nottingham Health Profile²⁰⁵, el SF-36²⁰⁶, EuroQoL²⁰⁷.

El **Nottingham Health Profile (NHP)** es un instrumento genérico que fue desarrollado originalmente en Gran Bretaña a finales de los años 70. Fue

traducido y validado al castellano en 1990 por Alonso y col²⁰⁸. Sus autores aseguran que se ha mostrado apropiado para: (1) la evaluación de las intervenciones médicas o sociales, en diseños pre-post; (2) como medida de resultado para comparaciones entre grupos; (3) como herramienta de encuesta para poblaciones seleccionadas; (4) para el seguimiento a lo largo del tiempo de cambios en los pacientes con enfermedades crónicas; (5) como complemento a la historia clínica, y (6) para ensayos clínicos con grupos seleccionados de pacientes. El cuestionario es más adecuado para pacientes con un cierto nivel de afectación del estado de salud, ya que el instrumento carece de ítems de salud positiva. Consta de dos partes, la primera está formada por 38 ítems pertenecientes a seis dimensiones de la salud: Energía (3 ítems), Dolor (8 ítems), Movilidad física (8 ítems), Reacciones emocionales (9 ítems), Sueño (5 ítems), y Aislamiento social (5 ítems). Las puntuaciones se pueden obtener para cada una de las dimensiones en un rango de 0 (mejor estado de salud) a 100 (peor estado de salud), pudiendo obtener una puntuación total en el mismo rango calculando la media de todas las dimensiones del perfil NHP. La segunda parte consiste en siete preguntas sobre la existencia de limitaciones a causa de la salud en siete actividades funcionales de la vida diaria: en el trabajo, las tareas domésticas, la vida social, la vida familiar, la vida sexual, las aficiones y el tiempo libre que pueden analizarse como variables categóricas. Finalmente el NHP fue diseñado para su uso auto-administrado, pero la consistencia interna no mostró diferencias cuando son administrados mediante entrevista²⁰⁹.

El cuestionario de salud **SF-36** fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS)²⁰⁶. Ha sido traducido en más de 50 países como parte del International Quality of Life Assessment (IQOLA) entre los que se encuentra España²¹⁰ donde se ha utilizado ampliamente. Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto en pacientes como en población general. Está compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud y se agrupan en 8 dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol

emocional y salud mental. Para el cálculo de las puntuaciones de cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que va desde 0 (el peor estado de salud para esta dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). Además el cuestionario permite el cálculo de 2 puntuaciones sumario, la componente sumario físico (PCS) y la mental (MCS), mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión. Posteriormente se han desarrollado versiones reducidas con el fin de facilitar su uso en investigación epidemiológica y clínica (SF-12^{211,212}).

El EuroQOL (EQ-5D), fue diseñado por el Grupo de Investigación Euro QoL en 1990²⁰⁷ que incluye varios países de los cinco continentes, y ha sido adaptado y validado en España por Badía y col²¹³. Fue diseñado para ser auto administrado en población general o en grupos de pacientes con diferentes patologías y también en forma de entrevista personalizada o por vía telefónica. El instrumento consta de dos partes, la primera corresponde a la descripción del estado de salud en cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividad habitual, dolor/malestar y angustia/depresión) cada una de estas dimensiones se divide en tres niveles de gravedad (no problemas, algunos problemas y muchos problemas o incapacidad para la actividad). Por otro lado, en la segunda parte del cuestionario el sujeto debe puntuar una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general, y finalmente contiene un índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. Combinando los valores de los diferentes niveles de cada dimensión, el EQ-5D permite clasificar el estado de salud de un individuo en una de las 243 posibles combinaciones de estados de salud.

Instrumentos específicos: son aquellos desarrollados de manera concreta para una afección o población. Los instrumentos específicos incluyen aquellos aspectos importantes de una determinada enfermedad, una población, o un síntoma clínico específico. Se complementa con los genéricos de tal modo que si bien tienen la ventaja de ser muy sensibles en la enfermedad o población para los

que fueron diseñados, tienen la limitación de no permitir comparaciones fuera de estos grupos.

En usuarios de drogas se han empleado en menor proporción estos instrumentos. En Canadá se diseñó el IDUQOL (The Injection Drug User Quality of Life Scale) dirigida a usuarios de drogas inyectadas e incluye la evaluación de las áreas física, social, psicológica, ocupacional y geográfica en 21 ítems²¹⁴; aunque previamente incluía 17 ítems²¹⁵. Más tarde se desarrolló una versión de 22 ítems dirigida a evaluar la Calidad de Vida en usuarios de drogas en general tomando el nombre de DUQOL (Drug User Quality of Life Scale). Para su uso en España, se validaron tanto la versión de 21 ítems²¹⁶ como la de 22 ítems²¹⁷. En Francia, se desarrolló el ALQOL 9²¹⁸ (Quality of Life in Alcohol Dependence), una escala de 9 ítems adaptada a partir del SF-36 y diseñada para evaluar la Calidad de Vida en pacientes con dependencia al alcohol. Esta escala incluye un ítem por cada una de las dimensiones del SF-36, excepto la salud mental que corresponde a 2 ítems. En España, se diseñó un HRQoLDA para evaluar la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas (HRQoLDA-Health-Related Quality of Life for Drug Abusers) basado en el modelo biaxial de la adicción, este instrumento consta de 20 ítems que evalúan los efectos físicos y psicosociales que produce el consumo de sustancias^{219,220}.

1.5.2 Calidad de vida en usuarios de drogas

En el campo de las drogodependencias el estudio de la CVRS se ha realizado en mayor proporción en muestras de consumidores de opiáceos que se captan en los centros de tratamiento. A partir de la evidencia científica que se ha desarrollado en los últimos años, se puede afirmar que la CVRS es un indicador de gran utilidad a distintos niveles. Ha sido útil para analizar el impacto de los programas de reducción del daño, también se pueden efectuar comparaciones en CVRS entre distintas poblaciones de estudio, también se ha utilizado para analizar la influencia del consumo de sustancias u otras características y recientemente se ha sugerido como instrumento de evaluación del tratamiento para el consumo de sustancias.

En Austria, se realizó un estudio²²¹ en 53 pacientes dependientes de opiáceos admitidos a tratamiento en dos grupos en un seguimiento a 3 años para comparar la metadona oral versus buprenorfina sublingual. Tras el seguimiento, en ambos grupos se encontró una mejoría sobre la calidad de Vida aunque no se pudo distinguir en qué medida influía uno u otro tratamiento de sustitución o la influencia de otros factores (poli consumo, inyección de drogas, uso de cocaína y heroína, desempleo, si cuenta con una vivienda estable). En España, un estudio transversal en una muestra de usuarios que participaban en el programa de mantenimiento con metadona de la comunidad vasca, encontró que el SF-36 es un instrumento de medida del estado de salud con una alta consistencia interna, siendo capaz de discriminar pacientes en diferentes estadios de tratamiento²²². De otro lado, en Barcelona²²³ un estudio de seguimiento con evaluaciones en los meses 1, 3, 6 y 12 en dependientes de opiáceos admitidos a un programa de mantenimiento con metadona, encontró que la CVRS medida con el NHP experimentaba mejoría en todas las dimensiones del instrumento ya desde el primer mes de seguimiento, además que al finalizar el primer año se observó que el consumo de heroína y la frecuencia de la inyección de drogas era significativamente menor en los pacientes que completaron el seguimiento respecto a quienes lo abandonaron. De esta manera se pone en evidencia que el NHP puede ser considerado un instrumento que permite evaluar la efectividad del programa de mantenimiento con metadona.

La CVRS también se ha usado para comparar este indicador en consumidores de drogas respecto a otros grupos poblacionales. En Canadá, el estudio de Millson y col²²⁴ midieron la CVRS con el SF-36, y compararon las puntuaciones en los pacientes en tratamiento con metadona respecto a la población general y respecto a otros pacientes con enfermedades crónicas. Se encontró que los usuarios de opiáceos percibían peor su salud mental y física comparada con la población general y aquellos sujetos con problemas médicos, pero fue muy parecida a como lo percibían aquellos con enfermedad mental.

De otro lado, también se ha estudiado el impacto de las características del consumo de drogas u otros factores sobre la CVRS. Falck y col²²⁵ en una muestra no clínica de consumidores de crack usaron el SF-36 y estudiaron la frecuencia del consumo de crack, tabaco y alcohol y la intensidad de la dependencia en los últimos 6 meses. En este estudio, cerca del 50% de la muestra se encontraba en el rango de 30-39 años donde además predominaban los hombres (60%), sólo la mitad poseía educación secundaria o superior y el 66% eran desempleados. El análisis de correlación entre las puntuaciones de cada dimensión del SF-36 y la frecuencia e intensidad de la dependencia de las sustancias muestra que una mayor intensidad de la adicción al crack se relaciona con una menor puntuación en todas las dimensiones del SF-36; de manera similar la frecuencia de uso de crack afecta todas las dimensiones del SF-36 excepto el funcionamiento físico. De otro lado Ventegodt y col²²⁶ exploraron 11 sustancias que incluían cocaína y heroína, cannabis y alcohol, entre otros en una muestra de la población general de Dinamarca. Se encontró que casi la mitad de la población danesa consumía drogas ilícitas principalmente entre jóvenes donde los estimulantes mostraron significativa correlación con la CVRS, aunque en general en este estudio no es posible precisar en qué medida influye el consumo de sustancias ni el sentido de esta asociación, ya que no se consideraron más variables de consumo u otros factores no relacionados con el consumo que también pueden estar influyendo. Otros estudios realizados en consumidores de opiáceos en tratamiento con metadona exploraron más factores además de los relacionados con el consumo de drogas revelando la multiplicidad de factores que pueden deteriorar la CVRS. El desempleo, bajo nivel educativo, la infección por VIH, el consumo de cocaína así como los días de consumo, la edad de la primera inyección, el policonsumo, enfermedades médicas crónicas y el abuso sexual se relacionaban con una peor CVRS^{227,228}.

Recientemente se ha considerado a la CVRS como un indicador útil en la evaluación del tratamiento del consumo de sustancias. En España, Gonzales-Saiz y col²²⁹ tras una revisión de la literatura científica afirman que la CVRS es un indicador útil para evaluar los resultados terapéuticos en sujetos dependientes de

drogas, donde además señala que la mayoría de estudios se han realizado en consumidores de opiáceos en tratamiento. En Estados Unidos²³⁰ un grupo de expertos en drogas ha sugerido que la CVRS sea considerada un indicador que mida los resultados del tratamiento porque permite la valoración de otros aspectos no relacionados con el consumo. Es importante mencionar que el proceso adictivo altera el funcionamiento a distintos niveles (psicológico, relaciones interpersonales, laboral, familiar, etc.). Por lo tanto es importante que en el momento de valorar los resultados del tratamiento se tengan en cuenta estas consecuencias del consumo, además de aquellas relacionadas al uso de drogas como la frecuencia y la cantidad de la droga consumida.

1.5.3 Calidad de vida relacionada con la salud y los trastornos mentales

El estudio de la CVRS de los trastornos psiquiátricos independientes, es decir, que no se relacionan con el consumo de alguna sustancia, ha suscitado gran interés en los últimos años. En general podemos decir que se ha encontrado un importante deterioro de la CVRS cuando se evalúan los trastornos de ansiedad, afectivos y de la personalidad.

Comer y col²³¹ estudiaron una muestra representativa de la población general (18 años o más) de Estados Unidos que forma parte del National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), en este estudio evaluaron los trastornos psiquiátricos con el AUDADIS-IV (The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule) y la calidad de vida con el SF-12. Se analizaron 4 trastornos de ansiedad: el trastorno de ansiedad generalizado (TAG), fobia social (FS), trastorno de pánico (TP) y fobia específica (FE). La prevalencia en los últimos 12 meses de los trastornos de ansiedad en conjunto era de 9.8%, las prevalencias oscilaron entre 2.1% (TAG) y 7.1% (FE). Tras el análisis multivariable, se encontró que el TAG se asociaba con una reducción del componente mental del SF-12, y que éste trastorno y el TP se asociaron con empeoramiento de los componentes de funcionamiento social, emocional y salud mental del instrumento. Posteriormente Rubio y col²³² estudiaron una submuestra del NESARC que incluía consumidores de alcohol, tabaco y cannabis

encontrando que la CVRS estaba muy afectada por la presencia de algún trastorno psiquiátrico. Igualmente encontró que la CVRS puede modificarse según el curso de los trastornos psiquiátricos.

Por otro lado, Perseius²³³ y col estudiaron una muestra de mujeres suecas con trastorno límite de la personalidad, donde se usó el SWED-QUAL (Swedish Health-Related Quality of Life), un instrumento extenso que cuenta con 69 preguntas agrupadas en 13 sub-escalas. Se encontró que el TLP causó un importante deterioro de la CVRS en todas las sub-escalas del instrumento.

En consumidores de drogas, la presencia de algún trastorno psiquiátrico concomitante se ha visto que afecta notablemente la CVRS. La mayoría de la información que se dispone proviene de estudios que se han realizado en consumidores captados en centros de tratamiento:

En Australia Gibbie y col¹⁷⁸, estudiaron una muestra de inyectadores de drogas sin antecedente de consumo de cocaína que acudían a un programa de Intercambio de jeringas. Este estudio valora las alteraciones de la personalidad mediante un instrumento de cribado de síntomas, el IPDE (International Personality Disorder Examination). Mientras que la Calidad de Vida se midió con el WHOQOL-BREF que contiene 4 dominios (físico, psicológico, social y ambiental). En este estudio toda la muestra consumía por lo menos una sustancia, y el noventa por ciento de los sujetos presentó uno o más trastornos de la personalidad. Entre los trastornos de la personalidad los síntomas que corresponden a la personalidad límite fueron los más comunes (57.3%). Tras agrupar los síntomas de acuerdo a los Clusters de trastornos de la personalidad, se encontró que aquellos correspondientes a los Clusters A, B y C alteran la CVRS. En particular, el Cluster A afectó el dominio social, el Cluster B los dominios psicológico y ambiental; y el Cluster C afectaba los dominios físico, psicológico y ambiental.

En Italia, se estudió una muestra de pacientes con dependencia a opiáceos en tratamiento²³⁴. Se investigó la CVRS con WHOQOL-BREF y se diagnosticaron los

trastornos mentales del Eje I con el SCID. En este estudio se compararon tres grupos: los pacientes solo con dependencia a opiáceos (N=57), pacientes que presentaban comorbilidad psiquiátrica con trastornos del Eje-I (N=41) y un grupo control sin ningún trastorno (N=45). Tras comparar el grupo de patología dual frente al grupo con dependencia se encontró una diferencia significativa ($p<0.05$) en los dominios físico y psicológico. Cuando ambos grupos se compararon con el grupo control se encontró que la CVRS empeoraba en los dominios físico psicológico y social ($p<0.001$). A pesar de estos importantes hallazgos, en este estudio no se describen específicamente el/los trastornos psiquiátricos comórbidos que estarían más implicados en el deterioro de la CVRS. Otro estudio que se realizó igualmente en pacientes en tratamiento, utiliza el EQ-5D, y encuentra un deterioro notable de la CVRS pero tampoco describe trastornos psiquiátricos específicos²³⁵.

En Barcelona, Astals y col¹³⁶ estudiaron 189 pacientes con dependencia a opiáceos que fueron admitidos en tres centros municipales para recibir el tratamiento de mantenimiento con metadona. Este estudio valoró los trastornos mentales y la CVRS con el PRISM y el SF-12, respectivamente. La prevalencia más alta de los trastornos mentales del Eje-I no asociados a sustancias (denominados no TUS), para los últimos 12 meses, correspondieron a los trastornos afectivos (18%) y de ansiedad (15.3%); mientras que los trastornos de personalidad límite o antisocial (Eje II) se diagnosticaron en el 15.3% de los sujetos. En estos sujetos, la CVRS se afectó de manera sustancial en el dominio mental de la escala SF-12, aunque no se encontraron mayores diferencias al comparar la presencia de la comorbilidad psiquiátrica frente a quienes solo presentaban la dependencia de alguna sustancia.

El estudio de la CVRS de los usuarios de drogas ilegales que no han tenido contacto con los servicios sanitarios, es decir, los consumidores comunitarios han sido muy escasos. En España el desarrollo del Proyecto Itínere durante el periodo 2001-2006 en usuarios comunitarios de drogas ilegales permitió conocer el efecto negativo sobre la CVRS del consumo de cocaína²¹⁶ y heroína^{236,237}. Posteriormente

se identificaron los trastornos psiquiátricos comórbidos con la dependencia de sustancias; sin embargo el impacto de esta comorbilidad sobre la CVRS no se investigó en ese momento^{137,238}.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El consumo de cocaína y heroína continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo por las consecuencias socio-económicas y sanitarias que genera. A nivel europeo, España destaca por sus altas tasas de consumo, principalmente entre los jóvenes. Y si bien la tendencia del consumo ha disminuido respecto a la que se daba en décadas anteriores, la magnitud del problema sigue siendo muy importante. Además, el perfil de usuario, sus formas de consumo y algunos de los problemas relacionados han cambiado.

El uso, abuso y la dependencia a estas sustancias determinan importantes consecuencias sobre la salud de estos consumidores. Cuando además se combinan con la presencia de algún otro trastorno mental (patología dual), estas se ven agravadas. Esta comorbilidad se ha estudiado principalmente en dos poblaciones: la general -que difícilmente incluye el consumo de drogas ilegales como la cocaína y la heroína-, y en muestras de pacientes que reciben tratamiento para el consumo de drogas. En estas últimas se han encontrado altas tasas de enfermedad mental, en especial depresión y trastornos de la personalidad. Las consecuencias de esta patología dual son múltiples: facilitan las recaídas en el consumo, influyen en la aparición de sobredosis, favorecen la adquisición de enfermedades infecciosas, dificultan el tratamiento farmacológico, incrementan el uso de servicios sanitarios y, de una manera muy particular, afectan enormemente a la CV del paciente.

