



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE SUSTANCIAS EN
POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS Y EVOLUCIÓN Y
PRONÓSTICO TRAS LA ABSTINENCIA**

Tesis Doctoral presentada por:

Elena Ros Cucurull

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría

Directores:

Dr. Carlos Roncero

Dr. en Psiquiatría por la Universitat Rovira i Virgili y Jefe de Servicio del Complejo
Asistencial Universitario de Salamanca

Dra. Lara Grau López

Dra. en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona
Coordinadora de la Sección de Adicciones y Patología Dual del Hospital Universitario
Vall Hebron

Prof. Miquel Casas

Catedrático de Psiquiatría de la Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor:

Dra. Lara Grau López

Programa de Doctorado en Psiquiatría.
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, UAB.
Barcelona, 2018



El Dr. Carlos Roncero, la Dra. Lara Grau López y el Profesor Miquel Casas como directores de la tesis

Certifican

Que Elena Ros Cucurull ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada “**Factores asociados al consumo de sustancias en población mayor de 65 años y evolución y pronóstico tras la abstinencia**” la cual se ha desarrollado en el Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona a
16 de Julio de 2018

Firmado:

Doctorando: Elena Ros Cucurull

Dr. Carlos Roncero

Dra. Lara Grau López

Prof. Miquel Casas

Dedicatoria

A mis abuelos, gracias por vuestro amor incondicional y por vuestro cuidado y atención durante tantos años. Gracias por todo lo enseñado y por conseguir que, a pesar del tiempo, vuestro recuerdo permanezca imperecedero. Siento en el alma que no podáis estar aquí conmigo en este y en otros momentos importantes de mi vida pero espero que estéis orgullosos. Os dedico esta tesis puesto que es gracias a vosotros que aprendí a respetar y apreciar a nuestros mayores.

A mi padre, gracias por enseñarme que la medicina es la mejor profesión del mundo, ya que me ha aportado muchas alegrías. Gracias por tus enseñanzas, por escucharme y por guiarme desde muy pequeña. Eres mi ejemplo a seguir y sólo espero haber estado a la altura.

A mi madre, gracias por todo. Por tu amor, tus cuidados y tu cariño, por tu educación y por inculcarme los valores que han dirigido mi vida. Porque siempre estás conmigo, sabes escucharme y aconsejarme, me has ayudado en todo lo que he hecho y porque puedo contar contigo para todo.

A mi hermana, Adriana, gracias por estar a mi lado. Gracias por tu paciencia infinita conmigo, por los momentos que hemos compartido juntas, por alentarme en todos mis proyectos académicos y personales y por ser mi confidente.

A mi marido, Albert, gracias por ser como eres. Trece años creciendo juntos sólo han logrado que cada día te quiera más. Gracias por estar siempre a mi lado y por tu apoyo, por todo lo que me has enseñado, por hacerme reír, por tu comprensión y paciencia, por saber en cada momento lo que necesito, por cuidarme, por tu espíritu aventurero y, sobre todo, por querer compartir tu vida conmigo. Me haces inmensamente feliz.

Gracias a todos vosotros soy todo lo que soy.

A mi hijo, Aukai, dentro de muy poco nos conoceremos. Te esperamos con la mayor de las ilusiones y esperamos ser todo para ti y hacerte muy feliz.

Agradecimientos

A mi compañero y gran amigo, Felipe Palma. Gracias por tu apoyo, consejo, paciencia y estímulo constante para finalizar este proyecto. Gracias por estar siempre a mi lado, por animarme, por los buenos momentos y por ayudarme a mantener la ilusión en el día a día. Sin ti no habría podido hacerlo.

A Carlos Jacas, Elena García y Cristina Cardona, el equipo de neuropsicólogos sin los cuales, esta tesis no habría sido viable. Gracias por vuestro interés y por la confianza en el proyecto desde un inicio. Gracias por el tiempo y el esfuerzo invertidos y por la paciencia infinita que habéis tenido.

A Carlos Roncero por enseñarme y confiar en mi desde “pequeñita”. Gracias por apoyarme en una idea de proyecto alternativa y por la dirección de la tesis. Gracias también por darme la oportunidad de trabajar con pacientes adictos y por introducirme en el mundo de la investigación. Te deseo lo mejor en esta nueva etapa que acabas de iniciar.

A Lara Grau, compañera y directora de la tesis. Gracias por el esfuerzo personal que estás haciendo por mantenernos unidos, por tu dedicación y por la energía consumida. Gracias por aconsejarme durante estos años y por ayudarme a tomar el camino idóneo. Y gracias por la dirección de la tesis y el permitirme seguir trabajando en un área que me apasiona, la de los adultos mayores.

A Miquel Casas, gracias por la dirección y orientación en la elaboración de mi tesis. También por ofrecerme la posibilidad de formar parte de esta “gran familia” que somos en Vall Hebron. Y por tener siempre tiempo para escucharme cuando lo he necesitado.

A Josep Antoni Ramos, felicitarte por lo conseguido en estos meses en la Jefatura y darte las gracias por la ilusión y el esfuerzo invertidos. Gracias por tu apoyo, por creer en el ámbito de la Psiquiatría Geriátrica y por contar conmigo y permitirme colaborar en los proyectos del Servicio. Gracias también por escucharme y por tus buenos consejos.

A todos los componentes del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Vall Hebron, psiquiatras, psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales, educadores y administrativos. Gracias no sólo por ayudarme en mi formación como residente y por integrarme como adjunto del servicio sino también porque de todos vosotros he aprendido grandes y pequeñas lecciones, científicas y personales.

En especial quiero agradecer a todos mis compañeros de la Sección de Adicciones y Patología Dual y también a todos aquellos que ya no están con nosotros pero con los que hemos vivido tanto. Gracias por la paciencia, la ayuda incondicional y el apoyo constante durante todo este tiempo. Gracias a todos por lo compartido, no sólo como compañeros sino como amigos, durante estos 5 años juntos.

Gracias a todos los residentes con los que he tenido el placer de crecer, de formarme, de compartir guardias, proyectos científicos y personales. Y gracias, especialmente, a todos aquellos con los que mantengo una bonita amistad a día de hoy. He aprendido muchísimo de cada uno de vosotros.

A mi familia y amigos, a todos ellos, porque para vosotros es este trabajo símbolo de lo que he conseguido gracias a vuestra dedicación, esfuerzo, paciencia y amor.

Finalmente agradezco a todos los pacientes, principales protagonistas de esta tesis, su colaboración desinteresada. Espero que con este trabajo pueda devolveros, al menos en parte, algo de lo que me habéis dado.

**FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE
SUSTANCIAS EN POBLACIÓN MAYOR DE 65
AÑOS Y EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO TRAS
LA ABSTINENCIA**

Tesis presentada para optar al título de Doctor en Psiquiatría por
Elena Ros Cucurull

ÍNDICE

Prólogo	5
Resumen	9
Introducción	15
1. Trastorno por consumo de sustancias	17
1.1. Definición de droga y adicción	17
1.2. Epidemiología de los Trastornos por consumo de sustancias	18
1.2.1. Epidemiología a nivel mundial	18
1.2.2. Epidemiología a nivel europeo	19
1.2.3. Epidemiología en España	20
1.3. Etiopatogenia	22
1.4. Criterios diagnósticos	24
1.4.1. Concepto de patología dual	28
1.5. Tratamiento	29
1.5.1. Tratamiento farmacológico	33
1.5.2. Tratamiento psicoterapéutico	33
1.6. Evolución	34
2. Trastorno por consumo de sustancias en el adulto mayor	37
2.1. Marco teórico	37
2.2. Epidemiología	40
2.2.1. Alcohol	41
2.2.2. Fármacos de prescripción	43
2.2.3. Drogas ilegales	45
2.2.4. Tabaco	48
2.3. Etiopatogenia	49
2.4. Diagnóstico	53
2.5. Consecuencias	59
2.5.1. Consecuencias médicas	59
2.5.2. Consecuencias sociales	65
2.6. Tratamiento	66
2.7. Patología Dual	72
Justificación	79

Hipótesis	83
1.1. Hipótesis general.....	85
1.2. Hipótesis específicas.....	85
Objetivos	87
1.1. Objetivo general.....	89
1.2. Objetivos específicos.....	89
Resultados/Publicaciones	91
Artículo 1- <i>Alcohol use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona</i>	93
Artículo 2- <i>Benzodiazepine use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona</i>	101
Discusión	127
1.1. Características del consumo en mayores.....	130
1.2. Cognición.....	131
1.3. Diferencias atribuibles a la variable sexo del paciente.....	134
1.4. Pronóstico: Adherencia y Mantenimiento de la abstinencia.....	137
1.5. Limitaciones y fortalezas.....	139
1.6. Líneas de investigación futuras.....	141
Conclusiones	143
Anexo	147
Artículo 3- <i>Sex differences in an old adult sample with substance use disorder: A 6 months follow-up study</i>	149
Bibliografía	175

PRÓLOGO

El presente trabajo de tesis se presenta para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona. Es el resultado del trabajo realizado entre los años 2015 y 2018 como Psiquiatra adjunto en la Sección de Adicciones y Patología Dual del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Este trabajo de tesis se presenta por compendio de publicaciones y está formada por dos artículos publicados en revistas internacionales indexadas y con factor de impacto. En el Anexo, se adjunta un tercer artículo realizado pendiente de recepción de la carta formal de aceptación, necesario para el desarrollo de la tesis. Además de las publicaciones, los resultados del trabajo se han expuesto en diferentes congresos nacionales e internacionales durante estos años.

RESUMEN

1.1. Resumen

Durante las últimas décadas, se está produciendo un importante envejecimiento poblacional que requiere de una atención especializada. Entre la psicopatología que se experimenta entre los adultos mayores, el Trastorno por consumo de sustancias constituye un fenómeno creciente. Sin embargo, sigue infravalorado actualmente, mal identificado e infradiagnosticado y, por todo ello, tratado de forma deficiente. Se ha hipotetizado acerca de la existencia de múltiples factores relacionados tanto biológicos como psicosociales, postulándose acerca de las diferencias atribuibles al sexo del paciente. Así mismo, existe evidencia de que los ancianos con problemática de consumo tienden a presentar consecuencias negativas relacionadas de índole médico y social. Entre estos efectos negativos, destaca la afectación cognitiva relacionada con el consumo crónico de alcohol y fármacos de prescripción y la posibilidad de mejoría tras lograr la abstinencia a sustancias. Finalmente, los estudios indican que tanto la adherencia a los regímenes de tratamiento como la evolución de la patología y el porcentaje de logro de abstinencia son más favorable entre los pacientes ancianos con problemas de consumo que en la población general.

El objetivo de esta tesis doctoral, que se presenta por compendio de publicaciones, es profundizar en el conocimiento del Trastorno por consumo de sustancias en población adulta mayor de 65 años.

En los dos primeros artículos centrados en cognición, el consumo de sustancias en mayores demuestra generar consecuencias perjudiciales, alterando diversos dominios cognitivos con el consumo crónico de alcohol y benzodiazepinas. Así mismo, estas alteraciones cognitivas secundarias mejoran tras lograr la abstinencia durante el proceso de tratamiento.

En el tercer artículo, se estudian las características en población mayor consumidora, así como las diferencias de tipo sociodemográfico, clínico y terapéutico atribuibles al sexo del paciente y que interfieren en el tipo de abordaje que deberemos llevar a cabo.

La población mayor afecta de un Trastorno por consumo de sustancias mantiene una mejor adherencia a los regímenes de tratamiento y logra en mayor porcentaje la abstinencia a sustancias que la población general, lo que indica una evolución y un pronóstico más favorables. Por tanto, la no detección o filiación del problema sería el único impedimento para lograr un resultado favorable en mayores. La implantación de programas de tratamiento específicos resultarían de utilidad para asegurar un *outcome* favorable y lograr retornar a estas personas a sus capacidades cognitivas propias de su edad.

1.2. Abstract

For the last decades we have been living a significant phenomenon of aging population that requires special attention. Among the different psychopathologies affecting this group of old adults, substance use disorder keeps increasing. However it is still undervalued, misidentified and infradiagnosed, and therefore does not receive the right treatment. There are several hypotheses around the existence of multiple factors, both biological and psychosocial, related to substance use with sex differences between men and women. There is evidence that old age patients with substance use disorder tend to suffer from negative medical and social consequences. Among these negative effects we can highlight the cognitive impairment related to alcohol and prescription drug abuse, and the recovery after achieving abstinence.

Studies indicate that adherence to treatment, progress of the pathology and the percentage of success in achieving abstinence are more favorable amount elderly people compared to general population.

The objective of this doctoral thesis, presented as a compendium of publications, is to deepen on the knowledge of substance among in elderly population over 65 years old.

In the first two articles focused on cognition, substance use disorder among the elderly demonstrates its harmful consequences, altering several cognitive domains with alcohol and benzodiazepines chronic consumption. Likewise, this secondary cognitive impairment improves when abstinence is achieved during the treatment process.

In the third article the characteristics in elderly consumption population are studied, as well as the sociodemographic, clinical and therapeutical differences associated to the sex of the patient that interfere with the type of treatment that should be used.

Elderly population suffering from substance use disorder has better adherence to treatment and achieves abstinence in a higher percentage, which indicates a more favorable evolution and outcome. Therefore, an infradiagnosis will be the main barrier in order to achieve a positive result among the elderly. The implementation of tailored treatment programs would be particularly favorable in order to avoid harm and help this population to recover their own age-specific cognitive level.

INTRODUCCIÓN

1. TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

1.1. Definición de droga y adicción

Se define droga a toda sustancia farmacológicamente activa sobre el sistema nervioso, sea prescrita o no, que modifica la conducta de quien la consume. Como tal, se consideran las denominadas drogas legales (ej: alcohol y nicotina), las drogas ilegales (ej: heroína, cocaína, cannabis, alucinógenos, drogas de diseño) y los fármacos de prescripción (ej: benzodiazepinas, analgésicos) (Roncero et al., 2009a).

La **adicción** a las drogas se puede definir como un conjunto de síntomas psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicotropas con alto potencial de abuso y dependencia. Se manifiesta clínicamente por una combinación de tolerancia a sus efectos, síndrome de abstinencia y pérdida de control en el consumo que desemboca en un deterioro de la vida social y de la salud del paciente. Se entiende por **tolerancia** la necesidad de consumir cantidades crecientes de la sustancia a fin de mantener los mismos efectos o evitar el síndrome de abstinencia, o la disminución del efecto con la misma cantidad de sustancia consumida. La **abstinencia** es el conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen cuando se interrumpe o se disminuye de forma brusca el consumo de la sustancia y las características específicas varían en función del tipo de sustancia consumida, frecuencia de consumo, cantidad y vía de administración utilizada (American Psychiatry Association, 2002), habiéndose relacionado su aparición con la recaída en el consumo (Badin de Montjoye et al., 2011).

La adicción a una sustancia no se desarrolla tras un único primer consumo, sino que se trata de un proceso que se inicia, generalmente, mediante el consumo esporádico de la droga, pasando posteriormente a una segunda etapa en la que se va perdiendo progresivamente el control sobre el consumo de la sustancia hasta llegar a desarrollar una dependencia (Volkow et al., 2010).

La adicción a las drogas invade progresivamente todas las esferas de la vida del individuo (familia, amistades, relaciones sociales, trabajo...), provocando un deterioro de la vida del paciente y una afectación funcional con un incremento de los problemas sociales, económicos, de salud física, accidentes laborales o de tráfico, problemas

legales, etc (Álvarez et al., 2010; Benaiges et al., 2012; Walton et al., 1995). Así mismo, se produce un desinterés creciente hacia actividades, experiencias y placeres alternativos que habían formado parte de la vida del individuo afectado y, todo ello, a pesar de las consecuencias negativas que el consumo comporta (American Psychiatry Association, 2002; Corominas et al, 2010).

Las drogodependencias son enfermedades psiquiátricas, crónicas y recurrentes, con influencias psicológicas, genéticas y ambientales, así como tendencia a la recaída, que se producen muy frecuentemente, incluso tras tratamientos intensivos de desintoxicación (Grau-López et al., 2012; Olmos-Espinosa et al., 2001; Santos et al., 2000; Smyth et al., 2010).

1.2. Epidemiología

1.2.1. Epidemiología de las drogodependencias a nivel mundial

El trastorno por consumo de sustancias constituye un motivo de consulta frecuente en los diferentes niveles de atención sanitaria y representa un grave problema de salud pública que repercute de manera devastadora a nivel individual, familiar y comunitario. Las drogas socavan el desarrollo económico y social, fomentan la delincuencia, la inestabilidad, la inseguridad y la propagación de las enfermedades infecciosas (Naciones Unidas, 2017).

Según el informe mundial sobre las drogas de las Naciones Unidas de 2017, el 5% de la población adulta del mundo consumió alguna droga durante el año 2015 y las personas con trastorno por consumo de sustancias representan el 0.6% de la población mundial (Naciones Unidas, 2017). El cannabis continúa encabezando la lista de sustancias ilegales más consumidas alcanzando los 183 millones de personas en 2015 (Naciones Unidas, 2017).

Naciones Unidas calcula la magnitud del daño provocado por el consumo de drogas en 28 millones de años de vida sana (años de vida ajustados en función de la discapacidad) que, según las estimaciones, se perdieron en 2015 en todo el mundo resultado de la muerte prematura y la discapacidad causadas por el uso de drogas (Naciones Unidas,

2017). Los opiáceos siguen siendo la droga más nociva para la salud. Su consumo está asociado al riesgo de sobredosis fatales y no fatales, al riesgo de contraer enfermedades infecciosas (como el VIH y la hepatitis C) debido a las prácticas peligrosas de consumo de drogas por inyección y al riesgo de otras clases de comorbilidad médica y psiquiátrica asociadas (Naciones Unidas, 2017). Así mismo, el surgimiento de productos derivados de medicamentos de venta con receta, catalogados como nuevas sustancias psicoactivas, especialmente de sustancias análogas al fentanilo, se ha asociado con el aumento de los casos de sobredosis, incluso fatales, en los consumidores de opioides. En los últimos años algunos nuevos opioides sintéticos han guardado relación con el aumento del número de eventos adversos graves y decesos (Naciones Unidas, 2017).