Y frente a lo anterior, son muy escasos los estudios que se han centrado en poblaciones de usuarios que no sean necesariamente adictos y que no estén en centros de tratamientos. Apenas existen estudios de muestras comunitarias.

El consumidor de sustancias ha cambiado, y no siempre la investigación relativa al problema lo ha hecho. Muchos estudios siguen centrándose en poblaciones con perfiles de usuarios en exclusión social. Y no son capaces de detectar cambios fuera del entorno en el que investigan. Dejando a los usuarios más integrados en la sociedad o problemas concretos como el aumento de la población femenina fuera de los objetivos de su estudio. Por eso es necesario

hacer una nueva caracterización de esta población. Para tener una idea presente de en qué circunstancias se encuentra, pero también como manera de anticiparse a posibles problemas que puedan aparecer en el transcurrir de los años.

Por lo anterior, es necesario conocer adecuadamente a la población de jóvenes que se ha iniciado recientemente en el consumo de sustancias, especialmente a aquellos individuos que no hayan entrado en los circuitos sanitarios habituales, y estudiar la prevalencia de los trastornos mentales y los trastornos relacionados con su consumo de sustancias. En esta línea, surge la presente tesis doctoral, que se enmarca dentro del Proyecto Itínere y que se nutre de las dos sub-cohortes de consumidores jóvenes de cocaína y heroína del área metropolitana de Madrid, Barcelona y Sevilla, captados en la comunidad. En ella se pretende conocer las características de estas poblaciones, la prevalencia de diferentes problemas de salud mental, en especial depresión, así como analizar los factores relacionados. Así mismo, en respuesta a los nuevos perfiles de usuario y a los hallazgos derivados de los objetivos anteriores, el presente estudio se enfocará posteriormente en investigar la relación entre depresión y sobredosis, la influencia del género; y finalmente conocer el impacto de los trastornos mentales sobre la CVRS.

Esta información permitirá determinar el verdadero alcance de este problema de salud pública y valorar la necesidad de plantear políticas sanitarias preventivas efectivas. De esta manera, las estrategias y recursos terapéuticos que existen actualmente tanto en salud mental como, fundamentalmente, en la atención de las drogodependencias, se adaptarían para hacer frente a los problemas que van a tener que abordar los profesionales que atienden a estos pacientes.

3 OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

El objetivo global de esta tesis doctoral es estudiar la comorbilidad psiquiátrica en consumidores de cocaína y/o heroína del entorno comunitario, así como el análisis de su impacto en salud en términos de CV. Todo ello realizado en el marco del Proyecto Itínere de jóvenes usuarios regulares de cocaína y heroína de tres ciudades españolas.

Para una mejor exposición didáctica, este objetivo global se ha subdividido en tres capítulos cuyas publicaciones no guardan un orden cronológico.

3.1 CAPÍTULO I. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN JÓVENES CONSUMIDORES DE COCAÍNA QUE NO CONSUMEN HEROÍNA PROCEDENTES DE LA COMUNIDAD

Artículo 1. Chahua M, Sordo L, Molist G, Domingo-Salvany A, Brugal MT, De la Fuente L, Bravo MJ y Grupo ITINERE. Depresión en jóvenes usuarios regulares de cocaína que no consumen heroína reclutados en la comunidad. *Gac Sanit.* 2014; 28(2): 155-9.

Objetivo 1. Determinar la prevalencia de la depresión mayor, describir el perfil de los consumidores e identificar los factores relacionados con la depresión mayor en consumidores de cocaína procedentes de la comunidad.

3.2 CAPÍTULO II. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN JÓVENES CONSUMIDORES DE HEROÍNA PROCEDENTES DE LA COMUNIDAD

Con el fin de facilitar una mejor comprensión del papel de la comorbilidad en consumidores de heroína, este capítulo se divide en dos sub-apartados:

3.2.1 Prevalencia y factores relacionados con la depresión: diferencias por género

Artículo 2. Sordo L, Chahua M, Bravo MJ., Barrio G., Brugal MT Domingo-Salvany A, Molist G, De la Fuente L, and ITINERE Project Group. Depression

among regular heroin users: The influence of gender. *Addict Behav.* 2012; 37(1): 148-52.

Objetivo 2. Determinar la prevalencia de la depresión mayor, e identificar sus factores relacionados en hombres y mujeres en consumidores de heroína procedentes de la comunidad.

3.2.2 Depresión y su relación con la sobredosis no mortal de heroína

Artículo 3. Chahua M, Sordo L, Barrio G, Domingo-Salvany A, Brugal M.T, Molist G, De la Fuente L, Bravo M.J and ITINERE Project Group. Non-fatal opioid Overdose and Major Depression among street-Recruited Young Heroin Users. *Eur Addict Res.* 2014; 20(1):1-7.

Objetivo 3. Determinar si la depresión mayor está relacionada independientemente con la sobredosis no mortal de heroína tras considerar potenciales factores de confusión.

3.3 CAPÍTULO III. IMPACTO DE LOS TRASTORNOS MENTALES SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN JÓVENES CONSUMIDORES DE COCAÍNA Y/O HEROÍNA PROCEDENTES DE LA COMUNIDAD

Artículo 4. Chahua M, Sánchez-Niubò A, Torrens M, Sordo L, Bravo MJ, Brugal MT, Domingo-Salvany A and the ITINERE Project Group. Quality of Life in a community sample of young cocaine and/or heroin users: the role of mental disorders (en evaluación).

Objetivo 4. Identificar el impacto de los trastornos mentales del Eje I y II sobre la CVRS en usuarios de cocaína y/o heroína.

4 METODOLOGÍA

Para una mejor comprensión de la estructura de esta tesis doctoral, en la tabla 4 se han resumido los artículos originales que la componen, así como los proyectos de investigación financiados en los que se basan.

Esta tesis doctoral comprende cuatro artículos originales en los que comenzó a trabajar el doctorando a finales del año 2010. Tres ya han sido publicados en revistas científicas (una nacional y dos internacionales) en los dos últimos años, y otro original se encuentra en proceso de evaluación por los revisores en una revista internacional.

Los artículos que componen la tesis doctoral fueron concebidos para desarrollar los objetivos del estudio ya expuestos centrados en los consumidores de cocaína que no consumen heroína y a los usuarios regulares de heroína, todos ellos captados en la comunidad.

El presente estudio, a pesar de ser transversal, emplea dos cohortes de los citados usuarios que fueron reclutadas de forma independiente, aunque por parte del mismo equipo y muchos instrumentos de medidas comunes. Para una mejor comprensión de la tesis doctoral en global, la metodología integrada de los estudios se desarrollará en un apartado independiente.

Los resultados y la metodología específica de cada uno de los artículos serán desarrollados en los artículos publicados o pendientes de publicación dentro del apartado de resultados.

Tabla 4. Esquema de la estructura y principales características de los artículos que constituyen la tesis doctoral

Publicación	Diseño de estudio	Objetivos	Fuente de datos	Población de estudio	Financiación
Artículo 1 Gac Sanit (2014) FI: 1.12	TRANSVERSAL	Determinar la prevalencia de la depresión, describir el perfil de los consumidores Identificar los factores asociados con la depresión en una muestra de consumidores jóvenes de cocaína que no consumen heroína	Cohorte Itínere-cocaína	Jóvenes usuarios de cocaína, captados en la calle, que no consumen habitualmente heroína	FIPSE (36253/01)
Artículo 2 Addict Behav (2012) FI: 2.02	TRANSVERSAL	Determinar la prevalencia de la depresión Identificar los factores relacionados con la depresión en conjunto y diferenciando en hombres y mujeres	Cohorte Itínere-heroína	Jóvenes usuarios de heroína, captados en la calle	FIPSE (36253/01)
Artículo 3 Eur Addict Res (2014) FI: 2.36	TRANSVERSAL	Determinar la asociación entre depresión y sobredosis no mortal de heroína	Cohorte Itínere-heroína	Jóvenes usuarios de heroína, captados en la calle	FIPSE (36253/01)
Artículo 4 Qual Life Res (pendiente) FI: 2.41	TRANSVERSAL	Identificar el impacto de los trastornos mentales del Eje I y II sobre la CVRS	Cohorte Itínere cocaína/ heroína	Jóvenes usuarios de heroína y/o cocaína, captados en la calle	FIPSE (36253/01)

FI: Factor de impacto en el año de su publicación. FIPSE: Fundación para la investigación y la Prevención del Sida en España

4.1 METODOLOGÍA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

Con el fin de hacer más comprensible y ágil esta sección, e interrelacionar las diferentes publicaciones en el global del presente estudio sin incurrir en redundancias con las subsiguientes, se expondrán primero las características generales de cada una de las dos cohortes que componen el estudio, y de los instrumentos empleados.

A continuación se pormenorizará qué componentes e instrumentos han sido empleados en cada uno de los artículos.

4.1.1 Cohortes incluidas en la tesis doctoral

4.1.1.1 Itínere de Cocaína. Características generales de la cohorte (población de artículos 1 y parte del artículo 4)

Diseño

El proyecto es un estudio de cohortes, aunque para esta tesis doctoral se usó el primer seguimiento para realizar estudios transversales.

Ámbito del estudio

Se realiza en las ciudades de Barcelona, Madrid y Sevilla. Para el artículo 4 únicamente se empleó la sub-muestra correspondiente a Barcelona. La selección de varias áreas geográficas permite detectar diferencias y evaluar el efecto algunos factores ecológicos. En este sentido, se espera que la vía habitual de consumo de la cocaína sea algo diferente en las tres áreas, sobre todo en Barcelona, donde es más frecuente inyectártela. Además, en las grandes ciudades es mayor la prevalencia de consumo de drogas, ya que las innovaciones suelen producirse entre los consumidores que residen en ellas y difundirse desde allí.

Sujetos del estudio

Criterios de inclusión:

- Haber usado cocaína al menos 50 días en los 12 meses previos, y al menos una vez en los 3 meses previos.
- Tener entre 18 y 30 años (confirmado con DNI).
- Haber residido en el área metropolitana de Madrid, Barcelona o Sevilla al menos 6 de los 12 meses previos.
- Donar muestra de sangre en papel secante.
- Firmar un consentimiento informado aceptando las condiciones para participar y la no devolución de los resultados analíticos, autorizando a los investigadores a usar sus datos personales para localizarlos en registros socio-sanitarios (mortalidad, morbilidad o instituciones penitenciarias) si se perdiera contacto con él.

Criterios de exclusión:

- No haber consumido heroína más de 12 días en los últimos 12 meses.
- No ser capaz de contestar con fluidez en castellano.
- Prever cambiar de ciudad de residencia el próximo año.

Tamaño y selección de la muestra

Entre enero de 2004 y julio de 2006 se obtuvieron datos basales válidos de 720 consumidores (234 en Barcelona, 258 en Madrid y 228 en Sevilla), todos captados en la comunidad. Se pretendió conseguir una muestra lo más representativa posible de los jóvenes consumidores de cocaína. Los participantes se seleccionaron combinando el muestreo “dirigido” o muestreo de “poblaciones diana” con el muestreo “bola de nieve” o de “referencias en cadena”. El proceso de reclutamiento constó de las siguientes etapas:

- Identificación de las poblaciones-diana iniciales (targets), en las cuales fuera bastante probable encontrar usuarios de cocaína. Cada población diana fue definida con ayuda de tres criterios: situación geográfica, situación temporal (hora del día y día de la semana) y naturaleza o

características de los escenarios (lugar de venta de drogas, lugar de ocio, etc.).

- Selección de los consumidores del primer eslabón de la cadena. Para contactar con los sujetos de este primer eslabón de la cadena se utilizaron tres procedimientos:

Búsqueda activa directa en diferentes lugares, como zonas de venta y consumo de drogas, ocio nocturno y algunos lugares públicos de reunión (parques, plazas,...) situados normalmente en el centro histórico de las ciudades.

Búsqueda activa indirecta, a través de otras personas-clave como usuarios de drogas que no cumplían alguno de los criterios de inclusión, ex consumidores y profesionales socio-sanitarios de reducción de daños.

Recepción pasiva de usuarios por medio de carteles colocados en espacios altamente accesibles para gente joven, así como anuncios breves en revistas, periódicos, páginas web, televisión, etc.

Para diversificar la muestra y lograr una representación razonable del universo global de consumidores se seleccionaron muchos targets y pocos sujetos por target. De esta forma, se pretendía seleccionar a cada consumidor de primer nivel de la forma “físicamente” más independiente posible del resto.

- Selección de los consumidores de los siguientes niveles de la cadena (muestro de bola de nieve). Al acabar la visita basal, se pidió a todos los participantes que intentaran captar a otros consumidores que cumplieran los criterios de selección. El nominador solía concertar la visita basal del nominado y acompañarlo a la misma para cobrar los 18 € de gratificación establecidos. No se limitó el número de participantes procedentes de otro participante por las enormes dificultades para reclutar la muestra prevista. Se remuneró con 18 euros por entrevista y sujeto nominado.

4.1.1.2 Itínere de Heroína. Características generales de la cohorte (población de artículos 2 y 3, y parte del 4)

Diseño

Al igual que en el caso anterior, el proyecto es un estudio de cohortes, aunque para esta tesis doctoral se usó únicamente el seguimiento en el que se evaluó la salud mental, por lo que se realizaron estudios transversales.

Ámbito del estudio y periodo

Mismo que en la cohorte de cocaína. Las motivaciones para diversificar los lugares fueron las mismas. Diferentes entornos pueden determinar diferentes formas de consumo. Las entrevistas basales se desarrollaron entre abril de 2001 y diciembre de 2003, y las últimas entrevistas de seguimiento en febrero del año 2006.

Sujetos del estudio

Criterios de inclusión:

- Haber usado heroína al menos 12 días en los 12 meses previos, y al menos una vez en los 3 meses previos.
- Tener entre 18 y 30 años (confirmado con DNI).
- Haber residido en el área metropolitana de Madrid, Barcelona o Sevilla al menos 6 de los 12 meses previos.
- Donar muestra de sangre en papel secante.
- Firmar un consentimiento informado aceptando las condiciones para participar y la no devolución de los resultados analíticos, autorizando a los investigadores a usar sus datos personales para localizarlo en registros socio-sanitarios (mortalidad, morbilidad o instituciones penitenciarias) si se perdiera contacto con él.

Criterios de exclusión:

- No ser capaz de contestar con fluidez en castellano.

- Prever cambiar de ciudad de residencia el próximo año.

Tamaño y selección de la muestra

El método de captación de los usuarios fue el mismo que en el caso de la cohorte de Cocaína. Simplemente se aplicaban a los participantes diferentes criterios de inclusión.

El número total de participantes reclutados en el momento cero del estudio entre las tres ciudades fue de 991. Este número se vio mermado en los diferentes seguimientos. Los instrumentos de evaluación de la salud mental no se les administraron a todos los participantes, de ahí que las investigaciones derivadas de este estudio tuvieran un tamaño muestral menor.

4.1.2 Recogida de datos y variables estudiadas (comunes a las cohortes de estudio, salvo que se especifique lo contrario)

A los participantes se les realizaba una entrevista personal asistida por ordenador, con un cuestionario estructurado, en su gran mayoría precodificado, pero con algunas preguntas abiertas. El cuestionario incluía información sobre:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, nivel de estudios del entrevistado y de sus padres, lugar donde residía, situación y categoría laboral, formas de obtener dinero y variables de conflicto social (detenciones, estancias en centros de reforma de menores o en prisión, fecha el último ingreso y de la última salida de prisión, etc.). Las variables cambiantes en el tiempo se referían en general a los 12 meses previos a la entrevista.
- Historia de consumo de drogas: la mayor parte de las preguntas se referían a los 12 meses previos a la entrevista. Se investigaron patrones de consumo de diferentes drogas, centrándose especialmente en el consumo de la cocaína (en el caso de la cohorte Itínere cocaína) o heroína (en el caso de la cohorte Itínere heroína), otros psicoestimulantes y alcohol. Se estudiaron detalladamente la existencia de consumos intensos y

continuados durante cortos periodos (“binges” o “pasones”), las vías de administración utilizadas así como características de los lugares y ámbitos en que dicho consumo se había producido. Otros patrones de consumo investigados fueron la frecuencia y antigüedad de consumo, la dosis de consumo habitual y el consumo en periodos anteriores a los últimos 12 meses (patrones en el primer consumo, cambios de vía habitual, etc.).

- Tratamientos de drogodependencias: fecha de inicio, tipo de tratamiento, fecha de cambio o abandono de tratamiento y motivo, etc.
- Escalas sociométricas para medir la percepción subjetiva de dependencia a la cocaína (Severity Dependence Scale–SDS), Calidad de Vida Relacionada con la Salud (escala Nottingham), apoyo social autopercebido (Duke-UNC Funtional Social Support Questionaire) que considera las dimensiones afectiva y confidencial , y una escala de cribado de salud mental (Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta, CIDI-2000, de la Organización Mundial de la Salud). En este cuestionario se contemplaba un cribado de psicosis, trastornos afectivos, alteraciones de la personalidad, ansiedad y fobias. A la sub-muestra de Barcelona de ambas cohortes se le administró, adicionalmente, el cuestionario de salud mental PRISM, del que se ha hablado extensamente en el apartado de introducción.
- Uso y necesidades de recursos socio-sanitarios, especialmente relacionados con las necesidades de diagnóstico precoz de la infección.
- Estado serológico VIH, VHC, VHB: auto-informado y análisis de sangre mediante papel secante.

Se utilizaron básicamente dos períodos de referencia: toda la vida y últimos 12 meses antes de la entrevista, aunque en algunas variables se les pidió que indicaran cuándo se había producido por última vez el comportamiento o hecho investigado.

La mayor parte del cuestionario se administró mediante entrevista personal guiada por ordenador (Computer Assisted Personal Interview o CAPI), que tiene ventajas sobre los métodos tradicionales. Las preguntas sexuales fueron auto-administradas con versión audio (Audio Computer Administered Self Interview o ACASI) a los que tenían ciertas habilidades lectoras. Para programar y administrar el cuestionario se usó el software Questionnaire Development System (QDS), que permitía evitar preguntas redundantes, programar saltos y filtros selectivos automáticos con las respuestas previas, formular diferencialmente las preguntas por sexo, y chequear algunas inconsistencias graves.

A todos los participantes se les extrajo una muestra de sangre capilar mediante punción dactilar. Se les explicó que los resultados obtenidos de la misma no tenían finalidad diagnóstica y serían utilizados únicamente para el estudio. Al mismo tiempo se les informó sobre cómo acceder de forma gratuita a centros de diagnóstico y tratamiento de los problemas de salud asociados al consumo. Al final de la entrevista se les retribuyó con 18 €, como signo de gratitud y para cubrir los gastos de transporte.

Las entrevistas fueron realizadas en centros sanitarios o sociales (consultas médicas o de enfermería, departamentos de asistencia social, centros sociales de barrio o distrito, etc.), y en muy pocos casos en centros que pudieran identificarse directamente con la condición de consumidor de drogas (centros de tratamiento, por ejemplo), dejando claro en estos casos que el estudio era absolutamente independiente del centro y no existiría comunicación de información de la entrevista al equipo de tratamiento.

4.1.3 Revisión, codificación, grabación y depuración de cuestionarios

Al ser un cuestionario elaborado en formato electrónico los datos se volcaron directamente en las bases de datos, lo cual eliminó los problemas de errores en su grabación, de datos incompletos por error del entrevistador y de inconsistencias lógicas en muchos casos, pues los saltos y ciertas comprobaciones estaban incluidos en el diseño informático del cuestionario. Aun así, para depurar la base de datos e identificar errores debidos, por ejemplo, a defectos de

aplicación por parte de los entrevistadores, se realizaron comprobaciones centralizadas mediante cruces de las variables clave.

4.1.4 Toma de muestra biológica y métodos de laboratorio

La sangre capilar obtenida por punción dactilar se almacenó en papel secante. Para la determinación de anticuerpos anti-VIH, anti-VHB, anti-VHC en sangre seca se emplearon ELISAs comerciales (ELISA Genscreen HIV1/2 versión 2 and New Lav Blot 1, Bio-Rad, Marnes La Coquette, Francia). Dado que el valor predictivo positivo del autoinforme resultó ser superior al 99%, sólo las muestras positivas de sujetos que afirmaron ser VIH negativos o no haberse realizado previamente la prueba fueron confirmadas con Western blot.

4.2 ESTRUCTURA METODOLÓGICA DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS DOCTORAL

Los cuatro artículos que componen la presente tesis doctoral tienen como objetivo determinar el impacto de la salud mental en usuarios de sustancias captados en la comunidad. No obstante, cada uno de ellos se centra en poblaciones y ámbitos diferentes, así como no siempre emplean los mismos instrumentos de medición de salud mental.

Así, el primer artículo, es el único que se basa en toda la cohorte de cocaína en las tres ciudades. El segundo y el tercero se basan en toda la cohorte de heroína en las tres ciudades. Y estos tres artículos evalúan la salud mental mediante el instrumento CIDI.

El cuarto artículo empleó a los usuarios de las cohortes de heroína y cocaína reclutados solo en Barcelona. Y los resultados de medición de la salud mental se basaron en el PRISM.

Para una comprensión integrada con los objetivos, remitimos a la tabla 4.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DEL OBJETIVO 1

Gac Sanit. 2014;28(2):155–159

Original breve

Depresión en jóvenes usuarios regulares de cocaína reclutados en la comunidad

Marcela Chahua^a, Luis Sordo^{b,c,d,*}, Gemma Molist^{b,c}, Antonia Domingo-Salvany^{e,f},
María Teresa Brugal^{e,g,h}, Luis de la Fuente^{b,c}, María José Bravo^{b,c} y Grupo ITINERE¹^a Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^b Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España^e Red de Trastornos Adictivos (RTA), Madrid, España^f Programa Epidemiología y Salud Pública, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España^g Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, España^h Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2013

Aceptado el 8 de septiembre de 2013

On-line el 3 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Consumidor de cocaína

Depresión

Epidemiología

España

Keywords:

Cocaine users

Depression

Epidemiology

Spain

RESUMEN

Objetivo: Identificar el perfil, la prevalencia de depresión y factores asociados en usuarios regulares de cocaína captados en la comunidad.**Método:** Estudio transversal de 630 usuarios regulares de cocaína que no consumían heroína. La depresión, el apoyo social y la dependencia se evaluaron con los instrumentos *Composite International Diagnostic Interview*, *Duke-Functional Social Support Questionnaire* y *Severity Dependence Scale*, respectivamente.**Resultados:** La edad media fue de 23 años y un 33% eran mujeres. El perfil predominante de consumo de cocaína fue recreativo-intenso. Un 88% había terminado sus estudios secundarios. El 45,9% había recibido atención en urgencias el pasado año y un 7,8% tratamiento de la dependencia/psiquiátrico. El 14,6% tuvo depresión. Los factores relacionados con padecerla identificados en el análisis multivariado fueron el sexo femenino, no tener hogar, consumir ketamina y menor apoyo confidencial.**Conclusiones:** Los consumidores regulares de cocaína podrían necesitar atención específica en servicios sanitarios generales. Es necesario facilitar su acceso al tratamiento de la depresión.

© 2013 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Depression in young regular cocaine users recruited in the community

ABSTRACT

Objective: To identify the profile of community-recruited regular cocaine users and the prevalence of recent depression and associated factors.**Method:** A cross-sectional study was carried out in 630 regular cocaine users who were not heroin consumers. Depression, social support and dependence were evaluated with the *Composite International Diagnostic Interview*, the *Duke-Functional Social Support Questionnaire*, and the *Severity of Dependence Scale*, respectively.**Results:** The mean age was 23 years and 33% of users were women. The predominant profile of cocaine use was recreational-intense. Most (88%) participants had completed secondary education. The use of emergency services in the previous year was 45.9% and 7.8% were under drug-dependence/psychiatric treatment. The prevalence of depression was 14.6%. In the multivariate analysis, the factors associated with recent depression were female gender, homelessness, ketamine consumption, and less confidential support.**Conclusions:** Regular cocaine users may require specific attention in general health services. Greater access to treatment for depression is needed among this group.

© 2013 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las implicaciones de la coexistencia de depresión y consumo de drogas son diversas: incrementa la demanda de servicios

socio-sanitarios¹, aumenta las conductas de riesgo para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las hepatitis B y C², reduce el cumplimiento del tratamiento antirretroviral³, incrementa el riesgo de sobredosis⁴ y suicidio, y conlleva mayores tasas de recaídas tras el tratamiento de la dependencia de drogas⁵. La mayoría de los estudios centrados en dicha coexistencia en consumidores de cocaína analizan poblaciones en tratamiento y generalmente con consumo concomitante de heroína, mostrando una prevalencia de depresión entre el 17% y el 50%⁵⁻⁷.

La prevalencia de consumo reciente (último año) de cocaína en España es muy alta, del 4,4% en 2009 en personas de 15 a 34 años

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsordo@isciii.es (L. Sordo).

¹ Grupo ITINERE: Gregorio Barrio, Albert Espelt, Rosario Ballesta, Yolanda Castellano, Fermín Fernández, Daniel Lacasa, José Pulido, Fernando Vallejo y Albert Sanchez-Niubó

5.2 RESULTADOS DEL OBJETIVO 2

Author's personal copy

Addictive Behaviors 37 (2012) 148–152



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Addictive Behaviors



Short Communication

Depression among regular heroin users: The influence of gender

L. Sordo^{a,b}, M. Chahua^c, M.J. Bravo^{a,b,*}, G. Barrio^{b,c}, M.T. Brugal^{b,d,e}, A. Domingo-Salvany^{b,f},
G. Molist^{a,b}, L. De la Fuente^{a,b}
and ITINERE Project Group¹

^a Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, C/Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain

^b CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Doctor Aiguader, 88 1a Planta, 08003 Barcelona, Spain

^c Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, C/Sinesio Delgado, 8, 28029 Madrid, Spain

^d Agència de Salut Pública de Barcelona, Pl. Lesseps, 1 08023, Barcelona, Spain

^e Institut d'Investigació Biomèdica (IIB Sant Pau), Sant Antoni Maria Claret, 167 Pavelló de Sant Frederic, planta 1 08025, Barcelona, Spain

^f Epidemiology and Public Health Programme, IMIM-Institut de Recerca de l'Hospital del Mar, Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Gender differences

Heroin

Depression

Substance abuse

Drugs users

Mental health

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the prevalence of recent (last 12 months) depression in regular young heroin users and to ascertain factors associated with depression in this population, broken down by gender. A sample of 561 participants completed a cross-sectional survey. Eligibility criteria were: age 30 years or younger, and having used heroin for at least 12 days in the last 12 months and at least one day in the last 3 months. Participants were recruited outside of health-care facilities in the cities of Barcelona, Madrid and Seville by targeted sampling and chain referral methods. Depression was assessed using the World Mental Health Composite International Diagnostic Interview. The prevalence of recent depression was 22.3% (35.2% among women and 17.3% among men, $p < 0.001$). In the multivariate analysis, the factors positively associated with recent depression in the whole sample were female gender, age 25 or less, inability to work due to health problems and high risk consumption of alcohol. Among women, the related variables were age 25 or less, cocaine dependence in the last 12 months, and alcohol consumption in that period. Among men, employment status was the only related variable. Analysis of an overall sample without the gender breakdown may hide important differences in the factors associated with depression in men and women. Both prevention and treatment of depression should rely on specific gender analysis.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The prevalence of depression among opiate addicts, depending on the population, setting and recall period, ranges between 16 and 44% (Havard, Teesson, Darke, & Ross, 2006; Magura, Kang, Rosenblum, Handelsman, & Foote, 1998; Rodriguez-Llera et al., 2006; Teesson et al., 2005), and is higher than that in the general population (Havard et al., 2006). Depression during drug dependence has important implications for morbidity and mortality, beyond those of the disease itself. Persons who suffer depression are less compliant with antiretroviral treatment (Cook et al., 2007), have more risk of overdose (Tobin & Latkin, 2003), higher incidence of suicide (Darke et al., 2009; Havard et al., 2006) and higher rates of relapse following rehabilitation treatment (Hasin et al.,

2002). The factors associated with depression that have been identified in this population include greater consumption of psychoactive drugs (Compton, Cottler, Ben Abdallah, Cunningham-Williams, & Spitznagel, 2000; Conner, Pinquart, & Duberstein, 2008; Havard et al., 2006) and less social support (Risser, Cates, Rehman, & Risser, 2010); moreover, the same as in the general population, the prevalence of depression among persons addicted to opiates is twice as high as in women as in men (Magura et al., 1998; Rodriguez-Llera et al., 2006; Torrens, Gilchrist, & Domingo-Salvany, 2011). However, although some studies have evaluated the factors related with depression in opiate users (Broadhead, Gehlbach, de Gruy, & Kaplan, 1988; Davey-Rothwell & Latkin, 2007; Magura et al., 1998) using gender as one more covariate, to our knowledge few studies have evaluated whether there are different predictive factors for men and women (Davey-Rothwell & Latkin, 2007; Magura et al., 1998; Risser et al., 2010). Depression in opiate addicts is a curable condition (Wines, Saitz, Horton, Lloyd-Travaglini, & Samet, 2004) and the identification of specific gender-related factors would make it possible to design more appropriate strategies for prevention, diagnosis and treatment.

The aim of this study is to determine the prevalence of recent depression in a sample of regular heroin users recruited outside of the

* Corresponding author at: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, C/Monforte de Lemos, no 5, 28029 Madrid, Spain. Tel.: +34 91 822 21 26; fax: +34 913877515.

E-mail address: mbravop@isciii.es (M.J. Bravo).

¹ ITINERE Project Group: Albert Espelt, Rosario Ballesta, Yolanda Castellano, Fermín Fernández, Daniel Lacasa, José Pulido, Fernando Vallejo y Mireia Ambrós.

5.3 RESULTADOS DEL OBJETIVO 3

Research Report

European
Addiction
Research

Eur Addict Res 2014;20:1–7
DOI: 10.1159/000346787

Received: August 3, 2012
Accepted: December 30, 2012
Published online: August 1, 2013

Non-Fatal Opioid Overdose and Major Depression among Street-Recruited Young Heroin Users

Marcela Chahua^a Luis Sordo^{b, c, g} Gregorio Barrio^{a, c} Antonia Domingo-Salvany^{c, e}
M. Teresa Brugal^{c, d, f} Gemma Molist^{b, c} Luis de la Fuente^{b, c} María J. Bravo^{b, c}
and ITINERE Project Group

^aEscuela Nacional de Sanidad and ^bCentro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III, and
^cCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, ^dInstitut d'Investigació Biomèdica (IIB Sant Pau),
^ePrograma Epidemiología y Salud Pública, IMIM-Hospital del Mar, and ^fAgència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona,
^gDepartment of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

Key Words

Non-fatal opioid overdose · Major depression · Heroin users · Epidemiology

Abstract

Background/Aims: Non-fatal opioid overdose (NFOO) and major depression (MD) are highly prevalent in heroin users. Many risk factors are known for NFOO, but studies in non-clinical samples on its relationship with MD are lacking. We aimed to examine this relationship in a street-recruited sample, controlling for potential well-known confounders. **Methods:** A cross-sectional study in 452 heroin users street-recruited by chain referral methods in three Spanish cities. Eligibility criteria were: age ≤ 30 years, heroin use at least 12 days in the last year and at least once in the last 3 months. Depression was assessed using the Composite International Diagnostic Interview. A precise definition of NFOO was used. Adjusted odds ratios (AORs) for the NFOO predictors were obtained by logistic regression. **Results:** The prevalence of NFOO and MD in the last 12 months was 9.1 and 23.2%, respectively. After adjusting for potential confounders, NFOO and MD were significantly associated (AOR 2.2; 95% CI 1.01–

4.74). Other associated factors were imprisonment (AOR 4.1; 95% CI 1.4–12.1), drug injection (AOR 6.7; 95% CI 2.4–18.4) and regular use of tranquillisers/sleeping pills (AOR 2.9; 95% CI 1.16–7). **Conclusions:** Drug and mental health treatment facilities should consider the relationship between MD and NFOO when contacting and treating heroin users. Imprisonment, drug injection and use of tranquillisers/sleeping pills are also risk factors for NFOO.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

Introduction

Opioid overdose is a leading cause of death among opioid users in the European Union [1]. One study has reported that approximately 3.1% of overdose events among heroin users result in death [2], and major depres-

ITINERE Project Group: Albert Espelt, Rosario Ballesta, Yolanda Castellano, Fermín Fernández, Daniel Lacasa, José Pulido, Fernando Vallejo, Mireia Ambrós, Albert Sanchez-Niubó, Ana Sarasa-Renedo and Blanca I. Indave.

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ear

© 2013 S. Karger AG, Basel
1022-6877/14/0201-0001\$39.50/0

Luis Sordo
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III – Madrid
C/Monforte de Lemos, n°5, ES-28029 Madrid (Spain)
E-Mail lsordo@isciii.es

5.4 RESULTADOS DEL OBJETIVO 4

Quality of Life Research

Quality of Life in a community sample of young cocaine and/or heroin users: the role of mental disorders

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Quality of Life in a community sample of young cocaine and/or heroin users: the role of mental disorders
Article Type:	Original Research
Keywords:	Quality of Life, Borderline Personality Disorder, Psychotic disorders, Substance Use Disorder, illicit drug users, PRISM.
Corresponding Author:	Antonia Domingo-Salvany IMIM-Institut Barcelona, SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	IMIM-Institut
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Marcela Chahua, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Marcela Chahua, MD Albert Sánchez-Niubò, PhD Marta Torrens, MD, PhD Luis Sordo, MD, PhD M José Bravo, MD, PhD M Teresa Brugal, MD, PhD Antonia Domingo-Salvany
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Purpose Drug addiction and psychiatric disorders are frequently concomitant; however, few studies have investigated the impact of psychiatric disorders other than substance use disorder (SUD) on Health-Related Quality of Life (HRQoL) in drug users. We studied the association of psychiatric disorders other than SUD with HRQoL in a street-recruited sample of cocaine and/or heroin users.</p> <p>Methods Cross-sectional study in 287 young users of cocaine and/or heroin in Barcelona, Spain. HRQoL was assessed with the Nottingham Health Profile (NHP). Patterns of drug use and mental disorders were assessed using the Spanish version of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders-IV (PRISM); and degree of dependence through the Severity of Dependence Scale (SDS). The association of mental disorders with HRQoL was assessed through a Tobit regression analysis.</p> <p>Results The overall NHP score was 23.9 (SD=20.5, range 0 to 91.7). Sixty-one percent of the sample had two or more SUDs; 22% had at least one non-SUD Axis I disorder (anxiety, mood, psychotic or eating disorder) and 27.2% had a Borderline or Antisocial Personality Disorder (BPD or APD). Variables negatively associated with the global NHP score were psychosis (transformed coefficient: 13.93; 95%CI:3.08-24.78), BPD (9.56; 95%CI:2.97-16.14), severity of dependence (1.66; 95%CI:0.89-2.42), having two or more SUDs (for two or three SUDs: 5.68; 95%CI:0.88-10.47) (for >3 SUDs: 7.23; 95%CI:1.26-13.21) and the intravenous use of some substance (5.97; 95%CI:1.27-10.67).</p> <p>Conclusions HRQoL among street-recruited illegal substance users was impaired,</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	particularly among those with psychiatric comorbidity, psychosis and Borderline Personality Disorder, being especially relevant.
Suggested Reviewers:	Marc Auriacombe Laboratoire de psychiatrie marc.auriacombe@labopsy.u-bordeaux2.fr Expert in psychiatric comorbidity among substance users
	Jose M Valderas j.m.valderas@exeter.ac.uk Chema has a lot of experience in PRO measures

Cover letter

Quality of Life Research
Editor

Dear Editor,

Please find enclosed our original manuscript titled "Quality of Life in a community sample of young cocaine and/or heroin users: the role of mental disorders" for your consideration as a Full Report to be published in Quality of Life Research.