Paralelamente, el consumo de drogas legales, en concreto de alcohol, continúa siendo uno de los principales factores que contribuyen a la mortalidad prematura y la carga de morbilidad en el mundo. Se estimó en más de 2.3 millones de muertes las asociadas al alcohol en el mundo en el año 2012, lo que supuso un 4.4 % de la carga mundial de morbilidad (Naciones Unidas, 2012).

1.2.2. Epidemiología de las drogodependencias a nivel europeo

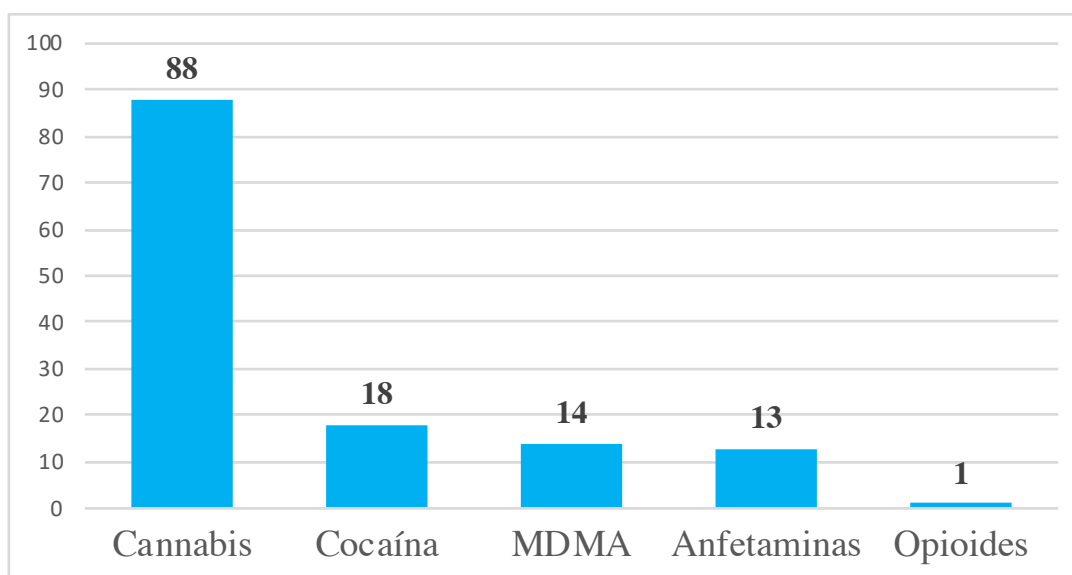
Los informes realizados por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) constituyen la principal fuente de información sobre el problema de las drogodependencias en el conjunto de Europa (EMCDDA, 2017).

La descripción del consumo de drogas y de los daños relacionados en Europa se basa fundamentalmente en cinco indicadores epidemiológicos: el consumo de drogas en la población en general, el consumo problemático de drogas, las muertes y la mortalidad relacionadas con las drogas, las enfermedades infecciosas relacionadas con las drogas y la demanda de tratamiento de la drogodependencia (EMCDDA, 2017).

Se considera que al menos 88 millones de europeos adultos (entre 15 y 64 años) han consumido drogas ilegales a lo largo de su vida. Según los reportes, el cannabis

encabeza la lista de consumo seguido de la cocaína (ver Figura 1). No obstante, existe una considerable variación territorial, puesto que las cifras difieren según la región (EMCDDA, 2017).

Figura 1. Estimaciones en millones de personas sobre el consumo de drogas ilegales a lo largo de la vida, a nivel europeo, según datos de la EMCDDA



El análisis señala también que, pese a que las respuestas puestas en marcha, el fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas sigue planteando un gran reto para la salud pública. Pese a la notificación al Sistema de alerta temprana de la UE de la aparición de estas sustancias al ritmo de una a la semana durante 2016, desacelerando la velocidad de su introducción, la cifra total de sustancias disponibles en el mercado sigue creciendo. Hay indicios además de que en la actualidad están haciéndose un hueco en el mercado algunos tipos de nuevas sustancias psicoactivas, en particular catinonas sintéticas y cannabinoides sintéticos (EMCDDA, 2017).

1.2.3. Epidemiología de las drogodependencias en España

Los informes realizados por el Plan Nacional de Drogas (PND) constituyen la principal fuente de información sobre el problema de las drogodependencias en España. En concreto, el Observatorio Español de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) aporta

información sobre la epidemiología, situación, tendencias del consumo de sustancias y problemas relacionados en España (OEDT, 2017).

En España existe un sistema de información de amplia e ininterrumpida serie temporal que permite conocer la evolución de los patrones de consumo de las distintas drogas. Este sistema se articula en torno a dos grandes encuestas de carácter bienal: ESTUDES (Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias que se realiza desde 1994 en estudiantes de 14-18 años) y EDADES (Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España que se realiza desde 1995 en población general residente en hogares de 15-64 años) (OEDT, 2017).

El alcohol continúa siendo la sustancia psicoactiva más consumida. El 77,6% afirma haber consumido alcohol durante los últimos 12 meses, el 62.1% durante los últimos 30 días y el 9.3% diariamente en los últimos 30 días. La prevalencia de consumo de alcohol mantiene una tendencia estable y en niveles altos desde la década de los noventa (OEDT, 2017).

En cuanto al consumo de tabaco, las cifras son inferiores a las registradas antes de 2005, descenso en parte relacionado con el debate social y la posterior implementación de la Ley de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco (OEDT, 2017).

Por tanto, es posible afirmar que las sustancias legales (alcohol y tabaco) son las más consumidas tanto por la población general como por los estudiantes, seguidas de los fármacos hipnosedantes y del cannabis como sustancia ilegal principal, dato inmodificado desde el inicio de la realización de ambas encuestas (OEDT, 2017).

Todas las sustancias son consumidas mayoritariamente por los hombres, excepto las benzodiacepinas y otros fármacos hipnosedantes que son consumidos principalmente por las mujeres duplicando las prevalencias de los hombres (OEDT, 2017).

La sustancia que genera mayor demanda asistencial es el alcohol, seguida de la cocaína, el cannabis y los opioides (37%, 33% y 26%, respectivamente). Las restantes tienen una baja demanda, todo ello acorde con sus niveles de consumo (OEDT, 2017).

1.3. Etiopatogenia

El Trastorno por consumo de sustancias es una patología compleja de naturaleza biopsicosocial. Las causas son múltiples e interaccionan de una manera compleja para producir el trastorno. Su etiología no lineal, multifactorial y sistémica complica su comprensión y abordaje.

Existen diversos factores de riesgo y de protección del desarrollo de las drogodependencias, por lo que es posible establecer que hay individuos que presentan mayor vulnerabilidad que otros para desarrollar la enfermedad. En una misma persona confluyen factores biológicos, ambientales y psicológicos (Ambrosio, 2003; Becoña, 2002; Brook et al., 2000; Comorminas-Roso et al., 2007; Ehlers & Gizer., 2013; Fernández-Castillo et al., 2011; Fernández-Castillo et al., 2013; Friedman & Glassman, 2000; Pujol et al., 2014; Volkow & Li, 2004). Sin embargo, hasta la fecha, no es posible predecir exactamente quién tiene un mayor riesgo o vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad.

Dentro de los **factores de riesgo biológicos**, se han descrito disfunciones en el circuito de recompensa y, especialmente en el sistema dopaminérgico, que pueden ser determinantes en el desarrollo de un Trastorno por consumo de sustancias (Ambrosio, 2003; Comorminas-Roso et al., 2007; Pujol et al., 2014; Volkow & Li, 2004). Los sujetos especialmente vulnerables presentarían, precozmente y con intensidad, alteraciones en dichas áreas, facilitando el paso del consumo puntual a la dependencia y el mantenimiento de ésta (Volkow & Li, 2004). También se ha descrito una herencia genética asociada a las drogodependencias (Ehlers & Gizer, 2013; Fernández-Castillo et al., 2011; Fernández-Castillo et al., 2013).

En la Tabla 1 se describen diferentes **factores de riesgo psicosociales** (Becoña, 2002; Brook et al., 2000; Friedman & Glassman, 2000) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo psicosociales para el consumo de drogas

A nivel familiar

- Consumo de alcohol y drogas por parte de los padres
- Baja supervisión familiar
- Baja disciplina familiar
- Conflicto familiar
- Historia familiar de conducta antisocial
- Actitudes parentales favorables hacia la conducta antisocial
- Actitudes parentales favorables hacia el consumo de sustancias
- Bajas expectativas para los niños o para el éxito
- Abuso físico

A nivel comunitario

- Deprivación económica y social
- Desorganización comunitaria
- Cambios y movilidad de lugar
- Las creencias, normas y leyes de la comunidad favorables al consumo de sustancias
- La disponibilidad y accesibilidad a las drogas
- La baja percepción social de riesgo de cada sustancia

Factores de los compañeros e iguales

- Actitudes favorables de los compañeros hacia el consumo de drogas
- Compañeros consumidores
- Conducta antisocial o delincuencia temprana
- Rechazo por parte de los iguales

Factores escolares

- Bajo rendimiento académico
- Bajo apego a la escuela
- Tipo y tamaño de la escuela (grande)
- Conducta antisocial en la escuela

Factores individuales

- Psicológicos y conductuales
- Rasgos de personalidad

Fuente: Becoña (2002), adaptado.

1.4. Criterios diagnósticos

En la actualidad, existen diversos criterios diagnósticos para evaluar el consumo; siendo los más utilizados los DSM y los CIE. Aunque disponemos del manual DSM-5 desde 2013, en investigación clínica el manual previo (DSM IV-TR) está ampliamente validado y se continúa utilizando en la actualidad.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría incluye el trastorno por abuso o por dependencia dentro de los trastornos relacionados con el consumo de sustancias. La característica esencial del abuso de sustancias se define como un patrón desadaptativo de consumo manifestado por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con este consumo.

El consumo de sustancias puede causar el trastorno por dependencia que incluye un conjunto de síntomas conductuales, cognitivos y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia a pesar de la aparición de los problemas que genera (American Psychiatry Association, 2002). Clásicamente, se ha primado la existencia del síndrome de abstinencia y del fenómeno de la tolerancia. Aunque estos criterios son muy importantes, se debe destacar que la ausencia de alguno de ellos, o de ambos, no excluye necesariamente la existencia de un cuadro de dependencia.

Los criterios diagnósticos de trastorno por abuso de sustancias, según los criterios DSM-IV-TR (American Psychiatry Association, 2002) se muestran en la tabla 2 (ver Tabla 2). Y los criterios diagnósticos de trastorno por dependencia de sustancias, según los criterios DSM-IV-TR (American Psychiatry Association, 2002) se muestran en la tabla 3 (ver Tabla 3).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de trastorno por abuso de sustancias, según DSM-IV-TR

Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:

1. Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al **incumplimiento de obligaciones** en el trabajo, la escuela o en casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa).
2. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones **en las que hacerlo es físicamente peligroso** (p. ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).
3. **Problemas legales repetidos** relacionados con la sustancia (p. ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia).
4. Consumo continuado de la sustancia, **a pesar de tener problemas sociales** continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p. ej., discusiones con la pareja acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).

Los síntomas **no han cumplido nunca los criterios para la dependencia** de sustancias de esta clase de sustancia.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de trastorno por dependencia de sustancias, según DSM-IV-TR

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1. **Tolerancia**, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

(a) Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.

(b) El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.

2. **Abstinencia**, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

(a) El síndrome de abstinencia característico para la sustancia (v. Criterios A y B de los criterios diagnósticos para la abstinencia de sustancias específicas).

(b) Se toma 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 período 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 (p. ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p. ej., 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 tomando 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 (p. ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

El DSM-5 clasifica los trastornos por uso de sustancias del DSM-IV-TR como “Trastornos relacionados con sustancias y Trastornos adictivos” que, a su vez, se dividen en dos grupos: 1) trastornos inducidos por sustancias (intoxicación, abstinencia y otros trastornos mentales inducidos por sustancias como trastornos psicóticos, trastorno bipolar y trastornos relacionados, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados, trastornos del sueño, disfunciones sexuales, síndrome confusional y trastornos neurocognitivos) y, en segundo lugar 2) trastornos por consumo de sustancias que se subdividen en tres subgrupos según su gravedad (leve, moderado y grave) (American Psychiatry Association, 2013) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Criterios para los trastornos por consumo de sustancias según el DSM-5

- | |
|---|
| <p>A. Consumo problemático de una sustancia que provoca un deterioro o malestar clínico significativo y que se manifiesta por al menos 2 ítems de los siguientes 11 hechos, en los últimos 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Consumo de la sustancia con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado de lo previsto2. Deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos4. Craving a la sustancia, entendido como ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir la sustancia5. Consumo de la sustancia que lleva al incumplimiento de las obligaciones6. Consumo de la sustancia que genera abandono o reducción de actividades7. Consumo continuado de la sustancia a pesar de tener problemas sociales o interpersonales recurrentes8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones que provoca un riesgo físico9. Consumo de la sustancia a pesar tener conciencia de problemas relacionados tanto físicos como psicológicos10. Tolerancia, definida como una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado, o como descenso del efecto de las mismas cantidades de sustancia con su consumo continuado11. Abstinencia, característico de cada sustancia; se tiende a consumir la misma sustancia (o similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia |
|---|

El adecuado diagnóstico de los trastornos relacionados con sustancias requiere la recopilación de una detallada historia clínica, en la que se incluya el comienzo del consumo de cada sustancia, el inicio del consumo regular, la vía de administración utilizada, la frecuencia de consumo, la aparición de características relevantes como son los fenómenos de tolerancia y abstinencia, el número de recaídas, el grado de impulsividad y una completa anamnesis para valorar las repercusiones clínicas del consumo continuado (García-Portilla, 2011; Roncero et al, 2009a).

1.4.1. Concepto de patología dual:

Se define como patología dual la existencia de una conducta adictiva y otro trastorno mental, bien de forma simultánea o a lo largo del ciclo vital de un individuo (Alfonzo-Bello et al., 2017; Regier et al., 1984).

Presenta una prevalencia del 30-50% o, incluso superior en los pacientes con un trastorno adictivo, tal como se observa en estudios epidemiológicos y en estudios con muestras clínicas, que demuestran a su vez una particular relación entre el abuso y la dependencia con los trastornos de ansiedad, del estado de ánimo, psicóticos y de personalidad (Arias et al., 2013; Gual, 2007; Kessler et al., 1997; Regier et al., 1984; Roncero et al., 2011; Szerman et al., 2013; Torrens, 2008; Torrens et al., 2011).

La patología dual conlleva mayores dificultades en su detección y diagnóstico, por lo que se han desarrollado diversos instrumentos estructurados y semi-estructurados, como la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM), que permite distinguir los trastornos mentales primarios de los inducidos en pacientes adictos (Torrens et al., 2004; Torrens et al., 2006).

1.5. Tratamiento del trastorno por consumo de sustancias

Como se ha indicado previamente, el Trastorno por consumo de sustancias constituye una patología crónica, compleja, con una interacción de componentes biológicos, genéticos, psicológicos y sociales. Existe una amplia diversidad en el abordaje en torno al problema de las adicciones y una gran variedad de recursos médicos especializados (desintoxicación hospitalaria, residenciales, ambulatorios, de carácter social, terapia grupal, etc). Estos programas pueden variar respecto a sus marcos teóricos, objetivos de tratamiento y filosofías que los sustentan. Por ejemplo, la motivación es un prerrequisito en algunos programas de tratamiento, mientras que en otros representa un objetivo a alcanzar. Además, las intervenciones son llevadas a cabo por una gran variedad de profesionales y técnicos donde se incluye a los médicos, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales y otros especialistas en adicciones, que difieren ampliamente en conocimiento, manejo y experiencia (Becoña et al., 2008; Vicario & Romero, 2007).

El tratamiento de las drogodependencias requiere de un abordaje multidisciplinar y puede incluir dos procesos. En primer lugar, la desintoxicación de las sustancias para las cuales se ha desarrollado una dependencia y, en segundo lugar, la deshabitación (Casas et al., 2000).

La desintoxicación es el tratamiento fundamentalmente farmacológico por el que se evita o minimiza la aparición del síndrome de abstinencia tras el cese del consumo. Puede realizarse tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. Sin embargo, su correcto desarrollo no garantiza que no se produzca la recaída. La deshabitación es el proceso psicomédico por el que el paciente recupera y/o adquiere la capacidad de realizar actividades sin consumir drogas. Es un proceso complejo y tiene por objetivo la rehabilitación psicosocial del paciente. La deshabitación suele ir precedida de un proceso de desintoxicación y puede realizarse a nivel comunitario, en comunidades terapéuticas, pisos protegidos, etc. En dicha etapa, se ha demostrado la eficacia del tratamiento psicoterapéutico como pilar básico para evitar la recaída (Becoña et al., 2008), sin embargo, en dicho proceso la mayoría de los pacientes también necesitan tratamiento farmacológico, ya que cuando la drogodependencia está bien establecida, hasta un 80% de los pacientes que no reciben tratamiento farmacológico recaen en los primeros meses (Kreek et al., 2002).

El *National Institute on Drug Abuse*, organismo de referencia a nivel mundial, publicó los principios básicos que se deben considerar en el tratamiento de las drogodependencias (National Institute on Drug Abuse - NIDA, 2009) (ver Tabla 1). Estos principios están basados en las evidencias empíricas disponibles, las cuales plantean una concepción multidisciplinar en el abordaje de las adicciones, identificadas como una enfermedad compleja. Carrol et al., 2004, describen que las dos formas principales de tratamiento para el abuso de sustancias, en concreto en pacientes dependientes de cocaína, son los tratamientos psicológicos y farmacológicos utilizados de forma combinada, ya que muchos tratamientos de las adicciones pueden obtener mejores resultados si se realiza un tratamiento psicológico a lo largo de todo el proceso de tratamiento y un tratamiento farmacológico coadyuvantes, mejorando entre otros, la adherencia. El tratamiento combinado es especialmente importante en los frecuentes casos de patología dual o comorbilidad con otro trastorno mental donde se debe realizar tratamiento farmacológico para ambas patologías (Carroll et al., 2004).

Tabla 1. Principios de Tratamiento para la Drogadicción

- 1. La adicción es una patología compleja pero tratable, que afecta al funcionamiento cerebral y a diferentes aspectos conductuales.** El abuso de sustancias altera la estructura y funcionamiento cerebral, los cambios persisten en el tiempo incluso, después de haber cesado el consumo. Esto puede explicar por qué los consumidores de drogas, presentan riesgo de recaída incluso después de períodos largos de abstinencia y a pesar de las consecuencias negativas.
- 2. No hay un único tratamiento válido o apropiado para todas las personas.** Es muy importante lograr una combinación adecuada del tipo de encuadre, las intervenciones y los servicios de tratamientos con los problemas y las necesidades de cada individuo.
- 3. El tratamiento debe ser fácilmente accesible y estar disponible en todo momento.** Las personas adictas a las drogas pueden tener dudas sobre si comenzar o no un tratamiento. Es muy importante aprovechar la oportunidad cuando ellos indiquen que están listos para recibir tratamiento. Como en otras enfermedades crónicas, cuanto antes se trate la adicción, mayor será la probabilidad de éxito.

4. El tratamiento efectivo debe abarcar las múltiples necesidades, no solamente el uso de drogas. Para ser efectivo, el tratamiento debe dirigirse también a cualquier otro problema médico, psicológico, social, legal, etc. Es importante considerar otros factores: edad, género, etnia y cultura.

5. Para que el tratamiento sea efectivo, es esencial que el paciente lo continúe durante un período adecuado de tiempo. La duración apropiada del tratamiento es variable. En la mayoría de los pacientes se empieza a ver una mejoría significativa después de tres meses de tratamiento. Se observan mejores resultados con tratamientos de mayor duración. Los tratamientos de drogodependencias son a largo plazo y frecuentemente se requieren múltiples episodios de tratamiento. Las recaídas son frecuentes y muchas personas dejan el tratamiento prematuramente. Se debe incluir estrategias que mantengan a los pacientes bajo tratamiento.

6. La terapia individual y/o de grupo y otros tipos de terapias de comportamiento constituyen componentes críticos del tratamiento efectivo para la adicción. Durante la terapia, se trabaja la motivación hacia el cambio, se promueven iniciativas para la abstinencia, se desarrollan habilidades para rechazar el consumo, se reemplazan actividades por actividades constructivas y útiles, y se mejoran las capacidades para resolver problemas. La terapia de comportamiento también facilita las relaciones interpersonales. Además, la participación en terapias grupales y programas de autoayuda en el tratamiento y seguimiento pueden ayudar a mantener la abstinencia.

7. Los medicamentos son un elemento importante del tratamiento para muchos pacientes, especialmente cuando se combinan con los diferentes tipos de psicoterapia. La metadona y la buprenorfina son muy efectivas en los dependientes de opiáceos para estabilizar y reducir el uso de drogas. La naltrexona también es eficaz para personas adictas a los opiáceos y para algunos pacientes con dependencia del alcohol. Para las personas adictas a la nicotina, los productos que la reemplazan (como los parches o chicles) o medicamentos (como el bupropión, vareniclina) pueden ser componentes efectivos de su tratamiento, junto con una aproximación terapéutica de tipo conductual.

8. El plan de tratamiento debe ser continuamente reevaluado y, de ser necesario, modificado para asegurar que mantenga cohesión con los cambios en la persona. Un paciente puede requerir combinaciones de servicios y componentes de tratamientos que varíen durante el curso de su tratamiento.

9. Muchas personas adictas también padecen otro trastorno mental. A menudo existe además de la adicción otros trastornos mentales. Cuando estos problemas concurren, el tratamiento debe ir dirigido a ambos, incluyendo el uso de la medicación apropiada.

10. La desintoxicación médica es solamente la primera etapa del tratamiento para la adicción y por sí misma hace poco para cambiar el uso de drogas a largo plazo.

La desintoxicación maneja los síntomas físicos agudos del síndrome de la abstinencia, y en algunos casos, puede allanar el camino para la eficacia del tratamiento a largo plazo de la adicción. Por sí misma rara vez es suficiente para ayudar a las personas adictas a lograr abstinencia a largo plazo. Los pacientes deben continuar el tratamiento después de la desintoxicación. El aumento de la motivación y las estrategias de incentivos, en la fase inicial, puede mejorar la adherencia.

11. El tratamiento no debe ser, necesariamente, voluntario para ser efectivo. Las sanciones o los premios (dentro de la familia, ambiente laboral, sistema judicial) pueden incrementar significativamente los porcentajes de individuos que entren y que se mantengan dentro de programas de tratamiento para así lograr el éxito de los mismos.

12. El posible uso de drogas durante el tratamiento debe ser constantemente supervisado. El control del consumo de sustancias puede ser un poderoso incentivo para los pacientes, que puede ayudarlos a resistir sus impulsos de consumir. Además puede proporcionar una evidencia temprana de recaída, señalando la necesidad de ajustar el plan de tratamiento.

13. Los programas de tratamiento deben incluir exámenes para VIH, VHB, VHC, tuberculosis y otras enfermedades infecciosas, así como intervenciones orientadas a la reducción de riesgos de contraer o propagar dichas enfermedades. El tratamiento de las drogodependencias aborda comportamientos relacionados con el riesgo de padecer enfermedades infecciosas. Las intervenciones pueden ayudar a que los pacientes reduzcan las conductas de alto riesgo y, a aquellos que ya la han contraído, a manejar su enfermedad y facilitar la adhesión a los otros tratamientos médicos. Se debe fomentar, apoyar e informar sobre la utilidad de terapia antirretroviral, incluso entre poblaciones que abusan de sustancias.

Adaptado de NIDA, 2009

1.5.1. Tratamiento farmacológico

Algunos fármacos tienen la indicación terapéutica para el tratamiento de la adicción, como son los fármacos agonistas o antagonistas opioides y los agonistas nicotínicos que alivian los síntomas de abstinencia, o los interdictores del alcohol que si el paciente ingiere dicha sustancia provoquen un efecto que resulte adversivo (Grau-López et al.; 2014; Farré et al., 2002; Jørgensen et al., 2011; Ramon & Bruguera, 2009; Tetrault & Fiellin, 2012). También se utilizan psicofármacos fuera de indicación para las drogodependencias, como son los antidepresivos, estabilizadores del ánimo o antiepilépticos, antipsicóticos y fármacos psicoestimulantes, que se utilizan para paliar síntomas depresivos, ansiosos, corregir las alteraciones de sueño nocturno para manejo del craving o la impulsividad o para tratar los posibles trastornos psiquiátricos comórbidos a la adicción (Grau-López et al.; 2014).

Los psicofármacos utilizados en pacientes adictos no son fármacos exentos de efectos secundarios y contraindicaciones. Además, algunos pueden ser mal utilizados o puede darse un abuso de los mismos y generar nuevas dependencias, como es el caso de las benzodiacepinas (Roncero et al., 2010b).

1.5.2. Tratamiento psicoterapéutico

El tratamiento psicoterapéutico es fundamental en el tratamiento de la adicción a droga, aunque no todos los tratamientos han mostrado su eficacia, siendo los de orientación cognitivo-conductual los que obtienen mayor validez empírica (Becoña et al., 2008).

Los modelos terapéuticos que actualmente son referentes en el tratamiento psicológico de las adicciones son: el Modelo Transteórico del cambio (Prochaska & DiClemente, 1982), la Entrevista Motivacional (Miller, 2002) y el Manejo de Contingencias (García-Rodríguez et al., 2008). Con estos modelos se hace hincapié en la adherencia al tratamiento, en la conciencia de enfermedad y manejo del deseo, en la motivación para el cambio, en el control de la ansiedad y en la identificación y resolución de situaciones de riesgo para el consumo (García-Rodríguez et al., 2008; Miller, 2002; Monrás et al., 2000; Prochaska & DiClemente, 1982; Sánchez et al., 2011).

1.6. Evolución de los trastornos por consumo de sustancias

El trastorno por consumo de sustancias es una enfermedad crónica y recidivante, en la que la recaída forma parte del proceso (Goeb et al., 2000; Grau-López et al., 2012; Murphy et al., 2010; O'Brien & Mc Lellan, 1996; Olmos-Espinosa et al., 2001; Sánchez-Hervás et al., 2010; Santos et al., 2000; Secades & Fernández, 2000; Smyth et al., 2010; Xie et al., 2005). Se entiende como recaída cuando se produce el reinicio del consumo de una sustancia tras un periodo más o menos prolongado de abstinencia de ésta. Las definiciones son diversas, comprenden desde un único consumo de una sustancia después de un período de abstinencia, hasta el retorno al patrón de consumo previo al inicio del tratamiento, reiniciándose progresivamente los procesos de tolerancia y abstinencia (Connors et al., 1996; Rubio et al., 2009). Independientemente de la definición operacional utilizada, los distintos autores coinciden en que el porcentaje de recaída es elevado en los trastornos adictivos (Goeb et al., 2000; Grau-López et al., 2012; Murphy et al., 2010; O'Brien & Mc Lellan, 1996; Olmos-Espinosa et al., 2001; Sánchez-Hervás et al., 2010; Santos et al., 2000; Smyth et al., 2010; Secades & Fernández, 2000; Xie et al., 2005), incluso tras programas de tratamiento hospitalario (Grau-López et al., 2012; Olmos-Espinosa et al., 2001; Santos et al., 2000; Smyth et al., 2010).

Existen múltiples variables relacionadas con las recaídas de los drogodependientes. Se han distinguido entre variables de los pacientes (variables individuales) (Becoña, 2002) y las referidas al tratamiento (procesos o parámetros del tratamiento) (Fischer et al., 2002; Olmos-Espinosa et al., 2001; Rubio et al., 2009; Santos et al., 2000).

Respecto a las variables individuales, la mayor probabilidad de recaída se relaciona con mayor probabilidad de presencia de comorbilidad psicopatológica y médica, ser policonsumidor, mayor duración del consumo, uso de vía endovenosa, existencia de recaídas anteriores y antecedentes criminales (Becoña, 2002; Grau-López et al., 2012; Maremmani et al., 2011; Xie et al., 2005). Además, los pacientes con pobre motivación hacia el tratamiento y con escasa implicación familiar tienen mayor riesgo de recaída (Altamirano et al., 2012; Santos et al., 2000; Secades & Fernández, 2000). La mayoría

de los estudios describe que el consumo de alcohol es el que presenta mayor probabilidad de recaída debido a la legalidad de dicha sustancia, o el presentar una dependencia de opiáceos (Fischer et al., 2002; Grau-López et al., 2012). Tampoco hay acuerdo sobre los factores de personalidad (Cervera et al., 1999; Mc Mahon & Enders, 2009; Rubio et al., 2007) o las variables sociodemográficas (edad o género) (Walton et al., 1995).

2. TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS EN EL ADULTO MAYOR

2.1. Marco teórico

El incremento en la esperanza de vida y la baja tasa de natalidad están originando un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas mayores, que tiene como consecuencia un aumento del envejecimiento de la población durante las últimas décadas (Christensen et al., 2009). Según las proyecciones realizadas por INE (Instituto Nacional de Estadística, 2008) los mayores de 65 años estarán por encima del 30% de la población y los octogenarios llegarán a ser más del 30% del total de la población española mayor. Estas estimaciones son aun más pesimistas en estudios internacionales prospectivos y en las proyecciones llevadas a cabo por la Organización de Naciones Unidas (ONU), que sitúan a España en el año 2050 como el país más envejecido del mundo, de cuya población, el 40% se situaría por encima de los 60 años (United Nations, 2009).

No obstante, a pesar de los avances de la medicina moderna, el incrementar la esperanza de vida no solventa, necesariamente, el hecho de envejecer con salud por lo que nos hallamos frente a un grupo poblacional con requerimientos específicos y, por tanto, ante la necesidad de profundizar en su conocimiento (Christensen et al., 2009).

El envejecimiento supone un proceso complejo, multifactorial, asincrónico y diverso, con particularidades dentro del propio individuo, entre distintos individuos, entre generaciones y entre poblaciones. Se trata de un proceso lento y continuo con modificaciones en todas las esferas de la persona que actualmente, se intenta definir desde una perspectiva algo diferente en torno a todo un desarrollo humano proponiendo que, junto al declive de la persona, hay todo un despliegue de funciones (capacidad creativa, crecimiento personal, sabiduría adquirida, etc). No existen patrones comunes de envejecimiento que puedan guiarnos y es, precisamente, la variedad, y no las semejanzas las que distinguen a los ancianos (Scheid et al., 2010).

Así mismo, la apreciación del individuo ante su proceso de envejecimiento difiere mucho entre las distintas personas. Algunos encuentran ventajas (tiempo libre, menos responsabilidades, experiencia acumulada, otra percepción del mundo...) pero, la mayoría lo vive como un proceso difícil, con declive físico, con pérdida progresiva de autonomía, escasez económica, etc; aparecen sentimientos de soledad, de discapacidad y de finitud. Clínicamente, se debe discernir entre individuos donde aparece psicopatología y el proceso de envejecimiento normal, teniendo en cuenta que, los trastornos mentales no siempre son consecuencia natural del proceso de envejecer (Hanratty et al., 2018; Panek & Hayslip, 1989).

La complejidad clínica y biológica es la norma más que la excepción en los síndromes psiquiátricos geriátricos. Habitualmente, la psicopatología geriátrica se desarrolla en el contexto de trastornos médicos y neurológicos y bajo un cierto estrés circunstancial, resultando difícil establecer sus signos y síntomas y además éstos se modifican en el tiempo a medida que se agravan o mejoran varios procesos de enfermedades coexistentes, complicando la evolución y el diagnóstico clínico. Es conocido que entre el 15-25% de la población anciana experimenta en algún momento síntomas de enfermedad mental (Evans, 1990) y que entre un 12-15% presentan trastornos de gravedad que requieren de intervención especializada (Blixen, 1994). Las enfermedades mentales más prevalentes en los adultos mayores no son únicamente aquellas específicas de la franja poblacional, como el duelo por la pérdida del cónyuge o el deterioro cognitivo, sino que también incurren en trastornos presentes en población general.

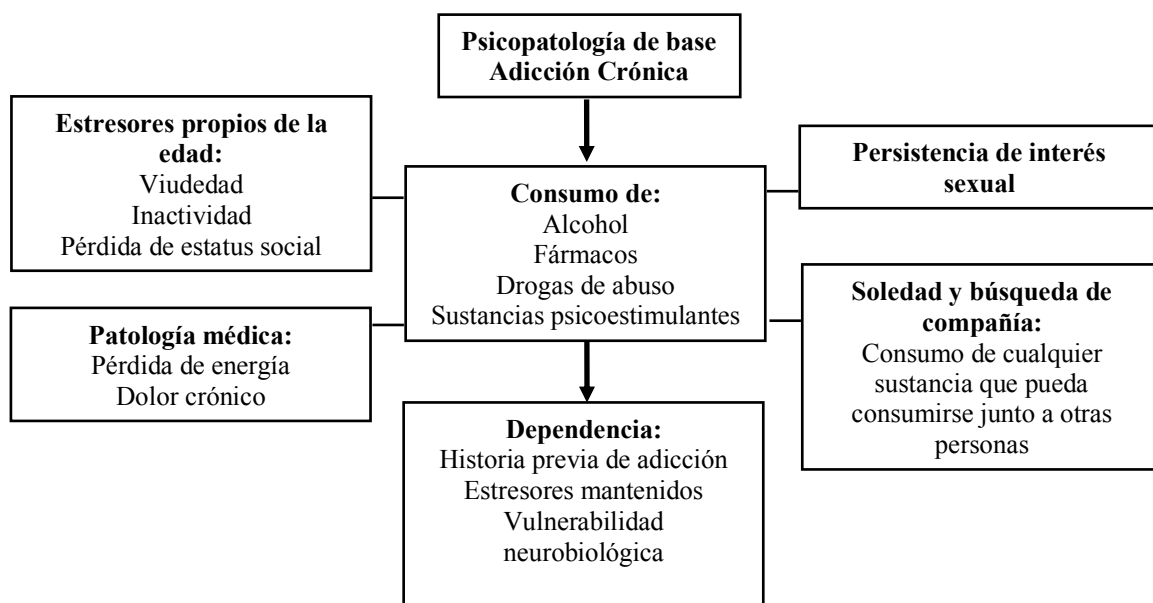
El Trastorno por consumo de sustancias en personas mayores, también denominado “epidemia invisible” constituye un fenómeno creciente; sin embargo, este hecho sigue infravalorado actualmente, mal identificado e infradiagnosticado y, por todo ello, tratado de forma deficiente (Kuerbis et al., 2014; McGrath et al., 2005; Mendoza-Meléndez et al., 2015; Reynolds et al., 2015; Roncero et al., 2011). Erróneamente, se ha sugerido que se trata de una patología ajena al ámbito de la gerontología postulando que los adictos tenderían a abandonar o declinar el consumo de sustancias con el paso del tiempo o fallecerían antes de alcanzar la vejez pero, no obstante, la realidad parece ser claramente distinta. Las proyecciones vaticinan que el número de adultos mayores de 50 años con problemas de alcohol y otras sustancias continuará aumentando (Han et al.,

2009), al igual que la proporción de usuarios de fármacos de prescripción y de drogas ilegales (Colliver et al., 2006). En Estados Unidos, se estima que el número de ancianos que requerirá tratamiento por consumo de sustancias se incrementará de 1.7 millones en 2000-2001 a 4.4 millones en 2020 (Gfroerer et al., 2003). Así mismo, los principales observatorios nacionales e internacionales estudian las prevalencias del consumo de la población únicamente entre los 15 y los 64 años (EMCDDA, 2017; Kessler et al., 1994; OEDT 2017; Regier et al., 1990) y la bibliografía científica actual prácticamente no contempla las adicciones en gerontología (San & Arranz, 2002).