This material has not been published in whole or in part elsewhere; the paper is not currently being considered for publication elsewhere; all authors have been personally and actively involved in substantive work leading to the report, and will hold themselves jointly and individually responsible for its content.

Responsible authorities at the institute where the work has been carried out approve this submission.

All relevant ethical safeguards have been met in relation to subject protection.

If you need any further information, please do not hesitate to contact us.

Sincerely,

Antònia Domingo-Salvany
IMIM-Hospital del Mar
Dr Aiguader 88. E-08003 Barcelona. Spain
Email: adomingo@imim.es
Phone: 34 93 3160757
Fax: 34 93 3160797

Barcelona, June 16th, 2014

6 DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral recoge varias investigaciones epidemiológicas con el fin de clarificar algunos aspectos poco estudiados respecto a la comorbilidad psiquiátrica o patología dual en consumidores jóvenes de drogas ilegales en tres ciudades españolas. Aunque el consumo de cocaína y heroína en España ha descendido los últimos años, continúa siendo un grave problema de salud pública principalmente por la dependencia que genera y porque además se pueden presentar una serie de trastornos psiquiátricos comórbidos, agravando aún más la situación de estos consumidores. Todo lo cual genera enormes repercusiones sociales, económicas y sanitarias.

Para interpretar adecuadamente los resultados obtenidos, es necesario tener en cuenta las fortalezas y debilidades de la metodología aplicada. Por tal motivo, iniciaremos la discusión con una primera parte de ventajas y limitaciones de la metodología empleada en el estudio, y posteriormente se comentarán los resultados obtenidos.

6.1 DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

6.1.1 Del diseño

El proyecto Itínere se planteó como un diseño de cohortes. Se reclutaron dos cohortes dinámicas, la primera de consumidores de heroína y la segunda de consumidores de cocaína, a quienes se les realizó al menos dos seguimientos, por lo general en dos años consecutivos. No obstante en la presente tesis doctoral se utilizaron en un primer momento las sub-muestras basales de las cohortes de consumidores de cocaína y heroína por separado de tres ciudades españolas, en donde se utilizó como instrumento el CIDI (Objetivos 1 a 3); y en un segundo momento se utilizó una sub-muestra de consumidores de cocaína y/o heroína que fueron reclutados en una de estas tres ciudades (Barcelona) donde se investigaron con más detalle los trastornos psiquiátricos y su impacto sobre la CVRS (Objetivo 4). En este punto, para evaluar la salud mental se utilizó el PRISM, mientras que la CV fue evaluada con el NHP. Se eligió este diseño transversal de entrada en la

cohorte según los objetivos planteados y las ventajas que ofrece, ya que evita las pérdidas de seguimiento y disminuye el tiempo empleado en la recogida de datos.

El diseño transversal nos permitió caracterizar la muestra según los factores socio-demográficos, de patrones de consumo y sus eventos agudos, uso de servicios socio sanitarios y estudiar las prevalencias de los trastornos mentales sufridos alguna vez en la vida y en los últimos 12 meses, así como las percepciones de apoyo social y calidad de Vida. Sin embargo, e intrínseco con este tipo de diseño, tenemos que asumir que no es posible determinar asociaciones causales, sino que conoceremos simplemente si existe o no relación entre ellas. El hecho de realizar este estudio transversal, aún en el contexto de una cohorte, respondió al hecho de que la evaluación en salud mental sólo se hizo al inicio de los estudios.

6.1.2 De la población diana y la selección de la muestra

Nuestra población diana estuvo constituida por jóvenes consumidores tanto de cocaína como de heroína no relacionados a priori con los centros de tratamiento de drogodependencias. Es decir, que a diferencia de los estudios que se han realizado hasta el momento sobre drogas, se intentó evitar la selección de la muestra directamente de los centros de tratamiento, ya que esto podría acarrear un sesgo en cuanto a su patrón de consumo, trastornos mentales y características sociodemográficas. Y la pretensión era la de caracterizar y determinar factores asociados en salud mental, género y calidad de vida no ya solo en adictos a estas sustancias, sino también a usuarios que no necesariamente los son. En el proceso de recogida de información se hizo un gran esfuerzo por abarcar los diferentes escenarios de consumo y para tratar de captar los consumidores con los diferentes patrones de consumo que existían en el momento. Los patrones de consumo han ido cambiando a lo largo de las últimas décadas, y era la pretensión de este estudio adecuarse a los nuevos y no necesariamente seguir el patrón tantas veces reproducido en estudios anteriores. Para diversificar la muestra y lograr una representación razonable del universo global de consumidores, se escogieron muchos escenarios y posteriormente se intentó seleccionar a pocos sujetos derivados de cada escenario. De esta manera,

se pretendía escoger a cada consumidor de primer nivel de la forma “físicamente” más independiente posible del resto. Y partiendo de unos pocos, mediante un muestreo “en bola de nieve”, ir consiguiendo nuevas personas que participaran en el estudio y que representaran lo mejor posible la realidad de estos usuarios. Realidad que los propios usuarios iban relatando.

Es evidente que las ventajas de esta población diana “de conveniencia” conllevan otras limitaciones. La primera es la falta de validez externa, ya que los patrones de consumo, los trastornos mentales y los resultados relacionados que se derivan de nuestro análisis no pueden extrapolarse a toda la población de consumidores sino a un colectivo muy concreto de jóvenes consumidores recientes y habituales de cocaína y heroína, y que en su mayoría no se encuentran en tratamiento de su dependencia. Sin embargo, como se comentaba en la introducción, esta subpoblación de consumidores de sustancias ilegales se ha incrementado en los últimos años en España y en Europa. Por lo tanto creemos que sería importante proseguir el estudio de poblaciones con una forma de consumo menos evidente u oculto (aquellos que están socialmente integrados, o son drogadictos muy jóvenes, o con reciente consumo, etc.).

Se eligieron tres ciudades españolas, Barcelona, Madrid y Sevilla. Suponen tres de las cuatro ciudades más pobladas de España. Se eligieron tres áreas diferentes para evitar sesgos ecológicos intrínsecos a la zona geográfica, y se eligieron ciudades grandes porque se cree que los hábitos y modas comienzan en estas zonas y posteriormente se copian en las ciudades más pequeñas. No obstante, no necesariamente representan a todas las ciudades de España.

El rango de edad elegido fue de 18 a 30 años, ya que se pretendía estudiar los problemas en el grupo de edad más afectado por el consumo de drogas según las encuestas nacionales de los últimos años⁵⁰. Sin embargo, esto implica ciertas limitaciones en nuestros resultados, ya que los estudios realizados hasta el momento sobre la problemática sanitaria relacionados con el consumo, así como aquellos realizados en los servicios sanitarios de urgencia, sitúan la edad de mayor frecuencia de aparición de estos problemas y la mayor probabilidad de

complicaciones en el grupo de edad de 30-40 años en adelante⁶³. Por lo tanto, lo que observamos en nuestro estudio con respecto a la prevalencia de estos problemas nos permite visualizar tanto el consumo de sustancias como los trastornos mentales en etapas tempranas de su desarrollo, y quizás no tanto en aquellas poblaciones que se beneficiarían de un tratamiento oportuno. Estos resultados deben guiar las políticas futuras, ya que muchos de los usuarios incluidos en nuestro estudio representan las etapas tempranas de futuros adictos.

6.1.3 De la fuente de información

A pesar de las limitaciones inherentes, la investigación por encuesta es el método más ampliamente utilizado para recabar datos primarios y constituye la aproximación idónea para obtener información descriptiva. El enfoque de nuestros objetivos concuerda con la descripción de los eventos agudos tras el consumo, así como los trastornos mentales y sus percepciones en la CV. Por lo tanto, para la recogida de información se empleó un extenso cuestionario administrado por un profesional previamente entrenado y asistido por ordenador (CAPI). El cuestionario estaba programado con saltos automáticos según el tipo de respuestas para hacer la entrevista en el menor tiempo posible, evitando el cansancio tanto del entrevistador como del entrevistado y los errores consecuentes.

Una de las fortalezas del estudio es la amplia extensión del cuestionario, que nos ha permitido estudiar en detalle los factores asociados a nuestras variables dependientes, es decir, la depresión, el género, la sobredosis no mortal de heroína y la CV. Otra ventaja de este estudio es que nos permitió analizar con la misma metodología tres ciudades españolas que tienen un patrón de consumo diferente.

Con la excepción de la información recogida del estado serológico mediante pruebas con papel secante y sangre capilar, las otras variables fueron auto informadas. Esta última forma de obtener información conlleva un posible sesgo de memoria inherente al individuo. Para disminuir al máximo este sesgo, se

recogieron los datos sobre lo que pasó en diferentes periodos de tiempo y sobre todo se analizó lo que ocurrió en los 12 últimos meses previos a la entrevista, considerándola como la información más reciente. Además, la depresión, variable principal de la mayoría de los objetivos del presente trabajo, se determinó para toda la vida o para los últimos 12 meses. Existen otros estudios que han confirmado la validez de esta forma de recopilar información^{239,240}. Por otro lado la conveniencia social puede ocasionar un menor reporte de algunas conductas; sin embargo, para minimizar este posible sesgo, las entrevistas se realizaron fuera del ámbito sanitario o de servicios sociales, además que los entrevistadores se entrenaron con especial cuidado para evitar la transmisión de juicios o críticas.

6.1.4 De la estrategia de análisis

El diseño transversal nos permitió cumplir con los objetivos y los métodos planteados para cada uno. A continuación describiremos los grupos de variables empleadas:

Las variables dependientes o de interés respecto a nuestros objetivos de estudio fueron: depresión mayor reciente (en los últimos 12 meses) que se estudió por separado tanto en la sub-muestra de la cohorte basal de cocaína como de heroína, sobredosis reciente no mortal de heroína, género y CVRS.

Las variables independientes fueron: características socio-demográficas, patrones de consumo de cocaína y heroína y, las características de consumo de otras sustancias, el apoyo social, el uso de servicios socio sanitarios y los trastornos mentales. Respecto a esta última variable es necesario aclarar que previamente se estudiaron los diferentes trastornos por separado; sin embargo debido al limitado número de casos se procedió a su agrupación, exceptuando, los trastornos por dependencia de drogas, trastorno de personalidad límite y antisocial, así como psicosis.

En primer lugar, se describió el perfil de los consumidores de la cohorte basal de cocaína donde se excluyeron los consumidores de heroína, y se estimó la prevalencia de depresión mayor alguna vez en la vida y en los últimos 12 meses.

En segundo lugar, se estudiaron las asociaciones de los factores sociodemográficos y de consumo de sustancias que pueden influir en la ocurrencia de la depresión en los últimos 12 meses, tanto en el global como estratificado por sexo (aunque no se encontraron diferencias). El diseño transversal permitió observar la fuerza de estas asociaciones, si bien como se comentó anteriormente, no se puede hablar de asociaciones causales.

De manera similar, se estudiaron las características de la sub-muestra basal de heroína así como la prevalencia de depresión mayor, y seguidamente se analizaron los factores que pueden estar asociados en el total de la muestra y por separado en hombres y mujeres.

Uno de los objetivos de nuestro estudio era determinar si la depresión mayor se asociaba a la ocurrencia de la sobredosis no mortal de opiáceos. El diseño transversal ha permitido incluir en el análisis una variedad de factores que podrían confundir esta relación; sin embargo no podemos descartar que la magnitud de la relación que hemos encontrado se deba en parte a la intencionalidad imprimida por el mismo consumidor ya que no ha sido posible distinguir si la sobredosis no mortal era deliberada o no. No obstante, ha sido descrito que en la mayoría de casos de sobredosis en usuarios de drogas, éstas tienden a ser no intencionales²⁴¹. De otro lado, es necesario mencionar que la definición de sobredosis no mortal de nuestro estudio puede considerarse adecuada porque ha incluido información de síntomas y signos de un episodio en concreto.

Para el estudio del impacto de los trastornos mentales en términos de CVRS, encontramos que la puntuación global de NHP no presentaba una distribución normal. Además, el porcentaje de valores con una puntuación de 0 era relativamente alto (10.8%) con lo cual se decidió utilizar un modelo de regresión de Tobit¹⁶⁴ para el análisis multivariable. El modelo de Tobit permite utilizar todas las observaciones de la variable dependiente (puntuaciones del NHP), incluido el cero (valor censurado), al crear una variable dependiente modificada (denominada latente).

6.1.5 Del instrumento de medición de la salud mental

En la tesis doctoral se utilizó la versión revisada del CIDI²⁴² promovida por la OMS. Aunque producida en inglés, fue sometida a un riguroso proceso de adaptación conceptual y trans-cultural para obtener versiones comparables entre países y lenguas, incluyendo el español²⁴³. El CIDI es un instrumento diagnóstico basado en una entrevista estructurada que genera diagnósticos según los criterios de la CIE-10 y el DSM IV-TR. Posee la validez y confiabilidad necesaria para medir varios trastornos psiquiátricos incluyendo los trastornos por dependencia de sustancias^{244,245}. Se trata de una herramienta aceptada en la comunidad científica y que ha sido empleada en múltiples publicaciones relativas a la salud mental en general, y al campo de las dependencias en particular. No obstante, no está exenta de algunas limitaciones. Fundamentalmente, el enfoque inflexible de la entrevista estructurada estandarizada puede ocasionar una limitada validez de diagnóstico, especialmente en el caso de diagnósticos infrecuentes²⁴⁶. No obstante, el presente estudio se limitó a valorar los trastornos depresivos y por consumo de sustancias donde el CIDI ha mostrado una alta validez.

El PRISM, es un instrumento diagnóstico basado en una entrevista semiestructurada que permite un diagnóstico preciso de la comorbilidad psiquiátrica, ya que ha demostrado buenos índices de confiabilidad^{247,248} y validez²⁴⁹ para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos en consumidores de drogas. Posee ciertas características que la convierten en un instrumento específico para el estudio de la comorbilidad en sujetos drogodependientes: 1) Añade pautas específicas de evaluación/clasificación a lo largo de la entrevista tales como, la estipulación de frecuencia y duración de los síntomas, los criterios explícitos de exclusión y las guías de resolución en caso de dudas; 2) sitúa las secciones sobre el alcohol y las otras drogas casi al principio de la entrevista, previamente a las secciones de trastornos mentales; y 3) mediante una anamnesis más estructurada sobre el alcohol y las otras drogas, proporciona un contexto más adecuado para el seguimiento de la comorbilidad psiquiátrica. Proporciona pautas que permiten diferenciar entre síntomas inducidos por la sustancia y síntomas

primarios o independientes. Al mismo tiempo, ayuda a determinar la relación temporal entre los síntomas psiquiátricos y el consumo de sustancias para finalmente realizar los diagnósticos. Para aumentar la fiabilidad de los diagnósticos obtenidos a lo largo de toda la entrevista, se ofrecen pautas específicas para puntuar, incluyendo requisitos de frecuencia, duración y exclusión, así como reglas de decisión²⁴⁹.

Respecto a la valoración de los trastornos psiquiátricos, si bien el PRISM valora 20 trastornos del Eje I que supone la casi totalidad de los trastornos considerados en este Eje del DSM IV-TR, en lo referente al Eje II, solo se consideran dos de los diez trastornos de la personalidad (antisocial y límite). Aunque hubiera sido de gran interés valorar todos los trastornos de la personalidad, se ha visto que los trastornos de la personalidad antisocial y límite son los más descritos entre usuarios de drogas.

6.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Antes de pasar a discutir cada uno de los resultados, conviene recordar nuevamente que debido a las estrategias de muestreo, los resultados solo se podrían extrapolar a un colectivo de consumidores de cocaína y heroína con perfiles similares al reclutado en este estudio.

6.2.1 Respecto al CAPITULO I: Epidemiología de la depresión en jóvenes consumidores de cocaína que no consumen heroína procedentes de la comunidad

Respuesta al Objetivo 1. Prevalencia de la depresión mayor, descripción del perfil de los consumidores e identificación de los factores relacionados con la depresión mayor.

En nuestro estudio realizado en consumidores de cocaína jóvenes que informaron no haber consumido heroína en los últimos 12 meses, se encontró que el 14.6% de éstos presentaba depresión mayor en los 12 últimos meses. De esta manera nuestro estudio muestra una prevalencia muy alta de depresión

respecto a la población general y para el mismo grupo etario. Respecto al perfil de consumidor de nuestro estudio podemos afirmar que en general corresponde a hombres con buen estatus socio-económico y de consumidores funcionales de cocaína.

Las diferencias en la prevalencia de depresión mayor en los últimos 12 meses en consumidores de cocaína de la comunidad comparados con la población general son evidentes. En España, los resultados del Estudio ESEMeD¹⁴⁵ encontraron que el 3.9% de los encuestados presentaba depresión mayor. Otros estudios en otros países han encontrado cifras de prevalencia similares. Esto muestra una incidencia de depresión en consumidores regulares de cocaína tres veces superior a la de la población general.

Cuando comparamos la prevalencia de depresión con estudios previos en consumidores de cocaína, encontramos que nuestras cifras son inferiores. Posiblemente se debe a que estos otros estudios se han realizado mayoritariamente en muestras clínicas y en consumidores concomitantes de heroína^{146,147}. Así pues, estos resultados adquieren una especial relevancia por centrarse en una población que representa a la mayoría de los usuarios de cocaína: personas que no acuden a servicios asistenciales y que no tienen uso de heroína. Y confirma que la depresión es un problema relevante en la población de usuarios regulares de cocaína que no usa heroína y captada en la comunidad.

El perfil de estos usuarios, como se ha dicho, indica que la mayoría son hombres, con estudios secundarios o superiores, y empleo actual o estudiando. Consumen cocaína unas dos veces por semana, en general esnifándola, lo que sugiere un usuario intenso pero recreativo, preferentemente de fin de semana. Con frecuencia acompañan este consumo de cocaína con el de otras drogas, sobre todo alcohol. Todo ello sugiere un patrón de usuario funcional con buen estatus socioeconómico, ya descrito en la literatura⁴⁷.