Es una evidencia que el consumo iniciado en la juventud suele persistir habitualmente en edades más avanzadas (Anderson & Levy, 2003). La generación del *baby boom*, más expuesta al consumo de drogas, ha envejecido conllevando un aumento en números absolutos de la población consumidora, a lo que se añade, además, un incremento añadido en la proporción de consumidores entre los adultos mayores (Dowling et al., 2008; Kuerbis et al., 2014). Las personas no sólo viven más años sino que viven mejor, que irónicamente, es lo que puede debilitar una de las mayores motivaciones para lograr una abstinencia, el declive en la salud física. Además, los individuos que avanzan hacia sus últimos años de vida pueden sentirse menos motivados para modificar sus hábitos de consumo y pueden prolongar el uso de drogas en el tiempo. Así mismo, el consumo podría verse facilitado en el contexto de un alivio en las responsabilidades familiares o el disponer de más ingresos, o incluso, como un modo de paliar un marcado sentimiento de pérdida que pueden sentir los adultos mayores al jubilarse, perder a los hijos que se independizan, o perder a la pareja (Dowling et al., 2008).

Se ha hipotetizado acerca de la existencia de múltiples factores de riesgo tanto biológicos como psicosociales relacionados con el proceso de envejecer que contribuirían de modo ostensible al potencial desarrollo de adicciones, destacando la existencia de psicopatología previa o consumos previos (Blow, 2014; Bosque-Prous et al., 2016; Finlayson et al., 1988; Kuerbis & Sacco, 2012; Moos et al., 2004; Rodríguez et al., 2010; Roncero et al., 2010a) (ver Figura 1).

Figura 1. Factores de riesgo de la adicción en el anciano.



Adaptado de Roncero et al., 2010a

2.2. Epidemiología

El consumo de alcohol y otras sustancias en ancianos así como sus modalidades relacionadas no han recibido la atención suficiente durante los últimos años (Kuerbis et al., 2014; Wu & Blazer, 2011). Se dispone de algunos datos en relación al consumo de alcohol, tabaco y fármacos de prescripción pero la epidemiología del uso de sustancias ilegales en población mayor es casi inexistente. Así mismo, el consumo de sustancias en mujeres de edad avanzada es el subgrupo menos estudiado, del mismo modo que ocurre con las mujeres embarazadas y las afectas de patología dual (Evans & Reynolds, 2015; Greenfield et al., 2007). No obstante, los estudios coinciden en que el número de mayores que consultan y solicitan tratamiento por problemas relacionados con el consumo de sustancias ha sufrido un importante incremento, desde los 2.8 millones en 2008 hasta los 5.7 que se estima alcanzará en el año 2020 (Koechl et al., 2012; Lintzeris et al., 2016; Monds et al., 2017; Moos et al., 2004; Wu & Blazer, 2011).

2.2.1. Alcohol

El alcohol es la sustancia más consumida en esta franja etaria y su prevalencia de consumo la mejor conocida aunque, entre los estudios epidemiológicos, destaca el amplio rango de datos (entre el 1 y el 49%) y la variabilidad de los resultados debido, en parte, a la heterogeneidad en la definición, a las variaciones en la muestra (edad, sexo, geografía, etc) y al método de *screening* para detectar el problema en los mayores (Lopes Nogueira et al., 2013; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Moore et al., 2006; Moos et al. 2004; Sánchez-Turet & Arroyo, 2000). Un número creciente de personas mayores presenta problemas de salud relacionados con el consumo de alcohol excesivo, lo que se está convirtiendo en un problema de salud pública costoso, tanto por el incremento de consumidores como por los efectos negativos que conlleva (Adams & Cox, 1995; Dufour & Fuller, 1995; Moos et al., 2009). La estimación del consumo varía notablemente desde menos del 1% al 26% dependiendo del rango específico de edad estudiado, del género de la muestra, de la localización geográfica, del *setting* donde se lleva a cabo y de las herramientas utilizadas (Adams et al., 1992; Adams & Cox, 1995; Adams et al., 1996; Rigler, 2000; San & Arranz, 2002). Según las estimaciones, el número de alcohólicos mayores que requerirán asistencia médica en los próximos años continúa aumentando (Berks & McCormick, 2008; Koechl et al., 2012; Lintzeris et al., 2016; Monds et al., 2017; Moos et al., 2004).

La prevalencia de consumo de alcohol en mayores oscila, estimándose que en torno al 5-10% de los pacientes que son atendidos en dispositivos de atención primaria consumen alcohol a diario (Conigliaro et al., 2000; Jones et al., 1993) y entre un 7.9 y un 15% dan positivo al valorar el consumo excesivo o considerado de riesgo (Blixen et al., 1997; Kirchner et al., 2007).

La prevalencia en ancianos hospitalizados varía del 6% al 23%. (Conigliaro et al., 2000; Curtis et al., 1989; Ganry et al., 2000; Lejoyeux et al., 2003). Entre los ingresados en una clínica psiquiátrica las cifras oscilan entre el 9-30% (Atkinson & Schuckit, 1983; Holroyd et al., 1997) y si se trata de centros residenciales, las cifras se elevan al 29-49% a lo largo de la vida y oscilan entre el 10-18% durante el último año (Adams, 1996; Blazer & Wu, 2009a; Cummings et al., 2013; Egbert, 1993; Joseph et al., 1995; Oslin et al., 1997). En general, las cifras de problemas relacionados con el alcohol son mayores

en población clínica dado que los consumidores están más presentes en estos *setting* (Beresford, 1979; Institute of Medicine, 1990).

En los dispositivos de urgencias, la prevalencia puede alcanzar cifras del 10-15% (Adams et al., 1992; Conigliaro et al., 2000). Finalmente, en estudios llevados a cabo en la comunidad, se han estimado prevalencias de consumo de riesgo muy variables, entre el 1-20%, dependiendo de lo considerado como consumo de “riesgo” y de los métodos de detección utilizados (Adams & Cox, 1995; Adams et al., 1996; Atkinson et al., 1992; Blay et al., 2009; Blazer & Wu, 2009b; Conigliaro et al., 2000; Culberson, 2006a; Goodwin et al., 1987; Laranjeira et al., 2010; Lopes Nogueira et al., 2013; Meyers et al., 1982; Moore et al., 2006; Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2014); incluso, uno de los primeros estudios realizados sobre una muestra de pacientes mayores de 65 años, ya apuntaba cifras del 2.2% de alcoholismo en población general (Bailey et al., 1965). En los estudios más recientes, no sólo se tiene en cuenta la cantidad de alcohol para valorar el consumo de riesgo, sino también otras variables como la comorbilidad o la toma concomitante de medicaciones (Moore et al., 2006). Los Centros de Control de Enfermedades y Prevención hallaron en 2010 que los individuos mayores de 65 años presentan la frecuencia más elevada de consumo excesivo de bebida (una media de 5.5 episodios al mes).

En cambio, la prevalencia de consumo de alcohol a lo largo de la vida, tanto moderado como excesivo en mujeres, alcanza cifras claramente menores que en varones (alrededor del 3%) (Breslow et al., 2003, Dar, 2006), dato en que todos los autores coinciden y descrito ampliamente en la literatura. Así mismo, la mujer presenta mayor probabilidad de lograr modificar el comportamiento de consumo con el tiempo, lo que podría justificar el reducido número de mujeres en tratamiento (menos de 10%) (Philips & Katz, 2001). Paralelamente, el porcentaje de hospitalizaciones por problemática con el consumo de alcohol alcanza cifras del 54.7% para los varones e inferiores, del 14.8%, para el sexo femenino (Adams et al., 1993).

Es conocido que hasta un 22% de la población mayor dependiente de alcohol hará un mal uso además de otras sustancias tanto legales como ilegales (Atkinson & Schuckit, 1983).

El patrón de consumo presenta características diferenciales cuando se presenta en población mayor (Dar, 2006). Y a pesar de que los patrones de consumo suelen permanecer estables en el tiempo (Kerr et al., 2002), una proporción sustancial de adultos mayores aumentan este consumo en etapas tardías de su vida.

2.2.2. Fármacos de prescripción

Los adultos mayores consumen una importante proporción de drogas de prescripción en comparación con otros grupos de edad (Feinberg, 2000; McGrath et al., 2005; Simoni-Wastila & Yang, 2006) y, debido a la elevada prevalencia de dolor, ansiedad e insomnio que presentan, perciben drogas psicoactivas en mayor medida, con el consecuente riesgo de mal uso y potencial de abuso (Billioti de Cage et al., 2015; Lader, 2011; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Simoni-Wastila et al., 2005). Presentan un riesgo más elevado de utilizar benzodiacepinas y opioides fuera de prescripción, debido a que realizan mayor número de visitas y suelen ser valorados con mayor frecuencia, resultando habitual la utilización de los servicios de primaria y el acceso fácil a este tipo de medicaciones, lo que conlleva que su mal uso se haya convertido en un importante problema de salud pública (Becker et al., 2011; Bourgeois et al., 2015; Culberson & Zisca, 2008; Feinberg, 2000; Maree et al., 2016; Oscanoa, 2005; Olfson et al., 2013; West et al., 2015).

Entre 1992 y 2002 el número de prescripciones se incrementó en un 154% (National Center CASA, 2005); constatándose que los mayores consumían el 40% de todas las prescripciones de hipnóticos así como hasta 20 millones de unidades al año de sustancias *over the counter (OTC)* (Nakra et al., 1991). Dichas cifras se incrementan notablemente en población hospitalizada (Ingman et al., 1975) y en muestras de población residenciales se alcanza el 34-36% (Gilbert et al., 1988; Morgan et al., 1982). Los estudios más recientes indican que un 21.7% de los ancianos de la comunidad en EEUU utilizan ≥ 1 medicamento de prescripción; 14.9% recibe ≥ 1 analgésico opiáceo y un 10.4% recibe ≥ 1 ansiolítico hipnótico-sedante (Simoni-Wastila et al., 2005). No se conoce con exactitud la prevalencia o magnitud del problema de consumo de este tipo de sustancias en los ancianos, los estudios son heterogéneos y los datos muy variados (Blazer & Wu, 2009a; Blazer & Wu, 2009c; Colliver et al., 2006; Drug and Alcohol

Services, 2004; Edgell et al., 2000; Finlayson & Davis, 1994; Holroyd et al., 1997; Maree et al., 2016; Pariente et al., 2016; Schonfeld et al., 2010; Singh et al., 2016) pero, aunque la prevalencia global es difícil de estimar, los estudios postulan que las cifras oscilan entre el 3-47% (Blazer & Wu, 2009a; Blazer & Wu, 2009c; Culberson & Zisca, 2008; Finlayson & Davis, 1994; Maree et al., 2016; Pariente et al., 2016; Schonfeld et al., 2010; Simoni-Wastila & Yang 2006; Singh & Sarkar, 2016; Tapia-Conyer et al., 1996) y que está aumentando progresivamente (Kalapatapu & Sullivan, 2010). Recientemente, se ha revisado la prevalencia de mal uso/abuso de fármacos opioides y benzodiacepinas en mayores así como los factores de riesgo asociados y las intervenciones terapéuticas más adecuadas (Maree et al., 2016) y el porcentaje hallado oscila entre el 4.7% y el 22.3% (Khong et al., 2012; Landreat et al., 2010), y en otro estudio llevado a cabo en pacientes institucionalizados y hospitalizados se eleva al 30% (Robert Koch-Institut et al., 2013; Wurst et al., 2013), coincidiendo con datos previos.

La sustancia de consumo principal son los depresores del sistema nervioso central seguidos de los fármacos opioides, fármacos de fácil acceso. Muchos utilizan también moléculas *over the counter* (OTC) y hierbas medicinales que, combinados con otros fármacos o drogas de abuso como el alcohol pueden producir efectos dañinos (Kales et al., 2004; Menninger, 2002; Stoehr et al., 1997).

Así mismo, el abuso aumenta con la edad, principalmente en mujeres (Mesbah & Kersting, 2011; Petrovic et al., 2002; Prevention, 2013); éstas suelen consumir más medicaciones psicoactivas que el sexo masculino, especialmente benzodiacepinas, y son más propensas a utilizarlas a largo plazo (Blow et al., 2002).

Finalmente, es conocido que hasta 1/3 de los pacientes desarrollan el problema por primera vez más allá de los 60 años, principalmente entre las mujeres (Finlayson & Davis, 1994; Olfson et al., 2015) y se está incrementando la proporción de aquellos que inician tratamiento por primera vez a edades tardías (Centers for disease, 2011). Se estima que hasta 5.7 millones de americanos mayores de 50 años necesitarán tratamiento por este motivo en el año 2020 (Gfroerer et al., 2003; Han et al., 2009).

El origen, en la mayoría de los casos ocurre tras una prescripción médica, aunque no siempre (automedicación, recomendación de familiares o amigos, etc) (Gilson & Kreis,

2009). Hasta un 9% de las personas, según los estudios, utiliza estos fármacos más allá del tiempo prescrito, fuera de pauta, en mayor cantidad, o fuera de indicación (Gilson & Kreis, 2009; Tapia-Conyer et al., 1996).

El mal uso es frecuentemente causado por falta de información sobre su apropiada utilización (O'Carroll, 1975), por errores de comprensión o por prescripción inadecuada (Hanlon et al., 2002; Oscanoa, 2005) y puede ocasionar consecuencias negativas.

Las residencias de ancianos son uno de los puntos más problemáticos y de mayor descontrol en la prescripción y posible mal uso de fármacos. El mal uso, definido como la toma intencionada o no de un fármaco de prescripción fuera de la indicación médica no se relaciona necesariamente con un daño; no obstante, es especialmente preocupante por su riesgo de sobredosis fatal o no (Schulden et al., 2012).

El abuso de medicamentos de prescripción en los individuos en la edad tardía es cuantitativa y cualitativamente diferente que en los adultos más jóvenes (Bartels et al., 2006). Se ha sugerido la existencia de una posible transición del tipo de sustancia consumida, de alcohol a benzodiazepinas debido a la tendencia de los clínicos a prescribirlas (Edgell et al., 2000). *Doctor shopping* define el acto de obtener múltiples prescripciones para medicaciones similares o, incluso para la misma, de distintos proveedores (Cepeda et al., 2012a), comportamiento mediante el cual el paciente obtiene fármacos en distintas oficinas de farmacias y a partir de la prescripción de distintos especialistas (Cepeda et al., 2012b).

2.2.3. Drogas ilegales

Tradicionalmente, la prevalencia de consumo de drogas ilegales (cannabis, cocaína, heroína, anfetaminas, etc) en los mayores se ha considerado baja (Abrams & Alexopoulos, 1988; Crome & Day, 1999; Simoni-Wastila & Yang, 2006) y la casuística apoyaba dicha afirmación (en un estudio en el que se atendía a más de 1 millón de personas en urgencias por temas de consumo de drogas ilegales, sólo 6000 (1%) se trataban de mayores de 65 años) (Substance abuse, 2011). También se ha asumido, durante años, que los pacientes adictos declinaban el consumo a medida que envejecían

o que fallecían antes de alcanzar edades avanzadas y existían datos que lo corroboraban (alrededor del 50% de los adictos a opiáceos dejaban de consumir a partir de los 32 años y hasta el 99% a los 67) (Winick, 1962). No obstante, durante los últimos años, diversos estudios nos hacen conocer el error. Aunque continúa sin ser tan frecuente como en jóvenes, también está presente en los adultos mayores y, actualmente, parece darse un incremento del consumo en esta franja poblacional, principalmente de sustancias psicoestimulantes, para mitigar algunos cambios asociados a la edad como la pérdida de energía o el declive en el rendimiento sexual (Arndt et al., 2011; Colliver et al., 2006; Gfroerer et al., 2003; Substance abuse and mental, 2002; Substance abuse and mental, 2003; Wu & Blazer, 2011). Se espera que durante los próximos años haya un marcado aumento del número de ancianos que acudan a tratamiento por consumo de drogas (Gfroerer et al., 2003; Gossop & Moos, 2008; Wu & Blazer, 2011). Este cambio en el patrón de consumo tiene relación con el envejecimiento de la generación *baby-boom*, personas con historia de consumo en la juventud mayor que otras generaciones anteriores (Colliver et al., 2006; Gfroerer et al., 2003; Hoffman, 2010). No obstante, aunque el consumo suele iniciarse en la juventud y prolongarse en el tiempo, existen casos también de inicio en edades tardías.

Continúa siendo un reto hallar cifras acerca del consumo de drogas ilícitas en ancianos, ya que la tarea se ve dificultada por varias limitaciones como el reducido tamaño de las muestras, la heterogeneidad entre poblaciones, la variabilidad en la definición de persona “anciana”, y los distintos patrones de consumo. Y a pesar del incremento progresivo del interés, la mayoría de la literatura se centra todavía en el consumo de alcohol y fármacos de prescripción. Algunos reportes señalan un consumo de sustancias ilegales entre el 1 y el 10% aunque la población mayor puede no estar bien representada por lo que hay que interpretar los datos con cautela (Blazer & Wu, 2009a; Shah & Fountain, 2008; Substance abuse, 2006; Substance abuse, 2008). Esta prevalencia aumenta considerablemente cuando hablamos de pacientes que son atendidos en dispositivos de urgencias (2.4% para marihuana, 1.9% para cocaína y 11.6% para opiáceos) (Rockett et al., 2006); se ha detectado uroanálisis positivo para cocaína hasta en un 2% de los pacientes mayores de 60 años que acuden a un servicio de urgencias (Fingerhood, 2000; Rivers et al., 2004). Y la prevalencia es todavía más elevada en ámbitos penitenciarios (alrededor del 31%) (Arndt et al., 2002b). En una muestra de población de adultos mayores alemanes (Ettrich & Fischer-Cyrlies, 2004), se halló que

los varones tendían a consumir más alcohol, mientras que las mujeres se decantaban por los sedantes, los estimulantes, los opiáceos y otras sustancias (entre ellas drogas ilegales). En Gran Bretaña, en edades de 65-69 años, 4 de cada 1000 habitantes consume drogas tranquilizantes y de 70-74 años 4 por cada 1000 cannabis y 1 por cada 1000 tranquilizantes (Mc Grath et al., 2005).

Los mayores suelen utilizar las mismas drogas ilegales que el resto de la población: cocaína, marihuana, fenciclidina, anfetaminas, así como combinaciones de éstas (Schlaerth et al., 2004). Hasta la fecha se desconoce la proporción de consumidores de cada tipo y en qué medida puede influenciar al tipo de droga consumida. Las drogas ilícitas de mayor uso son el cannabis, la cocaína y el crack, siendo en general su utilización poco frecuente, comparado con población general, aunque no despreciable (Simoni-Wastila & Yang, 2006; Substance abuse, 2008); en ocasiones, su uso se limita a pequeños grupos de adultos mayores que ya usaban drogas en el pasado y podían verse envueltos en acciones criminales.

Estudios recientes muestran que la marihuana/hachís es la droga ilegal más ampliamente consumida entre los mayores reportando que hasta el 2.8% de las personas mayores consumen (Colliver et al., 2006; DiNitto & Choi, 2011; Mc Grath et al., 2005; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2009;) y hasta el 23% de ellos lo hace de forma habitual (DiNitto & Choi, 2011). El consumo de cannabis entre los mayores raramente representa la continuidad o el consumo residual del iniciado en etapas tempranas de la vida y no suele responder, en general, a una actividad social, sino que frecuentemente se inicia en contexto de su efecto ansiolítico e hipnótico, proorexígeno y componente sobre el dolor.

No se han recogido datos sistemáticamente sobre el consumo de cocaína en ancianos pero sí se han descrito casos (Abrams & Alexopoulos, 1988; Kaush, 2002; Rivers et al., 2004; Roncero et al., 2009b). Algunos cambios asociados a la edad como la problemática sexual, la necesidad de búsqueda de compañía, la pérdida de energía, el dolor crónico, etc podrían predisponer al uso de sustancias en la ancianidad (Arndt et al., 2011; Wu & Blazer, 2011), haciendo muy atractivo el uso de psicoestimulantes, detectándose un aumento de las consultas por consumo de drogas ilegales (Arndt et al., 2011).

En los últimos años, se ha detectado una disminución en el reporte de consumo de heroína en contraste con un aumento en el consumo de cocaína (Dürsteler-MacFarland et al., 2011). A pesar de ello, los datos indican que la población en tratamiento con metadona de entre 40 y 50 años es la cohorte predominante (27.5% de los pacientes) (Substance Abuse and Mental Health Administration, 2006) y de éstos, se ha señalado que un 35.3% de los pacientes que acuden a tratamiento por opiáceos tienen más de 50 años y que aproximadamente 6.5% son mayores de 60 (Addiction Treatment Forum, 2003). Estos porcentajes son muy variables, oscilando entre el 2 y el 60% (Firoz & Carlson, 2004). En Suiza se observó que el porcentaje de pacientes mayores de 50 años aumentó más de 10 veces, pasando de 0.4% en 1996 hasta llegar a 4.6% en 2003 (Dürsteler-MacFarland et al., 2011). La envejecida cohorte de adictos a opiáceos de los años 70 ha empezado a alterar las características demográficas de la población adulta mayor con Trastorno por consumo de sustancias (Levy & Anderson, 2005; Rosen, 2004; Substance Abuse and Mental Health Administration, 2006). Así mismo, se ha observado un aumento en la proporción de pacientes mayores de 55 años que acuden a consultar por primera vez por consumo de heroína (Arndt et al., 2011).

2.2.4. Tabaco

La dependencia del tabaco es un problema creciente entre los ancianos (Satre et al., 2003). Hasta 1/5 de los mayores de 50 años son consumidores actuales de tabaco (Sachs-Ericsson et al., 2011). Un estudio realizado en una muestra amplia de la población americana (5691 personas) halló cifras de consumo autoreportado durante el último año similares en jóvenes y mayores (29% vs 20%) (Sachs-Ericsson et al., 2011). Otro estudio realizado en Brasil detectó que 1 de cada 5 mayores consumían tabaco en el momento de la valoración (Madruga et al., 2010). Se han detectado tasas del 85% de consumo de tabaco en otras investigaciones (Blazer & Wu, 2009a).

2.3. Etiopatogenia

Se ha detectado una serie de factores sociodemográficos y clínicos, relacionados con un mayor consumo de alcohol en personas mayores. Se trata de factores referentes tanto al propio paciente (antecedente de migración, estado marital, nivel de educación, consumo de nicotina, diagnóstico de patología psiquiátrica comórbida (principalmente depresión), historia previa de consumo, antecedente de tratamiento previo, la existencia de eventos vitales relacionados y el nivel autopercebido de salud) (Blow, 2014; Kuerbis & Sacco, 2012; Rodríguez et al., 2010), como dependientes de políticas sociales (desigualdad de género y regulaciones estatales del consumo) (Blow, 2014; Bosque-Prous et al., 2016; Kuerbis & Sacco, 2012; Moos et al., 2004). El género masculino es considerado como el principal factor de riesgo relacionado con el consumo patológico de alcohol a lo largo de la vida (Lopes Nogueira et al., 2013; O'Connell et al., 2003) y una vez se ha desarrollado el problema de consumo, es más probable que persista en la edad tardía en los hombres que en las mujeres (Grant, 1997) y que lo haga con mayor gravedad (Lopes Nogueira et al., 2013). Se ha detectado también asociación entre consumo de alcohol y un nivel educacional bajo (Lopes Nogueira et al., 2013; Myers et al., 2000), lo que contrasta con un estudio americano que halló una asociación inversa entre el nivel de educación y el consumo (realizado en población no anciana) (Kessler et al., 2005). Este mismo estudio no halló relación con el nivel de ingresos (Kessler et al., 2005), lo que difiere de estudios previos en los que se encontró una asociación entre las clases sociales más pobres y un menor consumo (Blay et al., 2009; Mendoza-Sassi & Béria, 2003). Entre el alcohol y etnicidad, la relación es todavía controvertida, aunque algunos autores detectan mayores niveles de consumo en la raza no-blanca (Lopes Nogueira et al., 2013). El ser hombre, estar soltero, tener menor nivel de estudios, disponer de menos ingresos económicos que la media y fumar (éste último consistente en toda la literatura), son factores de riesgo detectados para el consumo de alcohol considerado de gravedad (Greenfield et al., 2000; Karlamangla et al., 2006; Muthen & Muthen, 2000; O'Connell et al., 2003; Schoenborn & Adams 2001). Se ha descrito que varios factores estresantes como la muerte de seres queridos o el duelo del cónyuge, las patologías médicas comórbidas, la pérdida de trabajo o la jubilación pueden influir negativamente en el estado de ánimo y en el consumo de alcohol (Blow & Barry, 2003; Blow et al., 2007); no obstante, se detectó que el presentar diabetes y estar bajo tratamiento médico

eran inversamente proporcionales al riesgo de presentar problemas con la bebida, lo que resulta esperanzador (Myers et al., 2000). Por el contrario, el sexo femenino, la edad más avanzada, un mayor soporte social y la fase de preparación para el cambio son características que facilitan una reducción en el consumo (Barnett et al., 2006; Freyer et al., 2005; Hajat et al., 2004; Mc Hugh et al., 2017; Prochaska & DiClemente, 1992) según la literatura.

En relación con los fármacos de prescripción, diversos factores se han citado como de posible riesgo para el desarrollo de un trastorno por consumo, incluyendo los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de la edad, las características farmacológicas de la sustancia utilizada, la prescripción de dosis inapropiadas, el uso a largo plazo, el consumo concomitante de alcohol (Martínez-Cano et al., 1999; Petrovic et al., 2002), enfermedades dolorosas y otra comorbilidad orgánica que podrían empujar al anciano al autotratamiento (Oldham et al., 1995; Wittchen et al., 1996), la historia de consumo previo de sustancias, el desarrollo de enfermedades psiquiátricas (como depresión, demencia y otros tipos de afectación cognitiva) (Arndt et al., 2002b; Blow, 1998; Golub & Johnson, 2001; Gray et al., 2003; Kessler et al., 1997; Lichstein & Morin, 2000; Luijendijk et al., 2008; Maree et al., 2016; Simoni-Wastila & Strickler, 2004; Tapia-Conyer et al., 1996) o los rasgos de personalidad premórbidos. En este sentido, dos tipos de personalidad se han relacionado más comúnmente con el abuso o la dependencia de benzodiazepinas y con la utilización de dosis mayores: la ansiosa-distímica y la límite (Holton et al., 1992; Petrovic et al., 2002; Shorr & Robin, 1994). Recaltar que, en mujeres, la distimia y el consumo de alcohol suponen predictores de consumo de benzodiazepinas pero en el hombre no se detectan síndromes clínicos predictores específicos. Así mismo, a nivel psicosocial, la ausencia de educación superior, el aislamiento social, la viudez, un divorcio reciente y la precariedad económica pueden comprometer la calidad de vida de las mujeres ancianas y predisponerlas al consumo crónico de benzodiazepinas.

Entre los consumidores de cannabis se ha asociado una relación con algunos trastornos del Eje I como depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia y se ha postulado la hipótesis del consumo como método de automedicación (Budney et al., 2011).

En un estudio sobre pacientes mayores en programa de mantenimiento con metadona se detectó que un 57.1% había sufrido al menos un trastorno mental durante el último año, un 44.2% más de uno y un 15% cuatro o más (Rosen et al., 2008). El más frecuentemente relacionado era el Trastorno depresivo mayor (32.9%), seguido de la ansiedad generalizada (29.7%) y el Estrés postraumático (27.8%). Así mismo, se detectó que las mujeres experimentaban niveles mayores de depresión que los hombres (43.8 vs 27.2%) y casi dos veces más agorafobia y trastorno de pánico. En cuanto a salud física, los encuestados reportaban elevadas tasas de problemas de salud en el año previo, incluyendo artritis (54.3%) e hipertensión (44.9%), problemas esperables en población más anciana y cifras que apoyan datos de estudios previos (Firoz & Carlson, 2004; Hser et al., 2004; Rosen et al., 2008).

Finalmente, algunos factores sociodemográficos como el género masculino o el estado civil y la problemática social como el aislamiento, el desempleo, la precariedad económica o la falta de soporte podrían favorecer el consumo de sustancias en general en los mayores (Blazer & Wu, 2009a; Blazer & Wu, 2009b; Briggs et al., 2011; Colliver et al., 2006; Di Nitto et al., 2011; Gossop & Moos, 2008; Rosen et al., 2011; Ruiz & Strain, 2007; Wu & Blazer, 2011). Sin embargo, muchos de los factores considerados de riesgo para el desarrollo de una adicción en población joven, no influyen en tanta medida en los mayores (la relación con el crimen o la exposición a droga en el domicilio o en el entorno cercano). Así mismo, también se han descrito factores protectores: estar casado, no haber consumido nunca alcohol ni tabaco o ser practicante a nivel religioso.

Se ha planteado la existencia de dos patrones generales de pacientes ancianos consumidores en función del comienzo de los problemas relacionados con el alcohol (Mc Grath et al., 2005; Roe et al., 2010): *early-onset* que incluye a aquellas personas con historia de consumo de larga evolución que continúan con éste a medida que envejecen y *late-onset* que son aquéllos que inician el consumo de sustancias a edades tardías. En relación con el primer grupo, se conocen múltiples factores que pueden precipitar el inicio del consumo de sustancias en la adolescencia o la edad adulta pero menos se sabe sobre qué factores influyen en el mantenimiento de ese consumo a lo largo de los años y hasta la ancianidad; se ha especulado que son los mismos que determinan el cese del consumo a la larga. Este grupo presenta más antecedentes familiares de consumo, más patología psiquiátrica y orgánica comórbida,

personalidades más desadaptativas, más riesgo de síntomas psicóticos y un nivel socioeconómico más bajo, así como un riesgo más elevado de continuar bebiendo a niveles de riesgo (Barrick & Connors, 2002; Sorrocco & Ferrell, 2006). Por el contrario, predictores que favorecerían ese resultado positivo serían la efectividad del tratamiento, el soporte familiar y los negativos, por el contrario, serían la relación con el crimen, presión social de consumo, facilidad de acceso a la sustancia o comorbilidad psiquiátrica (Ruiz & Strain, 2007). El segundo patrón es mucho menos común y desconocido y supone únicamente alrededor del 10% del consumo en ancianos (Wu & Blazer, 2011). Los pacientes pertenecientes al segundo grupo o con inicio tardío representan la tercera parte, con predominio de mujeres, en general con un consumo asociado a la dificultad de adaptación a los diversos estresores vitales, eventos traumáticos y a los cambios propios del envejecimiento como la escasez económica, la inactividad o la jubilación, los cambios en la relación conyugal, el duelo, el divorcio, la enfermedad, etc (suelen beber menos y tener menos problemas relacionados) (Gomberg, 1995), suelen disponer de un estatus socio-económico más confortable, el pronóstico es más favorable y tienden a cesar el consumo con más éxito (Dufour & Fuller, 1995; Liberto & Oslin, 1995; Sattar et al., 2003). En ambos casos existe una tendencia a minimizar el consumo pero, el último grupo, con mayor frecuencia y además, suele conllevar un consumo a escondidas.

Finalmente, aunque la mayoría de estudios en población mayor consumidora se centren en hombres, se ha detectado la existencia de diferencias biológicas, psicológicas y sociales entre el sexo masculino y femenino que pueden llegar a influenciar al consumo (Becker & Koob, 2016; Minutillo et al., 2016).

2.4. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para evaluar el consumo de alcohol en los adultos mayores resultan insatisfactorios o difícilmente aplicables (frecuentemente viven solos o apartados de su familia, no trabajan y no suelen presentar problemática legal asociada); el actual DSM-5 incorpora criterios como pérdida de control, afectación psicosocial, consumo de riesgo y efectos farmacológicos asociados (American Psychiatry Association, 2013), de mayor utilidad en población mayor. Así mismo, los síntomas y signos del trastorno por consumo de sustancias varían a estas edades, complicando el diagnóstico, y se añade la dificultad de que los ancianos no quieran reconocer su problema debido al estigma que implica. Por ello, la obtención de datos clínicos se debe corroborar con la aportada por otras personas allegadas y/o mediante observación de la conducta del paciente. Las herramientas de screening pueden ayudar pero, desde primaria, se debe estar alerta frente a condiciones médicas típicas del consumo como caídas, desorientación, alteraciones digestivas, etc (Widlitz & Marin, 2002). La carencia de estudios sobre la utilización de sustancias psicoactivas en adultos mayores puede estar relacionada con las dificultades en la identificación del problema y los problemas físicos, psicológicos y sociales que generan (Philips & Katz, 2001).

Si bien es cierto que las cifras de prevalencia de consumo son menores que en población joven, se debe tener en cuenta que el consumo en ancianos puede pasar desapercibido y corremos el riesgo de incurrir en un infradiagnóstico (Mc Grath et al., 2005; Mendoza-Melendez et al., 2015; Reynolds et al., 2015; Roncero et al., 2011). Según estudios realizados para valorar la capacidad de diagnóstico, los especialistas sólo identifican el 37% de los casos de alcoholismo en mayores e inician intervención terapéutica en el 16% únicamente (Curtis et al., 1989). En el caso de atención primaria, todavía es mayor la proporción de pacientes que no se detectan y no reciben tratamiento (sólo el 1% de los seleccionados como bebedores de riesgo se hallan en seguimiento) (Oslin et al., 2002). Existen, por tanto, graves dificultades para detectar el consumo en mayores. Al menos la mitad de los médicos de primaria reportan complicaciones para tratar este tema con sus pacientes (National center on addiction, 2000). Se han detectado varios de los posibles motivos de esta infradetección: error o confusión de los síntomas propios del consumo con los propios del envejecimiento (caídas, infección, problemas

digestivos, ansiedad, depresión, etc) (Aira et al., 2005; Arndt et al., 2002a), la priorización por parte de los profesionales de primaria de otras quejas de salud por la sobrecarga asistencial a la que se ven sometidos (Anderson et al., 2004). Otra barrera para detectar el consumo en los ancianos es la existencia de diferencias en el rol de los pacientes o en el nivel de responsabilidades, por ejemplo, en pacientes retirados y con grupo familiar limitado suele ser menos evidente el problema, al contrario que en personas con mayor círculo social, que tienen más oportunidades para realizar un consumo excesivo.

Al tratarse de un problema importante y con graves repercusiones, entre ellas, la generación de importante discapacidad (Murray & López, 1996) diversos autores señalan la importancia de detectarlo a tiempo y facilitar su atención temprana y su manejo adecuado, sobre todo en aquella población de mayor riesgo (hombres en edades posteriores a la jubilación) (Liberto & Oslin, 1995; O'Connell et al., 2003; Oslin, 2004). Por tanto, idealmente, todos los adultos de más de 60 años deberían ser evaluados para un posible abuso de alcohol y drogas como parte de su examen rutinario (Mc Grath et al., 2005). Para ello, además de una historia clínica completa que incluya la evaluación de psicopatología o consumos previos, la posibilidad de contrastar la información con la familia y la realización de los exámenes pertinentes (Whelan, 1995), disponemos de métodos de screening que nos pueden ser de utilidad como complemento, reduciendo así las consecuencias perjudiciales de obviar el diagnóstico (Fleming et al., 1999) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Métodos de screening

CAGE:

1. Útil para la detección de Trastorno por consumo de alcohol en población general pero no en ancianos. (Mersy, 2003; Graham et al., 1996; Fink et al., 2002a; Bradley et al., 2002).
2. La sensibilidad y especificidad son muy variables en población anciana (60-98% y 56-100%, respectivamente) (Jones et al., 1993; Joseph et al., 1995).
3. No permite distinguir entre trastornos en la actualidad o a lo largo de la vida.

4. El CAGE modificado aporta una ventaja adicional; la posibilidad de incluir la valoración del consumo de otras sustancias (Hinkin et al., 2001).