Es llamativo que sólo un 3,5% de los consumidores acudan a tratamiento por dependencia o abuso de sustancias, más cuando el 65% son clasificados como

dependientes de la cocaína. Esto indica un grupo poblacional diana de intervenciones terapéuticas, al cual nuestros servicios asistenciales para tratar adicciones no llegan. No obstante, acuden con frecuencia a los servicios de urgencias o los ambulatorios de salud, aunque no por causa necesariamente relacionada con el consumo de drogas. Esto apoya hallazgos previos sobre la gran prevalencia de consumo de cocaína en usuarios del servicio de urgencias⁵⁰. Además, en este estudio se observa un uso excesivo de servicios generales, que es muy probable que incremente los gastos en salud¹³⁵, y sugiere la necesidad de medidas preventivas o de gestión adecuada; quizá ni el usuario sepa cómo pedir ayuda, ni el sistema tenga los mecanismos apropiados para brindársela.

Tres de los factores que se relacionaron con la ocurrencia de depresión mayor reciente fueron: Ser mujer, vivir sin hogar y tener bajo apoyo confidencial. Estos ya se habían relacionado con la depresión tanto en población general como en usuarios de cocaína¹⁴⁵⁻¹⁴⁷, aunque en otros contextos. La relación encontrada entre mayor depresión y recibir tratamiento psiquiátrico o para su dependencia puede explicarse por ser un indicador indirecto de la gravedad de la salud mental. Y quizá vaya en el mismo sentido que las diferencias que antes se señalaban en la prevalencia de depresión en este estudio y otros similares. La que observamos en la población general es de aproximadamente un 4%, la de este estudio es tres veces superior y aumenta más conforme más se acercan los consumidores a los servicios de salud. Quizá uno de los principales desafíos sea acercarse a esta población antes de lo que se hace ahora. Finalmente, de los factores que aparecieron relacionados con la depresión, la aparición del consumo de ketamina es destacable. Una posible explicación es que éste se relacione con mayor poli consumo, que se ha asociado a una peor condición mental¹³⁵, aunque habría que investigar la posibilidad de un consumo no reglado y auto medicado de ketamina como antidepresivo²⁵⁰.

En resumen, estos resultados palian en alguna medida la ausencia de información sobre una población muy poco estudiada en relación con la salud mental. Es preocupante su gran uso de servicios, así como la alta prevalencia de

depresión respecto a la población general¹⁴⁵. Sería conveniente investigar en profundidad sus visitas a urgencias o al médico, que podrían utilizarse como una vía para identificar un consumo oculto de cocaína o de otras sustancias. Es necesario facilitar el acceso de los dependientes de la cocaína al correspondiente tratamiento de la dependencia y la depresión.

6.2.2 Respecto al CAPITULO II: Epidemiología de la depresión en jóvenes consumidores de heroína procedentes de la comunidad

Respuesta al Objetivo 2. Prevalencia de la depresión mayor e identificación de los factores relacionados en hombres y mujeres

Este estudio pone de manifiesto que en España los consumidores de heroína jóvenes presentan una alta prevalencia de depresión en los últimos 12 meses (22.3%). Además, esta prevalencia es mucho más elevada en las mujeres que en los hombres (35.3% y 17.3%, respectivamente), siendo igualmente diferentes los factores relacionados con ella analizados por género.

Cuando se analizó toda la muestra (561 sujetos) se encontró que el sexo se asociaba con tener depresión mayor. Y muchas veces este es el único resultado referido al género que se observa en los diferentes estudios. La depresión es mayor en las mujeres, pero no se aportan más datos al respecto. Pero detrás de este hecho, se ocultan importantes diferencias en los factores que predicen la depresión en hombres y mujeres. Es decir, que el sexo estaría modificando el efecto de otros factores sobre la depresión.

En las mujeres los factores relacionados con tener depresión incluyen ser más joven, consumir alcohol y tener dependencia a la cocaína; mientras que en los hombres la única variable asociada fue tener dificultades para trabajar debido a problemas de salud.

Existen muy pocos estudios que evalúen los factores asociados a depresión en hombres y mujeres que consumen drogas. Esto se puede explicar por las dificultades en la obtención de un tamaño de muestra adecuado¹⁶⁰, particularmente de mujeres, y quizás el concepto erróneo de que en la prevención o el tratamiento de la depresión, aquellos factores válidos para una muestra hombre-mujer (los hombres son usualmente la proporción más alta en estos estudios) son también válidos para mujeres y hombres por separado. Los pocos estudios encontrados cuyo objetivo era determinar la asociación de factores de riesgo con la depresión en poblaciones usuarias de drogas, tenían muestras con

importantes diferencias con la presente. Se habían realizado en muestras de sujetos que se inyectaban drogas^{160,161} o que estaban infectados por el VIH²⁵¹, o se obtuvieron de sujetos en tratamiento por drogas²⁵². Este hecho da especial relevancia al presente estudio.

En las mujeres, dos factores modificables que incluían el consumo de sustancias (alcohol y cocaína) se asociaron a tener depresión. Respecto al uso de cocaína, se ha encontrado que las mujeres presentan un síndrome de abstinencia o craving más intenso^{253,254} y que la sintomatología depresiva en las mujeres intensifica este efecto¹³⁷. Estas situaciones podrían influir porque es más difícil para las mujeres detener el consumo de sustancias y por lo tanto estarían más expuestas a la depresión. El consumo de alcohol puede actuar de manera similar²⁵⁵.

La estrecha relación que se ha encontrado en las mujeres entre la depresión y el consumo de alcohol es similar a lo descrito previamente en la población general²⁵⁵. Existen factores genéticos y diferencias de género que condicionan en las mujeres su mayor vulnerabilidad a la depresión con alto consumo de alcohol²⁵⁶. La asociación entre ser una mujer joven y mayor depresión solo se había descrito previamente¹²¹; en algunos estudios. En otros, estas diferencias no aparecían, si bien en estos últimos la población no era del todo comparable a la del presente estudio. Había sido reclutada a partir de muestras clínicas, unas veces exclusivamente en inyectadores de drogas, otras de sujetos de más edad que en nuestro estudio^{150,161,257}.

La dependencia a la cocaína y el excesivo consumo de alcohol son importantes factores en mujeres usuarias de heroína que presentan depresión. La modificación de estos factores podría contribuir a mejorar el tratamiento de la depresión, así como su presencia podría alertar a los clínicos de una posible condición de depresión en jóvenes mujeres que buscan tratamiento por dependencia a heroína.

Otro hecho importante de resaltar es que no existieron otros factores asociados con la depresión en hombres, además de su nivel de empleo. Una posible explicación podría ser que la enfermedad mental es una de las razones para la incapacidad laboral. Ninguno de los factores identificados entre las mujeres o aquellos que se investigaron en el análisis bivariado estuvo asociado con la depresión. Es posible que las variables del presente estudio tuvieran algún defecto para detectar información importante relacionada con la ocurrencia de depresión entre los hombres, lo cual sugiere que otros estudios podrían realizarse al respecto. El hecho de que hubiera un solo factor asociado mostró que los hombres que tienen dificultades para trabajar debido a problemas de salud tienen depresión con más frecuencia que aquellos empleados o desempleados. Podría ser que la inactividad origine la depresión²⁵⁸, o que la depresión estuviera relacionada con su habilidad para trabajar.

Parece confirmarse que la depresión en los usuarios de heroína reclutados fuera de los servicios sanitarios es mayor que en la población general¹⁴⁸ y que es mayor principalmente entre las mujeres. Además de Risser y col¹⁶¹, éste es uno de los pocos estudios que investigan la depresión en una muestra comunitaria que diferencia hombres de mujeres, y según nuestro conocimiento sería el único estudio que investiga este aspecto sin enfocarse en pacientes VIH o en inyectadores de drogas. La prevalencia de la depresión fue más baja que en muestras comunitarias de inyectadores¹⁶¹, pero similar a aquellos realizados en poblaciones de usuarios de heroína reclutados en muestras clínicas o en centros de tratamiento^{148,151}. Esto sugiere que existe una importante necesidad no satisfecha entre la población que se contacta en la calle.

Respuesta el Objetivo 3. Relación de depresión mayor y sobredosis no mortal de heroína

La prevalencia de depresión mayor y sobredosis fue comparable con otros estudios realizados en usuarios de heroína^{101,148,162,177,259}.

La sobredosis no mortal de opiáceos reciente estuvo asociada con depresión en los últimos 12 meses entre los usuarios jóvenes de heroína reclutados en la comunidad. Esta asociación se mantuvo después de ajustar por sexo, edad, inyección de drogas, ingreso en prisión, no contar con vivienda, frecuencia de uso de heroína, uso de tranquilizantes/somníferos, consumo de alcohol, tratamiento de mantenimiento con metadona y ser seropositivo al VIH. Aquellos con depresión en los últimos 12 meses tuvieron el doble de riesgo de tener sobredosis no mortal en el mismo periodo de tiempo.

Nuestros resultados confirman los hallazgos encontrados por Tobin y col¹⁶⁴, pero además el presente estudio aporta una mayor consistencia debido a que se valora la depresión y la sobredosis de una manera más rigurosa y detallada. La existencia de un solo estudio previo que también se realizó en población usuaria de drogas de la calle se debe probablemente a las dificultades logísticas que implica la aplicación de un extenso cuestionario validado como es el CIDI en el ámbito comunitario. Burns y col²⁶⁰, encontraron resultados similares a los nuestros y a aquellos que encontró Tobin y Latkin¹⁶⁴, pero consideraron alguna vez en la vida (y no en los últimos 12 meses, como en nuestra muestra) como periodo de tiempo en que se experimentó la sobredosis no mortal y la depresión²⁶⁰. Sin embargo este estudio adolece de algunos inconvenientes metodológicos como el pequeño tamaño de la muestra de usuarios de heroína y el uso de “niveles de depresión auto referidos” en el lugar de emplear una escala validada de depresión. El estudio de Wines y col¹⁶⁹, también encontró asociación entre sobredosis y síntomas depresivos entre pacientes en proceso de desintoxicación de drogas, quienes pudieron ser más vulnerables a experimentar sobredosis debido a una reducida tolerancia a la heroína. Además, la definición de sobredosis no mortal era poco específica y el término era aplicado a cualquier droga que tuviera riesgo de sobredosis.

Por el contrario, no se encontró asociación entre depresión mayor y sobredosis no mortal de opiáceos en otros dos estudios entre grupos de población diferente de la nuestra. El primer estudio, realizado por Darke y col¹⁷¹, incluía a

usuarios de heroína que reciben tratamiento para su dependencia. El segundo estudio, realizado por Maloney y col¹⁷⁰, se realizó en una muestra de sujetos dependientes de opiáceos reclutados en centros de tratamiento públicos y privados que facilitaban la metadona para el tratamiento. En este último estudio, tanto la depresión como la sobredosis no mortal fueron evaluadas alguna vez en la vida. En nuestro estudio la depresión y la sobredosis se evaluaron en un periodo más reciente (últimos 12 meses) y esta circunstancia, más siendo un estudio transversal, podría considerarse una fortaleza.

En otras investigaciones acerca de la sobredosis no mortal es frecuente que las definiciones o descripción de los síntomas típicos de una sobredosis tengan deficiencias^{164,169-171,261} o no existan en absoluto en el artículo¹⁷¹. En este sentido, como ya se ha dicho, nuestro estudio utilizó una definición muy precisa de la sobredosis de opiáceos entre los consumidores de heroína. Y creemos que supone una fortaleza del mismo.

Un elemento que habría que matizar es que en el presente estudio, se investigaron únicamente aquellas sobredosis no letales. Aunque no es frecuente el estudio de la letalidad de la sobredosis, aparentemente la razón entre la sobredosis no mortal de heroína frente a la sobredosis mortal podría ser 3.1:1⁹⁹. Al mismo tiempo, la depresión mayor estaría asociada con un riesgo 20 veces mayor de completar suicidio en poblaciones de usuarios de drogas¹⁶².

Algunos autores creen en la hipótesis de que una buena proporción de sobredosis de heroína son erróneamente clasificadas como suicidios^{262,263}. Las muertes por sobredosis y suicidio son diferentes aspectos clínicos¹⁶², y que la sobredosis no mortal y el intento suicida tienen diferentes correlatos¹⁷⁰. Y es en este sentido en el que se contextualizan los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, no podemos descartar que la relación entre la sobredosis y la depresión pudiera estar mediada por intentos de suicidio, como se ha sugerido en algún estudio²⁴¹. Es difícil saber si las personas encuestadas que refieren una sobredosis escondieran un intento suicida. En cualquier caso, debemos destacar las

dificultades para identificar la intencionalidad de la sobredosis como si fuera un intento de suicidio.

Por otro lado, es posible que algunos factores asociados con la sobredosis no mortal sean diferentes de aquellas relacionadas con la sobredosis mortal, y que la oportunidad de dar a conocer un episodio de sobredosis no mortal podría interpretarse como una sobredosis menos peligrosa. Sin embargo, un gran número de factores de riesgo de sobredosis son comunes para sobredosis mortal y no mortal¹⁶⁷. Estos factores incluyen la inyección frente a otras vías de administración, la tolerancia reducida tras periodos de abstinencia, el uso de benzodiazepinas, consumo de alcohol, o no estar en tratamiento con metadona¹⁶².

Los factores de riesgo que son diferentes para sobredosis no mortal y mortal podrían ser aquellos relacionados con el acceso a instalaciones de inyección más seguras²⁵⁹ o de tratamiento con naloxona²⁶⁴. Aunque es muy probable que la relación entre depresión y sobredosis no mortal pueda aplicarse a sobredosis mortal creemos que es un aspecto a considerar en investigaciones futuras.

Adicionalmente nuestro estudio encontró una fuerte asociación entre depresión mayor y otros factores, tales como ingreso en prisión, inyección de drogas y el uso de tranquilizantes/somníferos. Las odds ratio para estos factores fueron incluso más altas que para depresión. No hay ninguna controversia respecto al papel de la encarcelación en las muertes por sobredosis²⁶⁵ o su proxy haber estado alguna vez en prisión¹⁶³. Y en ese mismo sentido se señalan en nuestro estudio. Este es un conocido factor de riesgo, y la OMS recientemente ha publicado un documento específico sobre este tema para mejorar la prevención de sobredosis²⁶⁶. De otro lado, la inyección es conocida como un factor de riesgo para sobredosis de opiáceos¹⁶². En un análisis crossover, el riesgo relativo para inyección de heroína en comparación con otras rutas de administración inmediatamente antes de la sobredosis fue de 15.9¹⁰⁵. El uso de tranquilizantes/somníferos es uno de los factores de riesgo para sobredosis que se

han identificado en estudios previos^{105,267,268}. El riesgo de sobredosis que se encontró en nuestro estudio podría ser estudiado en mayor profundidad para determinar el efecto de usar estas sustancias en el riesgo de sobredosis, tanto con como sin prescripción médica²⁶⁷.

Es importante destacar que, el tratamiento con metadona es un factor que protege de una eventual sobredosis¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ o que se asocia con la mejoría de la depresión¹⁶⁸. Sin embargo en nuestro estudio la prevalencia de sobredosis de opiáceos en sujetos que se encontraban en tratamiento con metadona no fue diferente de aquellos que no lo estuvieron. Desafortunadamente, como desconocemos detalles sobre el curso del tratamiento con metadona, no podemos descartar la existencia de factores que obstaculicen los beneficios de la metadona en la sobredosis. No obstante, la frecuencia de sujetos en tratamiento con metadona fue similar entre los pacientes con metadona con comorbilidad psiquiátrica²⁶⁹.

Nuestros resultados también pueden sugerir que la depresión mayor no fue tratada apropiadamente durante el tratamiento con metadona o que los servicios de los programas de tratamiento con metadona no abordan específicamente la prevención de sobredosis. De otro lado, podría ser interesante investigar si otros medicamentos para la sustitución como la morfina o diamorfina²⁷⁰, serían capaces de reducir la sobredosis no mortal de opiáceos, especialmente porque la diamorfina ha mostrado su efectividad en la supresión de la respuesta al estrés y el craving²⁷¹.

En general, los sujetos consumidores que presentan además alguna patología psiquiátrica asociada, desarrollan una mayor severidad clínica y mayor estigmatización o discriminación²⁷². La depresión asociada al consumo de heroína no está exenta de estas terribles consecuencias²⁷³. La calidad de una atención integrada para estos pacientes requiere combinar eficazmente las redes de atención sanitaria en salud mental y de usuarios de sustancias²⁷⁴.

Es difícil comparar las características de nuestra muestra con otros estudios recientes en España, principalmente debido a nuestros criterios de selección respecto a la edad y al tipo de muestreo. Solo existen dos estudios que podrían permitir alguna comparación, uno realizado en 1998 (N=1638)²⁷⁵ y el otro en el 2004 (N=300)²⁷⁶. Las características socio-demográficas de los participantes en ambos estudios (sexo, desempleo y carencia de vivienda) fueron similares a los nuestros, sin embargo el promedio de edad (30 años) era mayor que en nuestro estudio. En 2002, las personas admitidas a tratamiento por abuso o dependencia de heroína en España, presentaban una edad promedio más alta (33.5 años) que nuestro estudio, aunque su nivel de desempleo fue menor (52.4%) que el nuestro²⁷⁷.

Nuestro estudio confirma que el estar en prisión, la inyección de drogas y el uso regular de tranquilizantes o somníferos son importantes factores de riesgo para la sobredosis no mortal.

Tanto la depresión como la sobredosis no mortal son situaciones modificables con un importante impacto en salud pública. Esta asociación debería ser considerada en el tratamiento con metadona y facilitar la atención de salud mental cuando los usuarios de heroína presentan depresión u otro factor de riesgo conocido para sobredosis de opiáceos.

6.2.3 Respecto al CAPITULO III: Impacto de los trastornos mentales sobre la calidad de vida en jóvenes consumidores de cocaína y/o heroína procedentes de la comunidad

Respuesta al Objetivo 4. CVRS de los trastornos mentales del Eje I y II

La CVRS en jóvenes usuarios de cocaína y/o heroína del ámbito comunitario estuvo afectada. En el presente estudio, resalta el efecto de los trastornos mentales como la psicosis, personalidad límite, el trastorno por uso de sustancias, la dependencia y la inyección de drogas.