MAST-G: (Michigan Alcoholism Screening Test-Geriatric Version)

1. De utilidad en población geriátrica (Blow et al., 1998, Widlitz & Marin, 2002)
2. Sensibilidad y especificidad del 85 y el 97%, respectivamente
3. Valor añadido al permitir la detección de personas con problemática que consuman menos cantidad, lo que es una buena opción dado que los ancianos suelen presentar daño con menores cantidades que la población más joven (Dufour et al., 1992).
4. No permite distinguir entre trastornos en la actualidad o a lo largo de la vida.

AUDIT: (*Alcohol Use Disorders Identification Test*)

1. Método simple de screening del consumo excesivo de alcohol.
2. Apoyo en la evaluación breve.
3. Identifica el consumo excesivo de alcohol como causa de enfermedad presente. (Culberson, 2006b; Philpot et al., 2003).
4. Puede ser autoadministrado o utilizado por profesionales no sanitarios.

ARPS: (*Alcohol Related Problems Survey*)

1. La mejor opción para valorar el consumo problemático en mayores (Beullens & Aertgeerts, 2004; Culberson, 2006b; Fink et al., 2002b; Nguyen et al., 2001; Philpot et al., 2003; Sorrocco & Ferrell, 2006).
2. Test autoaplicado que pueden realizar los pacientes mientras esperan la visita.
3. Incluye cuestiones similares al AUDIT, valorando también la presencia de comorbilidad médica o psiquiátrica e identificando las interacciones posibles entre el alcohol, las patologías y los tratamientos farmacológicos (Culberson, 2006b).

Se han planteado otros test por consenso de expertos basados en problemas comunes derivados del consumo perjudicial de alcohol (caídas, afectación hepática, pancreatitis, interacciones medicamentosas, etc) (Moore et al., 2000). En conclusión, una

combinación de estrategias o métodos de screening sería una buena opción para identificar más personas ancianas con problemática con el alcohol con características demográficas y de salud diversas (Moore et al., 2002). Los clínicos pueden ampliar las preguntas de los cuestionarios con otras sobre las consecuencias del consumo, los riesgos sobre la salud y la afectación social y familiar. Lo autoreportado continúa siendo el principal método para recopilar la historia clínica, incluida la de consumo y no existen datos que indiquen que en ancianos tenga que ser menos fiable que en población joven (Chaikelson et al., 1994; Sobell & Sobell, 1992).

Existen una serie de signos y síntomas que sugieren un problema con el consumo en el anciano y frente a los que debemos estar alerta: el consumo diario, que puede ser negado pero puede detectarse explorando con tenacidad y contrastado con información aportada por familiares, el mantenimiento del consumo a pesar de haberse constatado problemas de salud importantes secundarios, periodos de amnesia durante el consumo, afectación cognitiva, anemia, alteración de transaminasas hepáticas, caídas y fracturas frecuentes, aparición de crisis convulsivas, alteración de la psicomotricidad, pérdida de coordinación, cambios de humor o irritabilidad, cambios de actividades diarias y agitación o confusión sin un factor desencadenante (Mc Grath et al., 2005). Otros factores menos específicos también podrían estar relacionados son alteraciones del sueño, vómitos e hipotermia (Mc Grath et al., 2005). La incontinencia urinaria o, por el contrario, la retención, también podrían ser causados por un consumo excesivo de alcohol u otras sustancias (Mc Grath et al., 2005).

En referencia al consumo de fármacos de prescripción, la detección del problema se complica tanto por la preconcepción de lo que significa un mal uso o abuso de sustancias (Cook et al., 2007a) como porque los ancianos pueden presentar síntomas diferentes a los esperables en población más joven, que queden enmascarados, como ocurre con el alcohol (Cook et al., 2007b; Ruiz & Strain, 2007) y evitan o son reticentes, en ocasiones, a reconocer el problema y pedir ayuda debido al miedo a la posibilidad de estigmatización (Glintborg et al., 2008; Rockett et al., 2006; Simoni-Wastila & Yang, 2006). El diagnóstico supone un reto y al no lograrlo podemos producir secuelas importantes como afectación cognitiva (Center for Substance Abuse Treatment, 2006; Finlayson, 1995), o la exacerbación de la clínica ansiosa y depresiva coexistente (Voyer et al., 2009). La mayoría de los médicos de primaria tienen

dificultad para predecir qué pacientes tienen un riesgo incrementado y hallan múltiples barreras a la hora de identificar a los pacientes de riesgo como la falta de comunicación, la frecuente pluripatología, la inespecificidad de los síntomas (puesto que el mal uso de psicofármacos puede llegar a imitar síntomas de depresión, demencia o delirium en el anciano) (Koechl et al., 2012) y la ausencia de una clara definición de lo que se consideraría abuso (Payne et al., 2011). Por ello, se da soporte a la idea de reforzar y crear criterios de abuso para población mayor y realizar psicoeducación en primaria para ayudar a una mejor detección de esta patología (Payne et al., 2011). A pesar de estos datos, la información global es poco consistente y apenas generalizable; casi no existen estudios sobre el *screening*, las características de los consumidores y el posible tratamiento, puesto que la mayoría de la bibliografía existente se centra en estudiar la prevalencia. Realizar un *screening* en primaria es importante puesto que son, muchas veces, los primeros en detectar un estresor, un trastorno psiquiátrico o un problema de consumo. Existen métodos de *screening* para benzodiazepinas como el *Benzodiazepine dependence self-report questionnaire* y el *Severity of dependence scale* pero ninguno adaptado a mayores (Cuevas et al., 2000; Kan et al., 2001). En el caso de los opioides, sí tienen aplicación en mayores pero no son indicados para su uso en dispositivos de primaria (Kalapatapu & Sullivan, 2010). Por tanto, el desarrollo de instrumentos a medida para mayores en primaria sería idóneo puesto que la prescripción médica supone un determinante crítico. No obstante, hasta la fecha no existen métodos de *screening* validados para la detección de consumo en ancianos cargando la responsabilidad sobre el buen juicio y la capacidad de observación del clínico.

El primer paso para detectar un consumo en el anciano es considerar que puede existir. No obstante, sólo una pequeña proporción acuden en busca de tratamiento y suelen hacerlo en servicios asistenciales generales, por lo que un buen *screening* en atención primaria para detectar y evaluar el trastorno es crítico para lograr una mejor evolución de estos pacientes (Hunter & Lubman, 2010) dado que se pueden presentar complicaciones psicopatológicas, orgánicas y sociales; las cuales pueden simular, en ocasiones, ampliaciones de fenómenos propios de la etapa final de la vida como la soledad, el aislamiento, la pérdida de entusiasmo o el sentimiento de abandono, generando confusión (Hanratty et al., 2018). Por el contrario, se han descrito factores relacionados con el paciente que favorecen la búsqueda de ayuda y facilitan la

detección: el mayor nivel educacional, la mayor reserva cognitiva, la mayor severidad de la sintomatología o de la patología comórbida (Satre et al., 2004a).

A todas estas dificultades diagnósticas, habría que añadir la necesidad de realizar estudios de seguimiento destinados a evaluar cambios en los patrones de consumo de esta población mayor en el tiempo (Whelan, 2003), así como la evaluación y evolución de alteraciones y consecuencias propias del consumo, incluyendo exploraciones neuropsicológicas apropiadas para esta población mayor consumidora (Lezak et al., 2012) (ver tabla 2).

Tabla 2. Bateria neuropsicológica diagnóstica

	Dominio cognitivo		
	Atención y Funciones Ejecutivas	Memoria	Funciones visoespaciales y visuoconstructivas
Test	<ul style="list-style-type: none"> - N-Back - Controlled Oral Word Association Test (COWAT-FAS) - Symbol Digit Modalities Test (SMDT) - Stroop Color and Word Test (STROOP) - Conners Continuous Performance Test II (CPT-II) - Iowa Gambling Task (IGT) - Tower of London Test (TOL) - Ruff Figural Fluency Test (RFFT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rey Complex Figure Test (RCFT) - California Verbal Learning Test (CVLT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rey Complex Figure Test (RCFT)

2.5. Consecuencias

2.5.1. Consecuencias médicas

El consumo de sustancias en mayores presenta peculiaridades y acelera el deterioro físico y psicológico del anciano. Las consecuencias perjudiciales se incrementan debido a los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, así como a la comorbilidad y la frecuente polifarmacia (riesgo de hipotensión, caídas, problemas cardíacos o deterioro cognitivo, etc). En general, conlleva un empeoramiento de la calidad de vida y un incremento de la morbi-mortalidad (Coulton et al., 2008; GBD, 2018; Hser et al., 2001; Kuerbis et al., 2014; Rosen, 2004; Rosen et al., 2008; Substance Abuse and Mental Health Administration, 2007).

El consumo de gravedad a lo largo de la vida se correlaciona, a su vez, con peores resultados de salud y mayor mortalidad (Bridevaux et al., 2004; GBD, 2018; Kerfoot et al., 2011). Se incrementa el riesgo de aparición de problemas físicos y mentales en el anciano (Culberson, 2006a; Perreira & Sloan, 2002); se relaciona con caídas (Lima et al., 2009), aumento de riesgo de depresión y otros trastornos mentales (Merrick et al., 2008), mayor riesgo suicida (Morin et al., 2013) y neurotoxicidad (incluyendo deterioro cognitivo y demencia) (Bagga et al., 2014; Blow, 2014; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012; Kuźma et al., 2014; Ros-Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b; Sachdeva et al., 2016). El daño cognitivo secundario al consumo de alcohol a largo plazo presenta manifestaciones fluctuantes y dinámicas (Sachdeva et al., 2016) y diversos estudios indican que puede mejorar tras alcanzar la abstinencia (Bernardin et al., 2014; Hannan et al., 2000; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012; Kuźma et al., 2014; Ros-Cucurull et al., 2018a; Whelan, 2003; Xu et al., 2017; Zhou et al., 2003). Así mismo, se producen docenas de problemas de salud, observados también en población adulta joven consumidora (aumento de morbi-mortalidad por trastornos médicos como cirrosis con elevada probabilidad de fallecer en un año a partir del momento del diagnóstico, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer, patología digestiva y traumatismos (Gutjahr et al., 2001; Hannan et al., 2000; Hylek et al., 1998; Onder et al., 2002; Rehm et al., 2003; Whelan, 2003), o incluso, muerte (a medida que envejecen los

pacientes consumidores, se atribuye el exceso de mortalidad al trastorno por consumo) (Laatikainen et al., 2003; Kendler et al., 2016; Rehm et al., 2001) y declive funcional (Hannan et al., 2000; Whelan, 2003). Así mismo, se ha relacionado también con un alargamiento de las estancias medias hospitalarias de estos pacientes (Kerfoot et al., 2011). Finalmente, el riesgo de suicidio a lo largo de la vida en personas con dependencia al alcohol se ha estimado en el 7%, similar al riesgo asociado a la depresión. En un estudio reciente se obtuvieron resultados que indican que una historia de dependencia al alcohol o mal uso se observó en el 35% de los ancianos hombres y en el 18% de las ancianas mujeres que murieron por suicidio, considerando los autores el consumo como segundo factor de riesgo, por detrás únicamente de la depresión (Waern, 2003). No obstante, una revisión sistemática de la literatura demostró lo contrario, al evidenciar que no existe una asociación consistente entre los niveles de consumo de alcohol y los problemas de salud en ancianos mayores de 60 años (Reid et al., 2002) y existe evidencia de diferentes estudios previos que indican, incluso, un efecto protector cardiovascular de un consumo de alcohol leve-moderado (Huang et al., 2002; Mukamal et al., 2003; Ruitenberg et al., 2002; Truelsen et al., 2002). Incluso, algunos autores han descrito en el pasado que un consumo leve-moderado podría tener un efecto protector sobre el deterioro cognitivo (Bygeon et al., 2015; Handing et al., 2015; Xu et al., 2017). A pesar de ello, un estudio reciente llevado a cabo entre 1990 y 2016 en 195 países, ha concluido que únicamente la abstinencia global de alcohol contribuye a reducir la pérdida de salud relacionada con el consumo (GBD, 2018). Paralelamente, se ha descrito cómo las personas con consumo de riesgo suelen presentar hábitos y comportamientos menos saludables, como conducir intoxicados, ir en un vehículo con alguien que hubiese bebido, consumir más nicotina y utilizar menos el cinturón de seguridad (Moore et al., 2001). No obstante, los mayores que consumen alcohol presentan mayor severidad en problemática médica asociada en comparación con la población más joven en la que suelen predominar problemas de índole legal, social y familiar (Morse et al., 2015).

En caso de presentarse clínica abstinencial, ésta es más severa y prolongada que en pacientes jóvenes, con potencial de complicar cuadros orgánicos y psiquiátricos de base y pudiendo requerir del uso de terapias con benzodiazepinas (Egbert, 1993). Sin embargo, no hay evidencia que sugiera que los mayores sean más susceptibles a padecerlo ni que necesiten tratamientos más prolongados (Brower et al., 1994).

Debido a las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas así como a la frecuente pluripatología y consecuente polifarmacia que sufren los mayores, se debe prestar especial atención al riesgo potencial de interacción farmacológica y a su contribución al deterioro cognitivo (Lynsky et al., 2003; Whelan, 1995). El alcohol es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas dada su interferencia con la mayoría de los fármacos (Hylek et al., 1998; Onder et al., 2002): sedación o confusión, caídas o delirium (Blow & Bartels, 2005), riesgo que se ve incrementado en ancianos dado que son la población más medicada (Adams & Cox, 1995; Antonelli-Incalizi et al., 2005; Fink et al., 2002a; Mendoza-Meléndez et al., 2015; Sim et al., 2004).

Paralelamente, los cambios fisiológicos propios del envejecimiento (cambios en la absorción, disminución del metabolismo hepático, incremento de la grasa corporal, reducción de la masa magra y del agua corporal) (Kalant, 1998) incrementan la concentración sanguínea de alcohol y generan una hipersensibilidad cerebral al efecto del consumo (Jones & Neri, 1985). Esto conlleva una mayor propensión a sufrir efectos negativos con dosis de alcohol iguales o menores y a que los niveles de consumo recomendados en población general puedan ser dañinos en mayores así como producir mayor morbilidad o interacciones con fármacos de prescripción (Aira et al., 2005; Dufour & Fuller, 1995; Hajat et al., 2004; Kirchner et al., 2007; Lang et al., 2007; Moore et al., 2007; National Health and Medical Research Council, 2009; Rigler, 2000).

En la vejez, se combinan diagnósticos más dolorosos junto a factores sociales (soledad, aislamiento, pérdida), psicológicos (depresión, ansiedad) y limitaciones físicas, convirtiendo a los mayores en un grupo de riesgo y vulnerable a las consecuencias negativas de la toma de benzodiazepinas y opiáceos (Gossop & Moos, 2008; Hanratty et al., 2018; Koechl et al., 2012, Luijendijk et al., 2008, Petrovic et al., 2002). El mal uso de este tipo de fármacos de prescripción se relaciona con la existencia de riesgos evidentes derivados por lo que el uso prolongado se considera poco recomendable (Vermeeren, 2004). Así mismo, su abstinencia es más compleja de manejar. No obstante, no se tiene la precaución debida y se siguen utilizando de forma sostenida, a pesar de las recomendaciones y en lugar de optar por otras opciones como los hábitos dirigidos a mejorar la higiene del sueño (Bloom et al., 2009) el counselling o el

tratamiento específico con técnicas de manejo de la ansiedad y terapia cognitiva (Morin et al., 1999; Shorr & Robin, 1994), antes de instaurar tratamiento farmacológico. Además, se debe tener presente el mismo principio que para el consumo de alcohol, que dosis que pueden tener un efecto terapéutico en pacientes jóvenes, pueden producir efectos adversos significativos en mayores, por lo que deben ser prescritas con precaución, a bajas dosis, y durante breves periodos de tiempo (Bogunovic & Greenfield, 2004).

Existe mayor riesgo de presentar alteraciones de la memoria y de la psicomotricidad relacionadas, mayor riesgo de caídas, fracturas y accidentes de tráfico, así como un riesgo incrementado de fallo respiratorio o delirium con el uso prolongado de estas sustancias (Airagnes et al., 2016; Campanelli, 2012; Carrière et al., 2015; Crome et al., 2015; Lader, 2011; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Maree et al., 2016; Mura et al., 2013) y se ha asociado su utilización con cerca del 25% de las hospitalizaciones (Jena et al., 2014). Así mismo, la terapia analgésica utilizada en muchos pacientes (Boudreau et al., 2009; Neutel et al., 2013), se ha incrementado en los últimos tiempos (Kuehn, 2007), principalmente en centros de paliativos (Temel et al., 2010) con el consecuente aumento del potencial de abuso (Bohnert et al., 2011; Childers & Arnold, 2012; Okie, 2010; Paulozzi & Ryan, 2006). Es posible además que, aunque los pacientes no consuman, sí lo hagan los cuidadores debido al estrés al que se ven sometidos y al acceso a las sustancias (Wunsch et al., 2009). La mayoría de los centros paliativos no disponen de requerimientos en referencia al consumo de sustancias, ni políticas de screening; sin embargo, la mayoría coinciden en que se trata de un problema existente (Blackhall et al., 2013).

Se ha descrito, del mismo modo que ocurre con el consumo de alcohol a largo plazo, un detrimento en la función cognitiva de los pacientes con mal uso de fármacos benzodiazepínicos llegando, incluso, a desarrollar demencia (Bierman et al., 2007; Billioti de Cage et al., 2014; Gallacher et al., 2012; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Monds et al., 2017; Mura et al., 2013; Ros-Cucurull et al., 2018b; Tannenbaum et al., 2012; Zhong et al., 2015). Las áreas principalmente afectadas descritas son memoria, atención y funciones ejecutivas, según los estudios (Federico et al., 2017; Mura et al., 2013; Ros-Cucurull et al., 2018b; Tveito et al., 2014).

Finalmente, se postula que un cese del consumo y un mantenimiento de la abstinencia a dichas sustancias podría relacionarse con una mejoría cognitiva (Ros-Cucurull et al., 2018b; Tveito et al., 2014; Zhong et al., 2015).