Hasta donde se conoce, existe escasa literatura científica que estudie el papel de los trastornos mentales comórbidos sobre la CVRS en consumidores de drogas ilegales fuera del ámbito asistencial. El estudio de este aspecto en sujetos jóvenes del ámbito comunitario, es de gran importancia. Aunque los resultados no sean extrapolables a todos los usuarios de cocaína o heroína, puede representar de alguna manera, un colectivo de consumidores con aparente mejor condición socio-sanitaria que aquellos que se encuentran en tratamiento, y que en realidad albergan problemas de salud mental que afectan de manera importante su CV.

Como se esperaba, la CVRS fue peor que la encontrada en la población general de Barcelona entre 41 y 49 años²⁷⁸. Es importante mencionar que se comparó con este grupo etario por ser el más cercano a nuestro estudio. Es difícil realizar más comparaciones con otros estudios debido a que muy pocos estudios se han realizado en poblaciones similares y por otro lado los instrumentos que miden los trastornos mentales y la calidad de vida son diferentes. En el estudio de Astals y col¹³⁶ realizado en usuarios de heroína captados en centros de tratamiento se midió la calidad de vida con el SF-12²⁷⁹ y los trastornos mentales con la versión española del PRISM²⁴⁹. En este estudio no se encontró relación de la CVRS con la comorbilidad psiquiátrica; sin embargo, es importante mencionar que la prevalencia de algunos trastornos mentales es comparable a los nuestros. En el estudio en mención los trastornos mentales más frecuentes del Eje I en los 12 meses previos, correspondían a los trastornos de ansiedad (14.3%) y del ánimo

(7.4%), que como se ha descrito en anteriores apartados de la discusión, suelen ser los trastornos mentales más frecuentes.

Aunque los trastornos psicóticos eran menos prevalentes (4.2%), se observa que afectan notablemente la CVRS. El estudio de esta relación en particular, es escaso. Este gran efecto negativo sobre la CV, podría explicarse, entre otras circunstancias, por el peor pronóstico de la patología psicótica en sí misma²⁸⁰, a la disminución de la adherencia al tratamiento que experimentan estos pacientes²⁸¹, y el mayor número de recaídas²⁸². Desafortunadamente, tenemos pocos casos de psicosis para realizar un análisis más detallado, además que algunos sujetos con psicosis pueden tener algún otro trastorno psiquiátrico del Eje I o II del DSM IV-TR.

La prevalencia de los trastornos de la personalidad fue relativamente menor que en usuarios de drogas que tienen un diferente patrón de consumo. Gibbie y col¹⁷⁸ en una muestra de usuarios de drogas inyectadas informa una alta prevalencia de la personalidad límite (57.3%) seguida por la antisocial (34%). Es importante resaltar que esos usuarios consumían en su mayoría opiáceos (63%), con lo cual se puede asumir una peor condición socio-sanitaria que nuestro estudio.

El efecto negativo en la CVRS de tener una personalidad límite, fue mayor que el hecho de consumir drogas o haberse inyectado en los últimos 12 meses. Estos datos se encuentran en consonancia con otros estudios que investigan los trastornos de la personalidad. Soeteman y col²⁸³ en su estudio centrado en pacientes con algún trastorno de personalidad (que incluye el trastorno límite), concluye que el deterioro causado por estos trastornos es semejante al ocasionado por las enfermedades crónicas como el cáncer de pulmón o la enfermedad de Parkinson. Por su parte Gibbie¹⁷⁸ y col, encontraron que tanto la personalidad límite como la antisocial, se asocian con una peor CVRS y un uso más intenso de drogas. La importancia de la personalidad límite o antisocial también radica en la capacidad de generar una persistencia en la dependencia de drogas a diferencia de los otros trastornos mentales del DSM IV-TR¹¹⁹.

El hecho de haber recibido algún tipo de tratamiento en los últimos 12 meses se asocia a una peor CVRS. Como hemos visto en la introducción, la patología mental genera gran deterioro sobre la CVRS, este deterioro podría modificarse después de algún tiempo en tratamiento ya sea del consumo de drogas o por el trastorno psiquiátrico comorbido^{221,223,284}. Sin embargo este aspecto apenas se ha estudiado en consumidores de drogas de la comunidad y nuestros resultados podrían explicarse porque los sujetos con deterioro de su CVRS podrían desear mejorar su situación de salud a través de la búsqueda de tratamiento²⁸⁵. Desafortunadamente, no se disponen de datos más detallados de tratamiento que nos permitan evaluar las variaciones que pueden suceder según el tiempo o tipo de tratamiento.

6.2.4 A modo de resumen: Salud mental en jóvenes consumidores de cocaína y heroína. Factores relacionados, diferencias de género e impacto sobre la calidad de vida

El consumo de cocaína y heroína en población joven acarrea graves consecuencias socio sanitarias y sobre la CV que pueden pasar desapercibidos, ya que esta población difícilmente acude a los servicios de salud con regularidad.

Los consumidores de cocaína que no consumen heroína en general presentan un adecuado estatus socio-económico y un patrón de consumo funcional. Este hecho podría corresponderse con una generación de consumidores más actuales; sin embargo, esta generación de consumidores estaría presentando problemas de índole mental en proporciones mayores a lo que se podría esperar y que estarían afectando su CV, principalmente la dependencia a la cocaína, el policonsumo y la depresión mayor. A pesar de estas consecuencias sobre la salud, estos sujetos no han sido incluidos en programas de tratamiento de asistencia regular para el problema del consumo de drogas o de los trastornos psiquiátricos comórbidos tan frecuentes como la depresión mayor. En cambio han demandado en gran proporción los servicios de urgencias o de atención primaria. Esto plantea un escenario claro en el que da la sensación de que los usuarios sí acuden a los servicios sanitarios, pero no a aquellos especializados en sus problemas. Ni psiquiátricos puros ni de ayuda para superar las adicciones. Es parte de los retos del futuro conseguir acercar (nos) al usuario que quiere dejar el consumo o que sufre patología dual a los servicios propicios.

En el caso de los consumidores jóvenes de heroína, la situación es más precaria y lógicamente su CV se ve aún más afectada. El perfil corresponde a sujetos con peores condiciones sociales predominando el desempleo y bajo nivel educativo. Respecto al consumo de drogas, además del policonsumo, se agrega la inyección de drogas y eventos agudos como la sobredosis no mortal de heroína en una considerable proporción de consumidores. En esta línea la esfera mental también se encuentra muy afectada resaltando no sólo la depresión mayor y la dependencia de sustancias, sino que además se ve una clara diferencia entre

hombres y mujeres de los factores que influyen en la depresión mayor, y en particular la relación estrecha de ésta última con la sobredosis no mortal de heroína. Las diferencias de género en algo tan prevalente en el consumo de la cocaína como la depresión tienen un valor intrínseco que ya ha sido desarrollado ampliamente en anteriores apartados. Pero el estudio de las mismas, en este caso concreto, pone de manifiesto que las características de las mujeres muchas veces quedan sin estudiar. Suele manifestarse que el sexo o el género es un factor crucial, pero rara vez se da un paso adelante diferenciando las muestras de estudios, caracterizando el género por separado. Y tratándose en conjunto las muestras, el predominio de los hombres hace que sean factores netamente masculinos los que una y otra vez se identifican con los trastornos mentales.

Finalmente al momento de visualizar la magnitud del efecto de los trastornos mentales en el deterioro de la CV, confirmamos que la dependencia de drogas, la psicosis y fundamentalmente los trastornos de la personalidad son los que deterioran en mayor medida la CV en este colectivo de consumidores. De esta manera se resalta la importancia de la comorbilidad psiquiátrica. La depresión mayor es un trastorno frecuente, mientras que los trastornos de la personalidad y la psicosis son los trastornos mentales que ocasionan gran deterioro de la salud mental y que dificultan el enfoque de tratamiento.

En conclusión, en España a pesar de la tendencia decreciente en el consumo de heroína o la estabilización en el consumo de cocaína, estas drogas continúan siendo un problema de salud pública que generan graves consecuencias socio-económicas y sanitarias. Por lo tanto es importante que las políticas de reducción del daño no disminuyan ni se relajen; por el contrario convendría implementar intervenciones y programas que faciliten el acceso de los dependientes de cocaína y heroína al correspondiente tratamiento de la dependencia y la comorbilidad psiquiátrica de manera paralela. Con esta perspectiva se podrían evitar recaídas en el consumo, reducir el riesgo de sobredosis y detener el deterioro de la salud mental.

7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En respuesta a los objetivos planteados en la presente tesis doctoral, y a la luz de los resultados obtenidos, se desprenden las siguientes conclusiones y recomendaciones:

7.1 CONCLUSIONES

1. La comorbilidad psiquiátrica se presenta en un número importante de jóvenes consumidores de drogas del ámbito comunitario.
2. Los jóvenes consumidores de drogas del ámbito comunitario poseen factores socio-demográficos, y de patrones de consumo que los convierten en sujetos susceptibles de sufrir eventos agudos como sobredosis, o presentar trastornos mentales concomitantes.
3. Muchos de los problemas relacionados con la presencia simultánea de consumo de sustancias y problemas de salud mental están pasando desapercibidos en los servicios de urgencias o de Atención Primaria.
4. Los consumidores jóvenes de cocaína que no consumen heroína procedentes del ámbito comunitario, son consumidores funcionales con aparente buen estatus socio-económico.
5. La depresión en jóvenes consumidores de cocaína es más frecuente en las mujeres, relacionándose igualmente con no tener hogar, consumir ketamina y tener menor apoyo confidencial.
6. Existen diferencias de género en la depresión en consumidores jóvenes de heroína de la comunidad. Es más frecuente en mujeres, y los factores que se relacionan con esta enfermedad son diferentes a los de los hombres y a los que se señalan para la población general.
7. La sobredosis no mortal de heroína es un evento frecuente que se relaciona con la depresión, y sobre el que ha de actuarse a diferentes niveles para prevenirlo.

8. En jóvenes consumidores de cocaína y/o heroína del ámbito comunitario, los trastornos mentales afectan la Calidad de Vida Relacionada con la Salud. En especial los trastornos psicóticos y el trastorno límite de la personalidad.

7.2 RECOMENDACIONES

1. Investigar en profundidad las visitas en los servicios sanitarios e identificar un consumo oculto de cocaína, heroína u otras sustancias y utilizar metodologías de investigación más complejas, como los métodos etnográficos y cualitativos.
2. Desplegar intervenciones y diseñar programas para modificar el contexto social y ambiental (vivienda, familia, soporte social, etc.) en los que el consumo de cocaína o heroína se producen.
3. Incluir la identificación de la depresión mayor en usuarios que participan en los programas de mantenimiento con metadona para prevenir una posible sobredosis y descartar otros factores que también pueden influir en una posible sobredosis.
4. Incorporar en los próximos estudios sobre comorbilidad psiquiátrica en la población de consumidores de drogas la perspectiva de género.
5. Dado que la CVRS en esta población se afecta notablemente por la psicosis, y la personalidad límite, se sugiere diseñar futuros estudios que se centren en la investigación del impacto de esta comorbilidad psiquiátrica en términos de costo-efectividad.

8 ANEXOS

8.1 ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Farmacocinética y toxicidad de la cocaína en función de la vía de administración y forma de uso	5
Tabla 2. Criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor según DSM IV-TR	38
Tabla 3. Criterios específicos de gravedad/características psicóticas/remisión del episodio depresivo mayor actual (o más reciente) según DSM IV-TR.....	39
Tabla 4. Esquema de la estructura y principales características de los artículos que constituyen la tesis doctoral	73
Figura 1. Prevalencia del consumo de cocaína en 2010 (o en el último año)	11
Figura 2. Prevalencia del consumo de cocaína en el último año (15-34 años). Tendencias (izquierda) y datos más recientes (derecha)	12
Figura 3. Prevalencia de consumo de cocaína según forma de presentación (base y polvo) en la población española de 15 a 64 años (porcentajes). España, 2009	14
Figura 4. Prevalencia del consumo de opiáceos (heroína, opio y opioides sintéticos usados con fines no médicos) en 2010 (o en el último año)	15
Figura 5. Incautaciones mundiales de heroína y morfina (países y territorios que comunicaron incautaciones * de más de 100 kilogramos)	17
Figura 6. Consumidores de opiáceos como droga principal en porcentaje del total	18
Figura 7. Tasas observadas y estimadas (intervalos de confianza al 95%) de incidencia de consumo problemático de heroína en España, 1971-2005	19

8.2 GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACASI	Audio Computer Administered Self Interview
CAPI	Computer Assisted Personal Interview
CIDI	Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta
CIE 10	Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10
CV	Calidad de vida
CVRS	Calidad de vida relacionada con la Salud
DA	Dopamina
DSM IV-TR	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, versión revisada
ESEMeD	European Study of Epidemiology of Mental Disorders
FIPSE	Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España
IC	intervalo de confianza
NE	Norepinefrina
NHP	Nottingham Health Profile
No-TUS	Trastorno psiquiátrico diferente al derivado del uso de sustancias
OED	Observatorio español sobre drogas
OEDT	Observatorio europeo de las drogas y las toxicomanías
OMS	Organización mundial de la salud
OR	odds ratio
PRISM	Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders
QDS	Questionnaire Development System
5 HT	Serotonina
SDS	Severity Dependence Scale
TUS	Trastorno por uso de sustancias
UNODC	Oficina de las Naciones Unidas para las Drogas y el Delito
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB. Cocaine and crack: Neurobiology. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? JAMA. 1996;276:1580-1588.
3. Stockley D, Kolektiboa E. Guía ilustrada para agentes de policía. Bilbao: Centro de Recursos Comunitarios; 1995.
4. Grund JP, Blanken P. From chasing the dragon to chinezen. The diffusion of heroin smoking in the Netherlands. Rotherdam: IVO, Erasmus University; 1993.
5. Domic Z. Les métamorphoses de Coca. Du "pitillo" bolivien a "caillou" parisien. Psychotropes: Revue Internationale des Toxicomanies et des Addictions. 1996;2:57-69.
6. Díaz A. Hoja, pasta, polvo y roca. El consumo de los derivados de la coca. Bellaterra(Barcelona): Universitat Autònoma de Barcelona. Servei de Publicacions; 1998.
7. Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. Heart Lung. 1997;26:466-483.
8. Adams EH, Durell J. Cocaine: a growing public health problem. En Grabowski J, editor. Cocaine: Pharmacology, effects and treatment abuse. Rockville, Maryland: NIDA; 1984.
9. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr., et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:982-988.
10. Hunter GM, Donoghoe MC, Stimson GV. Crack use and injection on the increase among injecting drug users in London. Addiction. 1995;90:1397-1400.
11. Johnson WA, Ouellet LJ. The injection of crack cocaine among Chicago drug users. Am J Public Health. 1996;86:266.
12. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Epidemiologic trends in drug abuse. Community Epidemiology Work group. Volumen I: Highlights and executive summary. Rockville, Maryland: NIDA; 1995.

13. Siegel RK. New patterns of cocaine use: changing doses and routes. In: Kozel NJ, Adams EH, editors. Cocaine use in America: epidemiological and clinical perspectives. Rockville, Maryland: NIDA; 1985.
14. Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. Cocaína: Aspectos farmacológicos. Adicciones. 2001;13:37-45.
15. Dackis CA, O'Brien CP. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. J Subst Abuse Treat. 2001;21:111-117.
16. Caballero L. Adicción a cocaína: Neurobiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
17. Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencia y abuso de drogas. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1996.
18. Chesher GB. Pharmacology of the sympathomimetic psychostimulant. In: Burrows D, Flaherty B, MacAvoy M, editors. Illicit psychostimulant use in Australia. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1993.
19. Gawin FH, Ellinwood EH Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. N Engl J Med. 1988;318:1173-1182.
20. Gutstein HB. Opioid Analgesics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001.
21. Kulsudjarit K. Drug problem in southeast and southwest Asia. Ann N Y Acad Sci. 2004;1025:446-457.
22. Drug Enforcement Administration. Opium poppy cultivation and Heroin processing in southeast Asia. Washington DC: Office of Intelligence; 1992.
23. de la Fuente. Tendencias temporales y geográficas de la vía de administración de la heroína en España. Granada: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública; 1997.
24. Bravo MJ. Infecciones de transmisión sanguínea o sexual en personas que se inyectan drogas y sus parejas en las Américas: Manual para profesionales de la salud. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
25. Flores J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. Farmacología humana. 4ta ed. Barcelona: Masson; 2003.

26. Bencharit S, Morton CL, Xue Y, Potter PM, Redinbo MR. Structural basis of heroin and cocaine metabolism by a promiscuous human drug-processing enzyme. *Nat Struct Biol.* 2003;10:349-356.
27. Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Reichel C, Meier PJ, Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:237-246.
28. Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of smoked heroin. *J Anal Toxicol.* 1994;18:317-330.
29. Cone EJ, Holicky BA, Grant TM, Darwin WD, Goldberger BA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal "snorted" heroin. *J Anal Toxicol.* 1993;17:327-337.
30. Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, et al. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:341-352.
31. Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JM. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:241-252.
32. Brenneisen R, Hasler F, Wursch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J Anal Toxicol.* 2002;26:561-566.
33. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Heroína. Informes de la comisión clínica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
34. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975-986.
35. Tagliaro F, De BZ, Smith FP, Marigo M. Death from heroin overdose: findings from hair analysis. *Lancet.* 1998;351:1923-1925.
36. Buster MC, van Brussel GH, van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction.* 2002;97:993-1001.
37. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe Mundial sobre las drogas. Nueva York: Naciones Unidas; 2012.
38. Observatorio Europeo de las drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre drogas. Tendencias y novedades. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2013.