El riesgo de interacción también aumenta con el paso de los años tanto debido al mayor número de agentes farmacológicos utilizados como a los cambios en el metabolismo de las personas cuando envejecen, siendo las mujeres más vulnerables puesto que experimentan una mayor disminución de la masa corporal (Mulsant & Pollock, 2014; Ries et al., 2014). A esto se añade el hecho de que los fármacos no se contemplan en población anciana en los ensayos clínicos ni durante la aprobación de los fármacos aprobados por las Agencias reguladoras por lo que se desconoce la seguridad, la tolerabilidad y las posibles reacciones adversas, en muchas ocasiones (Phillipson, 1976). Así mismo, durante la anamnesis, se debe indagar sobre el uso de drogas y fármacos de prescripción, puesto que el uso simultáneo incrementa los problemas asociados y complica el abordaje terapéutico y el proceso de desintoxicación (Han et al., 2009).

Por el contrario, se ha descrito un riesgo de infratratamiento, en especial del dolor crónico, en el anciano (Higashi et al., 2004; Sloane et al., 2004). A este infratratamiento contribuye el miedo a la aparición de secundarismos, la ausencia de guías o protocolos específicos y el intento de ahorro (Zarowitz, 2006). Algunos datos sugieren que la tolerancia puede no ser un problema clínico significativo en los pacientes ancianos (Trescot et al., 2006) y estudios demuestran un mínimo riesgo de adicción en pacientes sin historia de consumo previa tratados con terapia opiode a largo plazo (Podichetty et al., 2003). Los de liberación sostenida tienen un inicio de acción más lento y presentan un potencial menor de abuso que los de acción más corta; no obstante, el abuso potencial es generalmente dosis dependiente (Kahan et al., 2006). La vía de administración puede afectar también a la probabilidad de abuso; no obstante, el objetivo de cualquier terapia debe ser la liberación de la dosis mínima efectiva. El ajuste de las medicaciones en el paciente anciano requiere de un balance adecuado del riesgo-beneficio y un amplio conocimiento de la condición crónica del paciente; en resumen, un abordaje integral de cara a la toma de decisión de modificar o retirar un fármaco para evitar alteraciones del resto de medicaciones o una desestabilización de patologías de base (Zarowitz, 2006). El tratamiento requiere una combinación de elementos

farmacológicos y no farmacológicos que, con la dosis apropiada, vigilancia y escalado resulta seguro y efectivo (Schneider, 2005). La corrección del infra y sobre tratamiento podría contribuir a una mejoría de la calidad de vida de los pacientes ancianos.

En referencia al consumo de sustancias ilegales en el adulto mayor, tanto el uso continuado como la historia de consumo producen consecuencias físicas y mentales negativas para estos pacientes (Oslin, 2004), además de económicas (Blow, 1998; Finfgeld-Connett, 2004). Si hablamos de consecuencias específicas de cada una de las sustancias en el paciente anciano, el consumo de cocaína no sólo implica un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares como formación y rotura de aneurismas o infartos miocárdicos en comparación con población no consumidora, sino que adicionalmente, los ancianos están más predispuestos a padecer consecuencias graves como accidentes cerebrovasculares, delirium o golpes de calor; aunque no existe literatura específica en mayores, el riesgo sería probablemente más elevado que en consumidores jóvenes. En cuanto al consumo de opiáceos, los de prescripción parecen haber sustituido a la heroína, también en población anciana (Fischer et al., 2009). Un estudio (Darke et al., 2009) denota que los consumidores de heroína no suelen suavizar el consumo a medida que envejecen y presentan, por tanto, efectos negativos similares a los más jóvenes aunque de mayor gravedad por el efecto acumulativo. Son pacientes que han llegado a edades avanzadas gracias a los cuidados médicos avanzados pero que, no obstante, presentan problemas de salud física, psicológica y problemas de índole psicosocial con mayor probabilidad que otras personas y un mayor índice de mortalidad (Hser et al., 2001). También se ha reportado una peor calidad de vida en estos pacientes adictos a opiáceos (Millson et al., 2004; Ryan & White, 1996). Los problemas se suelen ver agravados por los factores relacionados con la edad (soledad, declive físico y psíquico, etc) lo que requerirá de un abordaje específico (Firoz & Carlson, 2004; Hanratty et al., 2018). Los efectos negativos del cannabis, al igual que ocurre con el alcohol, suelen ser peores en adultos mayores (afectación respiratoria, pánico, ansiedad, afectación cognitiva, etc) (Williamson & Evans, 2000). La afectación cognitiva secundaria al consumo de cannabis no queda claro si ocurre con su consumo a largo plazo y si el déficit es permanente, incluso tras periodos prolongados de abstinencia (Budney et al., 2011). Considerando que los ancianos son más susceptibles a los efectos cognitivos y la presentación de delirium con ciertos psicofármacos, no sería aventurado pensar que también podrían presentar afectación similar con el consumo de cannabis.

Finalmente, se trata de una droga con efectos perjudiciales a nivel respiratorio y cardíaco (inclusive más que el tabaco) y los ancianos serían más vulnerables a dichos efectos negativos (Budney et al., 2011). Además, existe una fuerte asociación entre el uso de sustancias ilícitas y el consumo patológico de alcohol, complicándose todavía más el pronóstico (Whelan, 2003).

Finalmente, dado que las consecuencias del consumo de tabaco a edades tardías son graves, debido al deterioro de la salud general y a que implican una mayor mortalidad y una mayor utilización de los recursos, se considera un importante problema de salud pública (Blazer & Wu, 2012; Tice et al., 2006). Se ha descrito que los fumadores mayores de 50 años presentan mayores tasas de patología psiquiátrica comórbida que los no fumadores de la misma edad, principalmente, trastornos afectivos, distimia, trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad y consumo de alcohol (Sachs-Ericsson et al., 2011). Por el elevado riesgo de enfermedades asociadas al consumo de nicotina debería ser promovido el cese de hábito tabáquico (Mc Grath et al., 2005).

Del mismo modo que existen diferencias de sexo en la etiopatogenia del consumo de sustancias en población mayor, las consecuencias negativas del mismo también varían entre hombres y mujeres, siendo para éstas peores y de mayor gravedad tanto a nivel médico como psiquiátrico, social y funcional, incluyendo una peor calidad de vida (Greenfield et al., 2010; Hernández-Ávila et al., 2004; Mc Hugh et al., 2017)

2.5.2. Consecuencias sociales

Existe evidencia de que los ancianos con problemas de consumo tienden a presentar más frecuentemente problemas de índole social (Crome et al., 2015; Kuerbis & Sacco, 2012) como escaso apoyo (Schonfeld & Dupree, 1991), menos recursos (Brennan & Moos, 1990), menor capacidad de integración (Hanson, 1994), menor satisfacción con las relaciones (Meyers et al., 1982) y aislamiento (Graham et al., 1995); y a la inversa, la presencia de un pobre funcionamiento psicosocial (cogniciones negativas, menor sentido de la coherencia, estar poco satisfecho con las relaciones familiares y una percepción elevada de estrés) se ha relacionado con el consumo. La relación entre el funcionamiento negativo o el bienestar psicosocial y el consumo de alcohol tienden a

estar asociados con un mayor volumen de bebida pero, no así con la frecuencia de ocasiones de consumo (Goodwin et al., 1987; Graham et al., 1996). Es posible que el consumo de alcohol se asocie, erróneamente, con una mayor sociabilidad y mayor bienestar en los pacientes bebedores, pero también con mayor aislamiento social y problemas asociados; en definitiva, con un efecto neto general de no existencia de relación destacable.

2.6. Tratamiento

Se suele tender a extrapolar las opciones de tratamiento de la población general dada la ausencia de bibliografía suficiente sobre el manejo clínico del anciano consumidor. Las opciones de tratamiento normalmente son limitadas, y hay pocos servicios sanitarios que ofrezcan intervenciones personalizadas e integrales para el abordaje del problema del consumo en los ancianos (Kuerbis & Sacco, 2013).

Una vez establecido un diagnóstico, un adecuado tratamiento para el trastorno por consumo de alcohol consistiría en una primera fase de desintoxicación (mediante hospitalización o no, según el nivel de gravedad del consumo, la presencia de complicaciones médicas y neurológicas y el riesgo de aparición de sintomatología abstinencial grave) (Caputo et al., 2012) seguida de una segunda fase de deshabitación; las benzodiazepinas son el estándar de tratamiento para el proceso de desintoxicación (Dufour & Fuller, 1995). La naltrexona, es bien tolerada y previene las recaídas en la fase de deshabitación (Oslin et al., 1997). El uso de disulfiram se desaconseja, a menudo, debido a su elevada probabilidad de producir trastornos vasculares en el grupo de ancianos (Barrick & Connors, 2002). No obstante y, aunque la farmacología resulta esencial, ninguna sustancia se ha ensayado en ancianos puesto que tradicionalmente, los pacientes mayores de 65 años suelen ser excluidos de todos los ensayos clínicos lo que produce un enorme vacío en el conocimiento de la neurobiología de la adicción en éstos. Se debe tener la precaución de iniciar con dosis bajas e incrementar lentamente, identificando claramente los objetivos terapéuticos, realizando una supervisión estricta de los posibles efectos adversos y, siempre que se pueda, realizar los cambios uno a uno.

En lo referente al tratamiento psicoterapéutico, en pacientes ancianos la orientación cognitivo-conductual es tan eficaz como en jóvenes (D'Agostino et al., 2006; Rice et al., 1993), siendo las terapias grupales (Oslin et al., 1997; Satre et al., 2007) y familiares especialmente útiles porque ayudan a superar los sentimientos de soledad así como también las terapias de autoayuda, puesto que proveen soporte social (Barrick & Connors, 2002). Es un hecho que muchas de las terapias que son de utilidad para los adultos con problemas de alcohol tienen valor también en los ancianos (Whelan, 2003). Las intervenciones breves también resultan efectivas y útiles para aquéllos con problemas menos severos de consumo (Kaner et al., 2009; Nielsen et al., 2008) y son un buen mecanismo de motivación para que los pacientes más graves busquen tratamiento especializado y logren una reducción temprana del consumo (Aira et al., 2005; Barry, 2001; Kaner et al., 2009; Lin et al., 2010; Rochat et al., 2004); éstas han demostrado ser efectivas en lograr una reducción sustancial de los niveles de consumo o en lograr la abstinencia (Blow, 2003; Blow et al., 2007; Culbertson, 2006a; Fleming et al., 1999). Se utilizan varias aproximaciones para los problemas con la bebida: desde estrategias de counseling y feedback hasta técnicas más estructuradas. Un modo efectivo de llevarlas a cabo es siguiendo el abordaje FRAMES (Shand et al., 2003).

Poco se ha estudiado en relación a las intervenciones psicosociales pero algunos estudios naturalísticos sugieren que pueden tener resultados al menos tan favorables como en jóvenes (Lemke & Moos, 2003a; Lemke & Moos, 2003b; Oslin, 2004; Satre et al., 2003). Un ejemplo es el modelo BRENDA, desarrollado con el fin de potenciar la adherencia al tratamiento y basado en la utilización de técnicas motivacionales para cambiar el comportamiento de la adicción y al que se ha asociado una mejoría en la adherencia y una disminución del riesgo de recaída (Pettinati et al., 2000; Volpicelli et al., 2001).

El tratamiento del paciente mayor puede mejorar utilizando técnicas de soporte en lugar de confrontar al paciente (Beresford et al., 1990), terapia cognitivo-conductual (para aquéllos conservados), abordando el afecto negativo, dando soporte social y todo ello, regulado por un equipo entrenado (Schonfeld et al., 2000). Respecto al objetivo de tratamiento, no existe unanimidad sobre si debería ser la abstinencia total o la reducción del consumo, debiendo ser más flexibles en estos pacientes. Además, el éxito de tratamiento no sólo debe considerarse en lograr una reducción del consumo o la

abstinencia sino que se deben considerar otras variables como la mejora del estado orgánico y psicológico del paciente, su calidad de vida y su funcionamiento general. El proceso de dejar de beber conlleva el cumplimiento de una serie de etapas. La primera meta de la intervención es vincular al paciente al servicio y trabajar su motivación para el cambio, mediante la modificación de pautas cognitivas y conductuales como consecuencia de un aumento en los procesos de concienciación y auto-reevaluación.

Los ancianos demuestran tener una mejoría en salud psicológica, en el perfil cognitivo y en la calidad de vida y funcionamiento comparable a los más jóvenes al lograr la abstinencia (Lemke & Moos, 2003b; Oslin, 2004; Oslin et al., 1997), lo que supone un argumento de peso para iniciar un tratamiento. Se considera que las recaídas son un desenlace frecuente en el trastorno por consumo de alcohol, en personas mayores esto no parece ser la excepción (Barrick & Connors, 2002). No obstante, estudios más recientes han detectado en los mayores tasas menores de recaída en el consumo, alcanzando hasta 4 años de abstinencia completa, tras el tratamiento (Satre et al., 2004b; Satre et al., 2007). En general, la mayoría de autores apuntan a que los ancianos demuestran una mayor adherencia y mejores resultados en el tratamiento del alcoholismo pudiendo tener mayor motivación y habilidad para el cambio que los más jóvenes, sugiriendo que la única barrera para una evolución exitosa es, por tanto, la detección y la derivación inicial a tratamiento (Dufour & Fuller, 1995; Fleming et al., 1999; Lemke & Moos, 2003 a; Lemke & Moos, 2003b; Oslin et al., 2002; Satre et al., 2003; Satre et al., 2004b; Sattar et al., 2003). Se ha detectado que la presencia de conflictos intrapersonales como depresión, soledad, pérdida y aislamiento social pueden favorecer una recaída con mayor frecuencia en ancianos que en jóvenes y tender a una peor evolución (Hanratty et al., 2018; Whelan, 2003).

En lo referente al consumo de fármacos de prescripción, los pacientes suelen mostrar una cierta conciencia de trastorno y de la necesidad de reducir su uso (Landreat et al., 2010; Voyer et al., 2010). En diversos estudios recientes, se ha detectado el efecto positivo de utilizar métodos electrónicos de control y monitorización de la prescripción así como el realizar formación a los proveedores de dichos fármacos, para disminuir el abuso de fármacos de prescripción en aquellos pacientes de elevado riesgo (Gould et al., 2014; Gugelmann et al., 2013; Lembke et al., 2018) pero, también se han descrito contras en torno a este sistema: la privacidad del paciente, el riesgo de estigmatización y

el limitar al profesional en la prescripción necesaria por miedo a ser considerada como inapropiada y comprometiendo el cuidado del paciente (Islam & McRae, 2014). Otras estrategias que han demostrado utilidad son: el envío de cartas advirtiendo de la necesidad de reducir gradualmente el uso de benzodiazepinas, involucrar a los pacientes en el proceso de abstinencia, asesorar sobre el craving, realizar intervenciones breves, proveer de libros de autoayuda, (Gorgels et al., 2006; Gould et al., 2014; Mol et al., 2006; Salonoja et al., 2010; Van de Steeg- Van Gompel et al., 2009). También se han ensayado métodos durante la hospitalización, como el incorporar un farmacéutico al equipo con el fin de reducir futuras visitas a urgencias o ingresos en mayores de 80 años al reducir la prescripción inadecuada (Alassaad et al., 2014). Estudios destacan que la utilización de intervenciones específicas diseñadas a medida para los mayores, funciona no únicamente con el consumo de alcohol sino también con el de fármacos (Kuerbis & Sacco, 2013). El proyecto BRITE, (*Florida Brief Intervention and Treatment for Elders*) (Schonfeld et al., 2010) demostró mejoras en el uso de sustancias en mayores mediante el uso de una serie de intervenciones breves centradas en el consumo y la depresión. Estudios adicionales han demostrado los beneficios de abordar el trastorno desde los dispositivos de primaria. *The primary Care Research in Substance Abuse and Mental Health for Elderly (PRISM-E)* comparó los resultados de tratar a los pacientes de forma integrada con primaria vs referirlos a dispositivos especializados y, aunque no hallaron diferencias en los resultados clínicos, el acceso, el nivel de participación y adherencia no fue significativamente mejor en el modelo integrado (Areán et al., 2008; Eden et al., 2012; Pating et al., 2012). Una estrategia de intervención breve, similar a la *Brief Alcohol Intervention* desarrollada por (Barry, 2001), puede resultar de utilidad en la prevención y el manejo del abuso de benzodiazepinas en los ancianos. Una reducción gradual de la dosis, evaluar los síntomas de retirada, la seguridad de que los síntomas desaparecerán en 4-5 semanas, y soporte en el comportamiento incluyendo técnicas de higiene del sueño, son ingredientes esenciales (Llorente et al., 2000). A nivel psicofarmacológico, la recomendación suele ser la de reducir progresivamente la dosis hasta su retirada y bajo una estrecha supervisión médica (Hofmann, 2013) pero, deberemos evitar el no tratar adecuadamente síntomas como la ansiedad, el dolor o el insomnio por miedo al abuso de los fármacos (Culberson & Zisca, 2008). No obstante, se debe considerar que los ancianos no sólo son más sensibles a los efectos psicotrópicos de las sustancias de abuso sino también a los de los fármacos como la sedación o los efectos anticolinérgicos (Wilkins et al., 2009). Un anciano con deterioro

cognitivo es más susceptible a sufrir un delirium y a presentar secuelas del mismo. Por ello, se debe ser cuidadoso con el inicio del tratamiento psicofarmacológico y utilizar otras maniobras cuando sea posible (intervención breve, terapia cognitivo-conductual, etc (Briggs et al., 2011).