39. Observatorio Europeo de las drogas y las Toxicomanías. El problema de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2012.
40. Laporte J, Laporte JR, Cami J. Consumo de drogas en el medio universitario. *Med Clin (Barc)*. 1980;75:317-326.
41. Laporte JR, Cami J, Gutierrez R, Laporte J. Caffeine, tobacco, alcohol and drug consumption among medical students in Barcelona. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;11:449-453.
42. Luengo MA, Miron RL, Otero Lopez JM. The past, present, and future of drug abuse and its prevention in Spain. *Int J Addict*. 1990;25:317-351.
43. Rodriguez ME, Cami J. Substance use among medical students in Barcelona (Spain). A comparison with previous surveys. *Drug Alcohol Depend*. 1986;18:311-318.
44. Cami J, Anto JM, Monteis J, Alvarez-Lerma F, Menoyo E, Caus F, et al. Monitoring cocaine epidemics in Barcelona. *Lancet*. 1987;2:450-451.
45. Cami J, Rodriguez ME. Cocaína: la epidemia que viene. *Med Clin (Barc)*. 1988;91:71-76.
46. Barrio G, Vicente OJ, Bravo Portela MJ, de la Fuente de Hoz. The epidemiology of cocaine use in Spain. *Drug Alcohol Depend*. 1993;34:45-57.
47. Barrio-Anta G, Lopez-Gigosos R, de la Fuente de Hoz, Rodriguez-Artalejo F. Patrones de uso de cocaína en un grupo de consumidores de esta droga sin consumo de heroína captados fuera de los servicios asistenciales. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:364-369.
48. Torrens M, San L, Peri JM, Olle JM. Cocaine abuse among heroin addicts in Spain. *Drug Alcohol Depend*. 1991;27:29-34.
49. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Justicia e Interior; 1997.
50. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
51. Haasen C, Prinzleve M, Zurhold H, Rehm J, Guttinger F, Fischer G, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates. *Eur Addict Res*. 2004;10:139-146.

52. Prinzleve M, Haasen C, Zurhold H, Matali JL, Bruguera E, Gerevich J, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study: patterns of use in different groups. *Eur Addict Res.* 2004;10:147-155.
53. Compton WM. Cocaine use and HIV risk in out of treatment drug abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2000;58:215-218.
54. Kral AH, Bluthenthal RN, Booth RE, Watters JK. HIV seroprevalence among street-recruited injection drug and crack cocaine users in 16 US municipalities. *Am J Public Health.* 1998;88:108-113.
55. Gamella JF. Los heroinómanos de un barrio de Madrid: un estudio cuantitativo mediante metodos etnográficos. *Antropología.* 1993;4-5:57-102.
56. Gamella JF. The spread of intravenous drug use and AIDS in a neighbourhood in Spain. *Medical Anthropology Quarterly.* 1994;8:131-160.
57. de la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-Leon M, Barrio G. Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Rev Esp Salud Publica.* 2006;80:505-520.
58. Sanchez-Niubo A, Fortiana J, Barrio G, Suelves JM, Correa JF, Domingo-Salvany A. Problematic heroin use incidence trends in Spain. *Addiction.* 2009;104:248-255.
59. de la Fuente L, Saavedra P, Barrio G, Royuela L, Vicente J. Temporal and geographic variations in the characteristics of heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. *Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. Drug Alcohol Depend.* 1996;40:185-194.
60. de la Fuente L, Barrio G, Bravo MJ, Royuela L. Heroin smoking by "chasing the dragon": its evolution in Spain. *Addiction.* 1998;93:444-446.
61. Heil SH, Badger GJ, Higgins ST. Alcohol dependence among cocaine-dependent outpatients: demographics, drug use, treatment outcome and other characteristics. *J Stud Alcohol.* 2001;62:14-22.
62. Sopena B, Rivera A, Rodriguez-Dominguez M, Rodriguez-Rodriguez M, Argibay A, Maure B, et al. Complicaciones relacionadas con el consumo de cocaína que precisaron ingreso hospitalario. *Rev Clin Esp.* 2008;208:12-17.
63. Sanjurjo E, Montori E, Nogue S, Sanchez M, Munne P. Urgencias por cocaína: un problema emergente. *Med Clin (Barc).* 2006;126:616-619.
64. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med.* 1990;88:325-331.

65. Balcells M. Complicaciones orgánicas de la cocaína. *Adicciones*. 2001;13:167-177.
66. Aslibekyan S, Levitan EB, Mittleman MA. Prevalent cocaine use and myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;102:966-969.
67. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of non-fatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2001;103:502-506.
68. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery*. 2000;46:1063-1067.
69. Spivey WH, Euerle B. Neurologic complications of cocaine abuse. *Ann Emerg Med*. 1990;19:1422-1428.
70. Kunisaki TA, Augenstein WL. Drug- and toxin-induced seizures. *Emerg Med Clin North Am*. 1994;12:1027-1056.
71. Lowenstein DH. *Harrison's Principles Practices of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2011.
72. Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2010;28:663-682.
73. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care*. 2008;12:202.
74. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315:1495-1500.
75. Sordo L, Indave BI, Degenhardt L, Barrio G, Kaye S, Ruiz-Perez I, et al. A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133:795-804.
76. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados, décima revisión (CIE-10)*. Ginebra: OMS; 1992.
77. Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión revisada (DSM IV-TR)*. Barcelona: Masson; 2003.
78. de Millas W., Haasen C, Reimer J, Eiroa-Orosa FJ, Schaefer I. Emergencies related to cocaine use: a European multicentre study of expert interviews. *Eur J Emerg Med*. 2010;17:33-36.

79. Majlesi N, Shih R, Fiessler FW, Hung O, Debellonio R. Cocaine-associated seizures and incidence of status epilepticus. *West J Emerg Med.* 2010;11:157-160.
80. Suelves JM, Brugal MT, Cayla JA, Torralba L. Cambio de los problemas de salud provocados por la cocaína en Cataluña. 2001;117:581-583.
81. Maraj S, Figueredo VM, Lynn MD. Cocaine and the heart. *Clin Cardiol.* 2010;33:264-269.
82. Miro O, Nogue S, Espinosa G, To-Figueras J, Sanchez M. Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:129-135.
83. Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F, Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome--frequency of self-reported cocaine use. *Eur J Emerg Med.* 2010;17:164-166.
84. Maric T, O'Connor S, Pollock N, Mirza Z, Henry J. Prevalence of cocaine use among patients attending the emergency department with chest pain. *Emergency Medicine Journal.* 2010;27:548-550.
85. Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, McLaren J, Kerr T, Mehta S, et al. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113:88-95.
86. Karch SB. Cocaine cardiovascular toxicity. *South Med J.* 2005;98:794-799.
87. Pavarin RM. Cocaine consumption and death risk: a follow-up study on 347 cocaine addicts in the metropolitan area of Bologna. *Ann Ist Super Sanita.* 2008;44:91-98.
88. Aguilar E, Guix J, Alberola V, García-Conde BJ. Problemas médicos en adictos a drogas por vía parenteral. Valencia: Generalitat Valenciana; 1987.
89. Center for Disease Control and Prevention. Tetanus among injecting drug Users. California, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:149-151.
90. Center for Disease Control and Prevention. Tetanus Surveillance--United States, 1995-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:1-13.
91. Hagan H, Des Jarlais DC. HIV and HCV infection among injecting drug users. *Mt Sinai J Med.* 2000;67:423-428.
92. Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health.* 2001;91:42-46.

93. Toro C, Rodes B, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Bassani S, et al. Infecciones por VIH-2 y HTLV I/II en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:177-182.
94. Khantzian EJ, McKenna GJ. Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. *Ann Intern Med*. 1979;90:361-372.
95. Kaufman DM, Hegyi T, Duberstein JL. Heroin intoxication in adolescents. *Pediatrics*. 1972;50:746-753.
96. Sporer KA. Acute heroin overdose. *Ann Intern Med*. 1999;130:584-590.
97. Orti RM, Domingo-Salvany A, Munoz A, Macfarlane D, Suelves JM, Anto JM. Mortality trends in a cohort of opiate addicts, Catalonia, Spain. *Int J Epidemiol*. 1996;25:545-553.
98. Darke S, Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*. 1996;91:1765-1772.
99. Darke S, Mattick RP, Degenhardt L. The ratio of non-fatal to fatal heroin overdose. *Addiction*. 2003;98:1169-1171.
100. Taylor A, Frischer M, Goldberg D. Non-fatal overdosing is related to polydrug use in Glasgow. *BMJ*. 1996;313:1400-1401.
101. Ochoa KC, Davidson PJ, Evans JL, Hahn JA, Page-Shafer K, Moss AR. Heroin overdose among young injection drug users in San Francisco. *Drug Alcohol Depend*. 2005;80:297-302.
102. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Williamson S, Strang J. Frequency of non-fatal heroin overdose: survey of heroin users recruited in non-clinical settings. *BMJ*. 1996;313:402.
103. Darke S, Ross J, Hall W. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: II. responses to overdose. *Addiction*. 1996;91:413-417.
104. Bennett GA, Higgins DS. Accidental overdose among injecting drug users in Dorset, UK. *Addiction*. 1999;94:1179-1189.
105. Brugal MT, Barrio G, De LF, Regidor E, Royuela L, Suelves JM. Factors associated with non-fatal heroin overdose: assessing the effect of frequency and route of heroin administration. *Addiction*. 2002;97:319-327.
106. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*. 2001;96:1113-1125.
107. Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S. Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996. *Drug Alcohol Depend*. 2000;60:141-150.

108. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:721-728.
109. Edston E, van Hage-Hamsten M. Anaphylactoid shock-a common cause of death in heroin addicts? *Allergy*. 1997;52:950-954.
110. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud en el Mundo 2001. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. Ginebra: OMS; 2001.
111. Rounsaville BJ. Treatment of cocaine dependence and depression. *Biol Psychiatry*. 2004;56:803-809.
112. Torrens M. Patología dual: Situación actual y retos de futuro. *Adicciones*. 2008;20:315-319.
113. Compton WM, Thomas YF, Conway KP, Colliver JD. Developments in the epidemiology of drug use and drug use disorders. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1494-1502.
114. Pavarin RM. Substance use and related problems: a study on the abuse of recreational and not recreational drugs in Northern Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42:477-484.
115. Aharonovich E, Liu X, Nunes E, Hasin DS. Suicide attempts in substance abusers: effects of major depression in relation to substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1600-1602.
116. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:566-576.
117. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:807-816.
118. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ. Co-occurrence of DSM-IV personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Compr Psychiatry*. 2005;46:1-5.
119. Hasin D, Fenton MC, Skodol A, Krueger R, Keyes K, Geier T, et al. Personality disorders and the 3-year course of alcohol, drug, and nicotine use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1158-1167.

120. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:830-842.
121. Burns L, Teesson M, O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. *Addiction*. 2005;100:787-796.
122. Carey MP, Carey KB, Maisto SA, Gordon CM, Venable PA. Prevalence and correlates of sexual activity and HIV-related risk behavior among psychiatric outpatients. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69:846-850.
123. King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Brooner RK. Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: changes during drug abuse treatment. *J Addict Dis*. 2000;19:65-83.
124. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swartz MS, Essock SM, Butterfield MI, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health*. 2001;91:31-37.
125. Curran GM, Sullivan G, Williams K, Han X, Collins K, Keys J, et al. Emergency department use of persons with comorbid psychiatric and substance abuse disorders. *Ann Emerg Med*. 2003;41:659-667.
126. Lejoyeux M, Boulanguiez S, Fichelle A, McLoughlin M, Claudon M, Ades J. Alcohol dependence among patients admitted to psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22:206-212.
127. Martín-Santos R, Fonseca F, Domingo-Salvany A, Ginés JM, Ímaz ML, Navinés R, et al. Dual diagnosis in the psychiatric emergency room in Spain. *The European Journal of Psychiatry*. 2006;20:147-156.
128. Caton CL, Shrout PE, Eagle PF, Opler LA, Felix A, Dominguez B. Risk factors for homelessness among schizophrenic men: a case-control study. *Am J Public Health*. 1994;84:265-270.
129. Cuffel BJ, Shumway M, Chouljian TL, MacDonald T. A longitudinal study of substance use and community violence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:704-708.
130. Nyamathi A, Hudson A, Greengold B, Leake B. Characteristics of homeless youth who use cocaine and methamphetamine. *Am J Addict*. 2012;21:243-249.
131. Vazquez C, Munoz M, Sanz J. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R mental disorders among the homeless in Madrid: a European study using the CIDI. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:523-530.

132. Kleinman PH, Miller AB, Millman RB, Woody GE, Todd T, Kemp J, et al. Psychopathology among cocaine abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:442-447.
133. Malow RM, West JA, Corrigan SA, Pena JM, Lott WC. Cocaine and speedball users: differences in psychopathology. *J Subst Abuse Treat.* 1992;9:287-291.
134. Watkins KE, Hunter SB, Wenzel SL, Tu W, Paddock SM, Griffin A, et al. Prevalence and characteristics of clients with co-occurring disorders in outpatient substance abuse treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2004;30:749-764.
135. Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction.* 2006;101 Suppl 1:76-88.
136. Astals M, Domingo-Salvany A, Buenaventura CC, Tato J, Vazquez JM, Martin-Santos R, et al. Impact of substance dependence and dual diagnosis on the quality of life of heroin users seeking treatment. *Subst Use Misuse.* 2008;43:612-632.
137. Rodriguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sanchez-Niubo A, Torrens M. Psychiatric comorbidity in young heroin users. *Drug Alcohol Depend.* 2006;84:48-55.
138. Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1483-1493.
139. van OJ, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de GR, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:319-327.
140. Schafer I, Najavits LM. Clinical challenges in the treatment of patients with posttraumatic stress disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20:614-618.
141. Baker KD, Lubman DI, Cosgrave EM, Killackey EJ, Yuen HP, Hides L, et al. Impact of co-occurring substance use on 6 month outcomes for young people seeking mental health treatment. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41:896-902.
142. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Caspi A, Yasvizky R, et al. Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2003;54:655-660.
143. Torrens M, San L, Peri JM, Olle JM. Cocaine abuse among heroin addicts in Spain. *Drug Alcohol Depend.* 1991;27:29-34.

144. World Federation for Mental Health(WFMH). Depression: A Global crisis. Occoquan: WFMH; 2012.
145. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:445-451.
146. Brown RA, Monti PM, Myers MG, Martin RA, Rivinus T, Dubreuil ME, et al. Depression among cocaine abusers in treatment: relation to cocaine and alcohol use and treatment outcome. *Am J Psychiatry*. 1998;155:220-225.
147. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Eddy M, Siegal HA. The prevalence and correlates of depressive symptomatology among a community sample of crack-cocaine smokers. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34:281-288.
148. Havard A, Teesson M, Darke S, Ross J. Depression among heroin users: 12-Month outcomes from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *J Subst Abuse Treat*. 2006;30:355-362.
149. Johnson JE, O'Leary CC, Striley CW, Abdallah AB, Bradford S, Cottler LB. Effects of major depression on crack use and arrests among women in drug court. *Addiction*. 2011;106:1279-1286.
150. Magura S, Kang SY, Rosenblum A, Handelsman L, Foote J. Gender differences in psychiatric comorbidity among cocaine-using opiate addicts. *J Addict Dis*. 1998;17:49-61.
151. Teesson M, Havard A, Fairbairn S, Ross J, Lynskey M, Darke S. Depression among entrants to treatment for heroin dependence in the Australian Treatment Outcome Study (ATOS): prevalence, correlates and treatment seeking. *Drug Alcohol Depend*. 2005;78:309-315.
152. Cook JA, Grey DD, Burke-Miller JK, Cohen MH, Vlahov D, Kapadia F, et al. Illicit drug use, depression and their association with highly active antiretroviral therapy in HIV-positive women. *Drug Alcohol Depend*. 2007;89:74-81.
153. Gilchrist G, Blazquez A, Torrens M. Psychiatric, behavioural and social risk factors for HIV infection among female drug users. *AIDS Behav*. 2011;15:1834-1843.
154. Hasin D, Liu X, Nunes E, McCloud S, Samet S, Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:375-380.
155. Samet S, Fenton MC, Nunes E, Greenstein E, Aharonovich E, Hasin D. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction*. 2013;108:115-123.

156. Booth BM, Weber JE, Walton MA, Cunningham RM, Massey L, Thrush CR, et al. Characteristics of cocaine users presenting to an emergency department chest pain observation unit. *Acad Emerg Med*. 2005;12:329-337.
157. Kilbey MM, Breslau N, Andreski P. Cocaine use and dependence in young adults: associated psychiatric disorders and personality traits. *Drug Alcohol Depend*. 1992;29:283-290.
158. Kasarabada ND, Anglin MD, Khalsa-Denison E, Paredes A. Variations in psychosocial functioning associated with patterns of progression in cocaine-dependent men. *Addict Behav*. 1998;23:179-189.
159. Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:135-174.
160. Conner KR, Pinquart M, Duberstein PR. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among intravenous drug users (IDUs). *Addiction*. 2008;103:524-534.
161. Risser J, Cates A, Rehman H, Risser W. Gender differences in social support and depression among injection drug users in Houston, Texas. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:18-24.
162. Darke S, Hall W. Heroin overdose: research and evidence-based intervention. *J Urban Health*. 2003;80:189-200.
163. Kerr T, Fairbairn N, Tyndall M, Marsh D, Li K, Montaner J, et al. Predictors of non-fatal overdose among a cohort of polysubstance-using injection drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87:39-45.
164. Tobin KE, Latkin CA. The relationship between depressive symptoms and non-fatal overdose among a sample of drug users in Baltimore, Maryland. *J Urban Health*. 2003;80:220-229.
165. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de OP, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*. 2005;100:981-989.
166. Darke S, Ross J, Hall W. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: I. Prevalence and correlates of non-fatal overdose. *Addiction*. 1996;91:405-411.
167. Stewart D, Gossop M, Marsden J. Reductions in non-fatal overdose after drug misuse treatment: results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *J Subst Abuse Treat*. 2002;22:1-9.

168. Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick RP. Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *Eur Psychiatry*. 2004;19:510-513.
169. Wines JD, Saitz R, Horton NJ, Lloyd-Travaglini C, Samet JH. Overdose after detoxification: a prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 2007;89:161-169.
170. Maloney E, Degenhardt L, Darke S, Nelson EC. Are non-fatal opioid overdoses misclassified suicide attempts? Comparing the associated correlates. *Addict Behav*. 2009;34:723-729.
171. Darke S, Mills K, Teesson M, Ross J, Williamson A, Havard A. Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months. *Psychiatry Res*. 2009;166:7-14.
172. Verheul R. Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry*. 2001;16:274-282.
173. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:361-368.
174. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Colliver JD, Grant BF. Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:677-685.
175. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, et al. The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug Alcohol Rev*. 2005;24:411-418.
176. Darke S, Williamson A, Ross J, Teesson M, Lynskey M. Borderline personality disorder, antisocial personality disorder and risk-taking among heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend*. 2004;74:77-83.
177. Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW, Jr., Bigelow GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:71-80.
178. Gibbie TM, Hides LM, Cotton SM, Lubman DI, Aitken C, Hellard M. The relationship between personality disorders and mental health, substance use severity and quality of life among injecting drug users. *Med J Aust*. 2011;195:S16-S21.

179. Cooper ML, Wood PK, Orcutt HK, Albino A. Personality and the predisposition to engage in risky or problem behaviors during adolescence. *J Pers Soc Psychol.* 2003;84:390-410.
180. Love TM, Stohler CS, Zubieta JK. Positron emission tomography measures of endogenous opioid neurotransmission and impulsiveness traits in humans. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:1124-1134.
181. Conway KP, Kane RJ, Ball SA, Poling JC, Rounsaville BJ. Personality, substance of choice, and polysubstance involvement among substance dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2003;71:65-75.
182. Ford JD, Gelernter J, DeVoe JS, Zhang W, Weiss RD, Brady K, et al. Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99:193-203.
183. Preuss UW, Johann M, Fehr C, Koller G, Wodarz N, Hesselbrock V, et al. Personality disorders in alcohol-dependent individuals: relationship with alcohol dependence severity. *Eur Addict Res.* 2009;15:188-195.
184. Monras M, Mondon S, Jou J. [Personality profile in alcoholic inpatients by TCI questionnaire. Differences between abusers and non abusers of benzodiazepines and between patients with personality disorders and patients without]. *Adicciones.* 2008;20:143-148.
185. Brooner RK, Bigelow GE, Strain E, Schmidt CW. Intravenous drug abusers with antisocial personality disorder: increased HIV risk behavior. *Drug Alcohol Depend.* 1990;26:39-44.
186. Perkins DO, Davidson EJ, Leserman J, Liao D, Evans DL. Personality disorder in patients infected with HIV: a controlled study with implications for clinical care. *Am J Psychiatry.* 1993;150:309-315.
187. Sheldon K, Howells K, Patel G. An empirical evaluation of reasons for non-completion of treatment in a dangerous and severe personality disorder unit. *Crim Behav Ment Health.* 2010;20:129-143.
188. Martinez JM, Grana Gomez JL, Trujillo MH. La calidad de vida en pacientes con trastorno por dependencia al alcohol con trastornos de la personalidad: relación con el ajuste psicológico y craving. *Psicothema.* 2010;22:562-567.
189. Pape H, Hammer T, Vaglum P. Are "traditional" sex differences less conspicuous in young cannabis users than in other young people? *J Psychoactive Drugs.* 1994;26:257-263.

190. Miquel L, Roncero C, Lopez-Ortiz C, Casas M. Diferencias de género epidemiológicas y diagnósticas según eje I en pacientes con Patología Dual. *Adicciones*. 2011;23:165-172.
191. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:785-795.
192. Najavits LM, Lester KM. Gender differences in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2008;97:190-194.
193. Grella CE, Karno MP, Warda US, Niv N, Moore AA. Gender and comorbidity among individuals with opioid use disorders in the NESARC study. *Addict Behav*. 2009;34:498-504.
194. Torrens M, Gilchrist G, Domingo-Salvany A. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2011;113:147-156.
195. Bhatia SC, Bhatia SK. Depression in women: diagnostic and treatment considerations. *Am Fam Physician*. 1999;60:225-240.
196. Foley DL, Neale MC, Gardner CO, Pickles A, Prescott CA, Kendler KS. Major depression and associated impairment: same or different genetic and environmental risk factors? *Am J Psychiatry*. 2003;160:2128-2133.
197. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:163-174.
198. Costenbader EC, Astone NM, Latkin CA. The dynamics of injection drug users' personal networks and HIV risk behaviors. *Addiction*. 2006;101:1003-1013.
199. Prutkin JM, Feinstein AR. Quality-of-life measurements: origin and pathogenesis. *Yale J Biol Med*. 2002;75:79-93.
200. Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. *Salud Publica Mex*. 2002;44:349-361.
201. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol*. 1999;22:385-390.
202. Patrick D, Erickson P. *Health Status and Health Policy. Quality of Life in Health care Evaluation and Resource Allocation*. New York: Oxford University Press; 1993.

203. Gilbody SM, House AO, Sheldon T. Routine administration of Health Related Quality of Life (HRQoL) and needs assessment instruments to improve psychological outcome--a systematic review. *Psychol Med.* 2002;32:1345-1356.
204. Murawski MM, Miederhoff PA. On the generalizability of statistical expressions of health related quality of life instrument responsiveness: a data synthesis. *Qual Life Res.* 1998;7:11-22.
205. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health.* 1980;34:281-286.
206. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-483.
207. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199-208.
208. Alonso J, Anto JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health.* 1990;80:704-708.
209. Badia X, Alonso J, Brosa M, Lock P. Reliability of the Spanish version of the Nottingham Health Profile in patients with stable end-stage renal disease. *Soc Sci Med.* 1994;38:153-158.
210. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 1995;104:771-776.
211. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* 1998;51:1171-1178.
212. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34:220-233.
213. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc).* 1999;112 Suppl 1:79-85.
214. Hubley AM, Russell LB, Palepu A. Injection Drug Use Quality of Life scale (IDUQOL): a validation study. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:43.

215. Brogly S, Mercier C, Bruneau J, Palepu A, Franco E. Towards more effective public health programming for injection drug users: development and evaluation of the injection drug user quality of life scale. *Subst Use Misuse*. 2003;38:965-992.
216. Iraurgi I. Escala de Calidad de Vida en Usuarios de Drogas Inyectadas (IDUQoL): Valoración psicométrica de la versión española. *Adicciones*. 2008;20:281-294.
217. Morales-Manrique CC, Valderrama-Zurian JC, Castellano-Gomez M, Alexandre-Benavent R, Palepu A. Cross cultural adaptation of the Injection Drug User Quality Of Life Scale (IDUQOL) in Spanish drug dependent population, with or without injectable consumption: Drug User Quality of Life Scale-Spanish (DUQOL-Spanish). *Addict Behav*. 2007;32:1913-1921.
218. Malet L, Llorca PM, Beringuier B, Lehert P, Falissard B. AIQoL 9 for measuring quality of life in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:181-187.
219. Lozano OM, Rojas AJ, Perez C, Gonzalez-Saiz F, Ballesta R, Izaskun B. Evidencias de validez del test para la evaluación de la calidad de vida en adictos a sustancias psicoactivas a partir del modelo biaxial de la adicción. *Psicothema*. 2008;20:317-323.
220. Lozano OM, Rojas Tejada AJ, Perez MC. Development of a specific health-related quality of life test in drug abusers using the Rasch rating scale model. *Eur Addict Res*. 2009;15:63-70.
221. Giacomuzzi SM, Ertl M, Kemmler G, Riemer Y, Vigl A. Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: a three-year follow-up of quality of life assessment. *Scientific World Journal*. 2005;5:452-468.
222. Iraurgi I, Póo M, Markez I. Valoración del índice de salud SF-36 aplicado a usuarios de programas de metadona. Valores de referencia para la comunidad autónoma vasca. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:609-621.
223. Torrens M, San L, Martinez A, Castillo C, Domingo-Salvany A, Alonso J. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction*. 1997;92:707-716.
224. Millson PE, Challacombe L, Villeneuve PJ, Fischer B, Strike CJ, Myers T, et al. Self-perceived health among Canadian opiate users: a comparison to the general population and to other chronic disease populations. *Can J Public Health*. 2004;95:99-103.
225. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Siegal HA. Crack-cocaine use and health status as defined by the SF-36. *Addict Behav*. 2000;25:579-584.

226. Ventegodt S, Merrick J. Psychoactive drugs and quality of life. *Scientific World Journal*. 2003;3:694-706.
227. Puigdollers E, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Torrens M, Alvaros J, Castillo C, et al. Characteristics of heroin addicts entering methadone maintenance treatment: quality of life and gender. *Subst Use Misuse*. 2004;39:1353-1368.
228. Millson P, Challacombe L, Villeneuve PJ, Strike CJ, Fischer B, Myers T, et al. Determinants of health-related quality of life of opiate users at entry to low-threshold methadone programs. *Eur Addict Res*. 2006;12:74-82.
229. Gonzalez-Saiz F, Rojas OL, Castillo II. Measuring the impact of psychoactive substance on health-related quality of life: an update. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009;2:5-10.
230. Tiffany ST, Friedman L, Greenfield SF, Hasin DS, Jackson R. Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction*. 2012;107:709-718.
231. Comer JS, Blanco C, Hasin DS, Liu SM, Grant BF, Turner JB, et al. Health-related quality of life across the anxiety disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2011;72:43-50.
232. Rubio JM, Olfson M, Villegas L, Perez-Fuentes G, Wang S, Blanco C. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e445-e450.
233. Perseus KI, Andersson E, Asberg M, Samuelsson M. Health-related quality of life in women patients with borderline personality disorder. *Scand J Caring Sci*. 2006;20:302-307.
234. Bizzarri J, Rucci P, Vallotta A, Girelli M, Scandolari A, Zerbetto E, et al. Dual diagnosis and quality of life in patients in treatment for opioid dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40:1765-1776.
235. Carpentier PJ, Krabbe PF, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA. Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients. *Am J Addict*. 2009;18:470-480.
236. Domingo-Salvany A, Brugal MT, Barrio G, Gonzalez-Saiz F, Bravo MJ, de la Fuente L. Gender differences in health related quality of life of young heroin users. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:145.
237. Lozano OM, Domingo-Salvany A, Martinez-Alonso M, Brugal MT, Alonso J, de la Fuente L. Health-related quality of life in young cocaine users and associated factors. *Qual Life Res*. 2008;17:977-985.

238. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103:284-293.
239. Darke S. Self-report among injecting drug users: a review. *Drug Alcohol Depend*. 1998;51:253-263.
240. McElrath K, Chitwood DD, Griffin DK, Comerford M. The consistency of self-reported HIV risk behavior among injection drug users. *Am J Public Health*. 1994;84:1965-1970.
241. Best D, Gossop M, Man LH, Finch E, Greenwood J, Strang J. Accidental and deliberate overdose among opiate addicts in methadone maintenance treatment: are deliberate overdoses systematically different? *Drug and Alcohol Review*. 2000;19:213-216.
242. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13:93-121.
243. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;8-20.
244. Wittchen HU, Robins LN, Cottler LB, Sartorius N, Burke JD, Regier D. Cross-cultural feasibility, reliability and sources of variance of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). The Multicentre WHO/ADAMHA Field Trials. *Br J Psychiatry*. 1991;159:645-53, 658.
245. Compton WM, Cottler LB, Dorsey KB, Spitznagel EL, Mager DE. Comparing assessments of DSM-IV substance dependence disorders using CIDI-SAM and SCAN. *Drug Alcohol Depend*. 1996;41:179-187.
246. Brugha TS, Bebbington PE, Jenkins R, Meltzer H, Taub NA, Janas M, et al. Cross validation of a general population survey diagnostic interview: a comparison of CIS-R with SCAN ICD-10 diagnostic categories. *Psychol Med*. 1999;29:1029-1042.
247. Hasin D, Samet S, Nunes E, Meydan J, Matseoane K, Waxman R. Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2006;163:689-696.
248. Morgello S, Holzer CE, III, Ryan E, Young C, Naseer M, Castellon SA, et al. Interrater reliability of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders in an HIV-infected cohort: experience of the National NeuroAIDS Tissue Consortium. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2006;15:131-138.

249. Torrens M, Serrano D, Astals M, Perez-Dominguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1231-1237.
250. Morgan CJ, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2012;107:27-38.
251. Knowlton AR, Latkin CA, Schroeder JR, Hoover DR, Ensminger M, Celentano DD. Longitudinal predictors of depressive symptoms among low income injection drug users. *AIDS Care*. 2001;13:549-559.
252. Compton WM, Cottler LB, Ben-Abdallah A, Cunningham-Williams R, Spitznagel EL. The effects of psychiatric comorbidity on response to an HIV prevention intervention. *Drug Alcohol Depend*. 2000;58:247-257.
253. Elman I, Karlsgodt KH, Gastfriend DR. Gender differences in cocaine craving among non-treatment-seeking individuals with cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2001;27:193-202.
254. Elman I, Karlsgodt KH, Gastfriend DR, Chabris CF, Breiter HC. Cocaine-primed craving and its relationship to depressive symptomatology in individuals with cocaine dependence. *J Psychopharmacol*. 2002;16:163-167.
255. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011;106:906-914.
256. Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, Eaves LJ. Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:690-698.
257. Peles E, Schreiber S, Naumovsky Y, Adelson M. Depression in methadone maintenance treatment patients: rate and risk factors. *J Affect Disord*. 2007;99:213-220.
258. Lerner D, Adler DA, Chang H, Lapitsky L, Hood MY, Perissinotto C, et al. Unemployment, job retention, and productivity loss among employees with depression. *Psychiatr Serv*. 2004;55:1371-1378.
259. Milloy MJ, Kerr T, Tyndall M, Montaner J, Wood E. Estimated drug overdose deaths averted by North America's first medically-supervised safer injection facility. *PLoS One*. 2008;3:e3351.
260. Burns JM, Martyres RF, Clode D, Boldero JM. Overdose in young people using heroin: associations with mental health, prescription drug use and personal circumstances. *Med J Aust*. 2004;181:S25-S28.

261. Green TC, McGowan SK, Yokell MA, Pouget ER, Rich JD. HIV infection and risk of overdose: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26:403-417.
262. Neale J. Suicidal intent in non-fatal illicit drug overdose. *Addiction*. 2000;95:85-93.
263. Rossow I, Lauritzen G. Balancing on the edge of death: suicide attempts and life-threatening overdoses among drug addicts. *Addiction*. 1999;94:209-219.
264. Doe-Simkins M, Walley AY, Epstein A, Moyer P. Saved by the nose: bystander-administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose. *Am J Public Health*. 2009;99:788-791.
265. Merrall EL, Kariminia A, Binswanger IA, Hobbs MS, Farrell M, Marsden J, et al. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison. *Addiction*. 2010;105:1545-1554.
266. World Health Organization. Prevention of acute drug-related mortality in prison populations during the immediate post-release period. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
267. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125:8-18.
268. McGregor C, Darke S, Ali R, Christie P. Experience of non-fatal overdose among heroin users in Adelaide, Australia: circumstances and risk perceptions. *Addiction*. 1998;93:701-711.
269. Pani PP, Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, Maremmani AG, Dell'osso L. Effect of psychiatric severity on the outcome of methadone maintenance treatment. *Eur Addict Res*. 2011;17:80-89.
270. Colom FJ, Casas M, Perez de Los CJ, Del RM, Roncero C, Castells X, et al. Feasibility of double-blind clinical trials with oral diacetylmorphine: a randomized controlled phase II study in an inpatient setting. *Eur Addict Res*. 2012;18:279-287.
271. Gerber H, Borgwardt SJ, Schmid O, Gerhard U, Joechle W, Riecher-Rossler A, et al. The impact of diacetylmorphine on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and heroin craving in heroin dependence. *Eur Addict Res*. 2012;18:116-123.
272. Frischknecht U, Beckmann B, Heinrich M, Kniest A, Nakovics H, Kiefer F, et al. The vicious circle of perceived stigmatization, depressiveness, anxiety, and low quality of life in substituted heroin addicts. *Eur Addict Res*. 2011;17:241-249.

273. Pedersen K, Waal H, Kringlen E. Patients with nonaffective psychosis are at increased risk for heroin use disorders. *Eur Addict Res.* 2012;18:124-129.
274. Torrens M, Rossi PC, Martinez-Riera R, Martinez-Sanvisens D, Bulbena A. Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Subst Use Misuse.* 2012;47:1005-1014.
275. Bravo MJ, Royuela L, Barrio G, Rodriguez-Arenas MA, de la Fuente L. Prevalencia de prácticas indirectas de compartir material para inyectarse drogas en Galicia, Madrid, Sevilla y Valencia. *Gac Sanit.* 2004;18:472-478.
276. Folch C, Merono M, Casabona J. Factores asociados a la práctica de compartir jeringuillas usadas entre usuarios de droga por vía parenteral reclutados en la calle. *Med Clin (Barc).* 2006;127:526-532.
277. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe del Observatorio Español sobre Drogas(OED). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
278. Alonso J, Prieto L, Anto JM. The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Qual Life Res.* 1994;3:385-393.
279. Ware JE, Turner-Bowker DM, Gandek B. How to score version 2 of the SF-12 Health Survey. *Quality Metrics: Lincoln, RI;* 2002.
280. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194:164-172.
281. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1996;47:853-858.
282. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:273-279.
283. Soeteman DI, Verheul R, Busschbach JJ. The burden of disease in personality disorders: diagnosis-specific quality of life. *J Pers Disord.* 2008;22:259-268.
284. Chou YC, Shih SF, Tsai WD, Li CS, Xu K, Lee TS. Improvement of quality of life in methadone treatment patients in northern Taiwan: a follow-up study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:190.

285. Eland-Goossensen A, van de Goor IA, Garretsen HF. Heroin addicts in the community and in treatment compared for severity of problems and need for help. *Subst Use Misuse*. 1997;32:1313-1330.