Los datos demuestran que la población vive más actualmente y que tienden a mantener sus patrones de consumo a lo largo de los años (Anderson & Levy, 2003; Frank, 2000; Rosen, 2004) por lo que el tipo de droga consumida predominante puede sufrir modificaciones en un futuro y, en consecuencia, el abordaje de tratamiento también deberá hacerlo (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004). En mayores consumidores de sustancias ilegales, opiáceos en concreto, a pesar de que no hay evidencias que señalen que el metabolismo de la metadona cambie con la edad, es importante tener en consideración el uso de otros fármacos al ajustar la dosis de metadona (Weschules et al., 2008) así como procesos propios de la edad como la menopausia (Sherman, 2006) que podrían interferir. El personal sanitario debería modificar la creencia de que los adultos mayores no consumen drogas ilegales, que hay que dejarles que hagan su voluntad debido a la edad, o que no son buenos candidatos para iniciar un tratamiento (Blow, 1998; Crome & Crome, 2005). Son pacientes que requieren de una atención especializada que deberá llevarse a cabo en los propios centros de drogodependencias o ser capaces de derivar adecuada y rápidamente (Rosen et al., 2008). El tratamiento global orientado a la mejora de las condiciones físicas, mentales y psicosociales tiene resultados positivos y mejora las cifras de abstinencia (Druss & Von Esenwein, 2006; Masson et al., 2002; Mc Lellan et al., 2000).

Existen evidencias de que los adultos mayores fumadores se interesan por cesar su utilización. En un estudio (Dahm et al., 2009), en el que se invitaba a los participantes a abandonar el hábito, los mayores tenían más tendencia a participar que los jóvenes; concretamente, la propuesta tenía un 4% más de éxito por cada año de incremento de la edad. Aunque los estudios demuestran que los mayores pueden dejar el tabaco, las tasas de abandono del consumo suelen ser bajas. Una teoría es que se ha invertido en campañas de concienciación orientadas a los jóvenes, dejando fuera de dicha exposición a los mayores. No obstante, sí que existen estudios con datos que sugieren éxito en el tratamiento (Mc Grath et al., 2005). Una revisión reciente indica que los abordajes terapéuticos en esta población tienen efecto a corto plazo y sólo algunos reportan

resultados significativos a largo plazo (12 meses en adelante) (Zbikowski et al., 2012). Desafortunadamente, se desconoce el modelo que pueden preferir los mayores para alcanzar el cese en el consumo. Dada la naturaleza adictiva del tabaco, los fumadores necesitan un tratamiento multifactorial para ayudarles al cese del consumo. Los profesionales sanitarios pueden jugar un rol principal. Los servicios para dejar de fumar resultan efectivos, y cómo los profesionales sanitarios pueden dar apoyo a los mayores para abandonar el hábito (Abdullah & Simon, 2006). A nivel farmacológico, se ha estudiado el uso de bupropion y de terapias de remplazo de nicotina en esta población, los dos tratamientos han sido efectivos, aunque se recomienda el uso de tratamiento con nicotina por ser mejor tolerados y menor riesgo de efectos adversos (Mc Grath et al., 2005, Satre et al., 2003).

Otro punto por decidir es el tipo de *setting* ideal para el tratamiento de los pacientes de edad avanzada. La asistencia requiere prestar una mayor atención a los problemas de salud comórbidos, prestando servicios médicos básicos y remitiendo a los pacientes con problemas más graves a servicios especializados. Es preferible realizar la desintoxicación mediante la hospitalización en un centro médico para evitar posibles interacciones entre los medicamentos y otras sustancias y para un mejor control de las enfermedades comórbidas. Además, los cambios metabólicos que ocurren con la edad determinan la necesidad de una posología diferente. Están apareciendo numerosos grupos de alcoholismo en mayores pero no existen de forma específica para otras sustancias. Los ancianos se beneficiarían de tratamientos que se ajusten a sus necesidades particulares (Briggs et al., 2011; Wu & Blazer, 2011). Investigaciones han hallado diferencias en los resultados de tratamiento entre aquéllos atendidos mediante intervenciones breves en atención primaria y aquéllos tratados en centros especializados (Oslin et al., 2006), lo que no debería detener a los médicos de primaria a la hora de consultar con un especialista en adicciones. Los pacientes en PMM que envejecen pueden llegar a sentirse estigmatizados (Anderson & Levy, 2003; Conner & Rosen, 2008), por lo que se requiere de un abordaje especial mediante la cooperación entre diferentes instituciones y equipos (Dürsteler-MacFarland et al., 2011).

Es conocido que los consumidores, en población general, de cantidades mayores y que presentan más problemas relacionados son los que llegan a solicitar más ayuda y se muestran más motivados para el cambio (Bradley et al., 2002; Freyer et al., 2005;

Williams et al., 2006). No obstante, un estudio en ancianos apunta a que son aquellos con menor consumo y menos problemática los más exitosos (Schutte et al., 2001). Esta disparidad sugiere que los factores que afectan al cambio son poco conocidos aún y pueden variar según el grupo de edad (Huebner & Tonigan, 2007). Los pacientes mayores pueden no buscar ayuda para el tratamiento del consumo de sustancias de forma directa sino que, más habitualmente, lo hacen por complicaciones asociadas (Dole & Gupchp, 1999), de ahí la importancia de su detección temprana (Hoffman, 2010). La utilización de programas específicos para población mayor basados en el manejo individualizado de los casos tiene mayor impacto; se basan en la teoría de que los ancianos tienen necesidades de desarrollo, físicas y emocionales diferentes a los jóvenes, y que podrían tener incapacidades específicas relativas a la edad que limitarían su participación en programas tradicionales (Blow et al., 2000; Lemke & Moos, 2003a). Son capaces de vincularse e involucrarse, al menos igual de bien, o incluso mejor que los más jóvenes y factores similares predicen un resultado óptimo (entre ellos, una vinculación más prolongada a los programas de tratamiento, más counseling, disponer de relaciones con otros miembros que les otorguen soporte, participación en grupos) (Lemke & Moos, 2003b; Oslin et al., 2002; Ros-Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b; Satre et al., 2004b; Sattar et al., 2003). Algunos autores niegan que existan diferencias o variaciones entre hombres y mujeres (Mc Hugh et al., 2017) pero otros, en cambio, sugieren que el pronóstico es incluso mejor en el sexo femenino (Satre et al., 2004c). En definitiva, se trata de pacientes con un nivel de complejidad mayor que la población consumidora general pero, a su vez, en con resultados terapéuticos y un pronóstico similar o incluso mejor que en los más jóvenes.

2.7. Patología Dual

El consumo de sustancias suele concurrir con otros trastornos psiquiátricos, como ocurre en población general, con cifras entre el 7 y el 71% las cuales se incrementan si hablamos de población hospitalizada (Atkinson et al., 1992; Bartels et al., 2008; Blow et al., 1992; Brennan et al., 2005; Caputo et al., 2012; Holroyd et al., 1997; Prigerson et al., 2001; Searby et al., 2015; Speer & Bates, 1992). Se ha descrito que la historia de abuso de sustancias a lo largo de la vida incrementa el riesgo de presentar un trastorno mental en la edad anciana y a la inversa, la presencia de trastorno mental se relaciona

con un riesgo más elevado de presentar un trastorno por consumo (Bartels et al., 2006). Esta dualidad se ha relacionado con peor pronóstico al asociar mayor propensión a la recaída en el consumo, peor adherencia al tratamiento, afectación psicosocial, incremento del riesgo suicida, tendencia a la cronicidad, etc (Bartels et al., 2008; Pringerson et al., 2001; Searby et al., 2015; Voyer et al., 2009).

El consumo afecta a los mayores con patología psiquiátrica de varias maneras: el uso prolongado de fármacos psicotrópicos, benzodiacepinas principalmente, se ha asociado con aparición de depresión, ansiedad (Bartels et al., 2008; Hogan et al., 2003; Voyer et al., 2009) y afectación cognitiva (Paterniti et al., 2002). En contraposición, los estimulantes podrían mejorar ciertos déficits cognitivos propios del envejecimiento, según algunos autores (Grottick & Higgins, 2002). Existen pocos estudios y la mayoría se centran en el consumo de alcohol, considerada la sustancia más consumida durante años en población anciana (Prigerson et al., 2001). Así mismo, la interpretación de los datos no puede ser homogénea puesto que se considera como población anciana a personas con distintas edades, desde los 55 años (Brennan et al., 2002; Prigerson et al., 2001) hasta más de 65 (Philpot et al., 2003), tras alcanzar la edad de la jubilación. Del mismo modo que la prevalencia de consumo en ancianos es menor que en población más joven (Regier et al., 1988), el porcentaje de pacientes con patología dual decrece inversamente a la edad, 10% en pacientes de más de 55, 6.9% en mayores de 65, y 4.4% en 75 años y superior (Prigerson et al., 2001). Existen posibles explicaciones para esta relativamente baja prevalencia de diagnóstico dual en ancianos: (1) mortalidad selectiva; los pacientes con trastornos comórbidos de abuso de sustancias y trastornos psiquiátricos pueden resultar un grupo muy vulnerable, y no sobrevivir hasta edades avanzadas, (2) los propios diagnósticos de abuso de sustancias disminuyen con la edad, (3) infradiagnóstico de trastornos de abuso de sustancias o alcohol en ancianos (Curtis et al., 1989), los clínicos pueden confundir los signos del abuso de alcohol y otras sustancias.

El alcohol continúa siendo la sustancia más utilizada, representando su consumo el 81% de los pacientes mayores duales (Pringerson et al., 2001), seguido de sustancias legales como ansiolíticos e hipnosedantes (Blixen et al., 1997), en comparación con la población más joven que presenta mayor prevalencia de abuso de drogas ilegales (Lechman et al., 1993; Mc Kenna & Ross, 1992). Los diagnósticos más frecuentemente

hallados son la esquizofrenia (17%), la depresión mayor (15%) y los trastornos mentales orgánicos (12%) (Blow et al., 1992; Prigerson et al., 2001) y, en otros estudios, predomina la depresión como diagnóstico principal (Blixen et al., 1997; Brennan et al., 2005; Caputo et al., 2012; Hser et al., 2001; Johnson, 2000; Rodríguez et al., 2010; Sarfraz, 2003). La comorbilidad de la depresión con el consumo de alcohol ha demostrado originar un curso más bizarro de la patología depresiva, con mayor severidad, mayor disfunción social, un mayor riesgo suicida y una tendencia a la cronicidad (Waern, 2002; Waern, 2003), por lo que es importante evaluar su existencia en población anciana, ya de por sí vulnerable a padecerla. Así mismo, se ha detectado que la presencia conjunta de trastorno por consumo de alcohol, trastorno depresivo y trastorno de ansiedad tiene una relación causal hasta con el 70% de los suicidios reportados así como con episodios de violencia doméstica, dificultad en el funcionamiento social y mayor discapacidad (Caputo et al., 2012; Gum et al., 2009; Salmon & Forester, 2012; Whelan, 2003). Los ancianos en los que concurre un trastorno depresivo y un consumo de alcohol suelen ser varones y más jóvenes, de raza no-blanca y suelen reportar con mayor frecuencia problemas médicos asociados, menores posibilidades de llegar a ser admitidos en un centro geriátrico especializado y generan un promedio más elevado de costes relacionados con el tratamiento (Pringerson et al., 2001; Sacco et al., 2015). Así mismo, presentan más riesgo de hospitalización, que además suele ser más prolongada así como un mayor número de visitas ambulatorias (Prigerson et al., 2001). Los Trastornos del sueño son otra comorbilidad frecuente con el alcohol. El consumo causa cambios en los patrones de sueño como una disminución de la latencia, una reducción de la fase IV y precipita o agrava la apnea (Wagman, 1977). La prevalencia del trastorno de la personalidad suele ser menor, lo que podría deberse a la dificultad para valorar la personalidad a lo largo de la vida (Fogel & Westlake, 1990) o a que la personalidad desadaptativa podría evolucionar hacia un cuadro afectivo tras años de consumo (Sadavoy & Fogel, 1992).

El consumo de fármacos de prescripción, concretamente de benzodiazepinas, también se ha relacionado con trastornos psiquiátricos como el deterioro cognitivo, las crisis de pánico o la ideación suicida y la depresión mayor, en mayores de 65 años (Voyer et al., 2009).

Del mismo modo, en usuarios de metadona mayores de 50 años, se han detectado cifras elevadas (57%) de trastornos mentales (Rosen et al., 2008). Entre mayores de 65 años que acuden a servicios de urgencias y en los que más de un 27% muestran resultados positivos para diversas sustancias, la mayoría (93%) también, están afectados de otro trastorno mental (Woo & Chen, 2010).

Finalmente, esta comorbilidad entre la depresión y otros trastornos y el consumo en tercera edad incrementa el riesgo de padecer enfermedades orgánicas crónico-degenerativas como la diabetes mellitus, el glaucoma o las neoplasias, enfermedades infecciosas, problemática de sueño y de memoria y demencia (Aguilar-Navarro & Ávila-Funes, 2007; Blow & Barry, 2003; Blow et al., 2007; Caputo et al., 2012; Mendoza-Meléndez et al., 2015).

Es probable que estas patologías se infradiagnostiquen en pacientes duales mayores y que éstos no lleguen a recibir el tratamiento adecuado. Se ha apuntado a que en los ancianos el consumo de alcohol es menos visible y además es menos habitual que los pacientes busquen tratamiento (Barrick & Connors, 2002). El clínico puede además no explorar correctamente o incluso no interrogar al anciano sobre ello. Por ello y por otros motivos, los pacientes con patología dual tienen un peor pronóstico y un curso más tórpido de su enfermedad (Casas et al., 2002). Se ha estudiado la validez de los test de *screening* de consumo de alcohol en personas ancianas duales, resultando el AUDIT-5 la mejor opción, con una sensibilidad del 75%, especificidad del 97%, para la identificación de problemas de consumo de alcohol en esta población, considerándose un instrumento útil para los centros de salud mental (Philpot et al., 2003). Se ha diseñado la PRISM-E, resaltando la importancia de realizar *screening* en primaria, detectar el consumo de riesgo y vehiculizar a los adultos mayores a tratamiento (Levkoff et al., 2004).

Existen pocos datos en relación con el tratamiento del anciano consumidor. Se conoce que algunas estrategias utilizadas en población joven son también de utilidad como la participación familiar (Pope et al., 2010). No obstante, los datos apoyan que los mayores afectados de patología dual cumplen mucho mejor el tratamiento y tienen mayor adhesión al seguimiento que los más jóvenes (Oslin et al., 2002). El tratamiento cognitivo-conductual es tan eficaz como en población general, las terapias de grupo

pueden ser especialmente útiles porque ayudan a superar los sentimientos de soledad y la falta de apoyo social y las terapias de auto-apoyo porque proveen de soporte social (Barrick & Connors, 2002), sin embargo, no hay estudios específicos. Las terapias psicosociales que minimizan el uso de fármacos y sus interacciones (Williams et al., 2000) deberían tener cierta prioridad al momento de tratar esta población dual (Gum et al., 2006). La terapia de resolución de problemas (TRP) se basa en articular estrategias para abordar estos problemas desde un punto de vista realista (Alexopoulos et al., 2003; Rosen et al., 2011), siendo una de sus principales ventajas el menor requerimiento cognitivo (Bell & D'Zurilla, 2009; Mackin & Aréan, 2007). A nivel psicofarmacológico, antes de comenzar un tratamiento se debe conocer el estado basal del paciente, especialmente la función hepática y renal, iniciar y ajustar con precaución y monitorizar teniendo en cuenta las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas presentes en los ancianos así como las interacciones secundarias a la polifarmacia y el riesgo de secundarismos. A pesar del precario estado de salud de los pacientes mayores con desórdenes psiquiátricos y/o consumo de sustancias, los sistemas de salud mental se tienden a infrautilizar y el acceso a ellos es complicado (Bartels et al., 1997; Druss et al., 1999). Menos del 3% de los mayores refieren haber visitado a un profesional de la salud mental (Olfson & Pincus, 1996) y tienden a buscar tratamiento en atención primaria, un sistema ya de base sobrecargado (Kaplan et al., 1999). Existen posibles opciones de mejora y se ha descrito que los mayores suelen preferir un sistema de tratamiento colaborativo e integral entre salud mental y primaria a la hora de tratar sus trastornos, en lugar de una derivación a centros especializados, detectándose un mayor grado de implicación y mayor adherencia a las visitas (Bartels et al., 2004). Además, los problemas cognitivos propios de la edad y asociados al uso de sustancias hacen que esta población requiera tratamientos específicos a sus necesidades (Satre et al., 2006). A pesar de ello, se ha descrito que los individuos que presentan diagnóstico dual en la edad tardía tienen mayor probabilidad de consumir mayor cantidad de recursos, en general, principalmente aquellos más jóvenes o afectados de un trastorno más severo (Brennan et al., 2002, Kuerbis & Sacco, 2013). No obstante, los programas de tratamiento tipo organizaciones de autoayuda, como Alcohólicos Anónimos, son importantes pero a menudo delicados y problemáticos. Los ancianos se dejan intimidar por los valores, actitudes y comportamientos de los más jóvenes en proceso de rehabilitación, pudiendo discontinuar su participación en dichos programas (Speer & Bates, 1992). En general, se han detectado resultados más favorables mediante un

tratamiento conjunto e integral de la patología dual en el paciente mayor (Oslin et al., 2000).

JUSTIFICACIÓN

Justificación

Durante las últimas décadas se ha producido un envejecimiento importante de la población que, junto a una patología y unos requerimientos terapéuticos específicos propios del paciente mayor, otorgan importancia a la necesidad de investigar y profundizar en su conocimiento (Christensen et al., 2009). La psicopatología en gerontología suele diferir de la propia de población general en cuanto a presentación, evolución y pronóstico y el Trastorno por consumo de sustancias no es la excepción. Se trata de un trastorno en auge en el momento actual aunque, no obstante, todavía conlleva dificultad para su detección y su abordaje (Mc Grath et al., 2005; Mendoza-Meléndez et al., 2015; Reynolds et al., 2015; Roncero et al., 2011). Por ello, debemos reflexionar sobre un problema con prevalencias insospechadas, que genera consecuencias negativas en la calidad de vida de la población anciana; en definitiva, la medicina del futuro deberá atender cada vez una población más envejecida y vulnerable y es su deber el dar una respuesta integral.

Existen pocos estudios referentes al consumo en mayores, tanto epidemiológicos (EMCDDA, 2017; Kessler et al., 1994; OEDT 2017; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Regier et al., 1990; San & Arranz, 2002; Wu & Blazer, 2011), como sobre los factores relacionados, acerca de las múltiples diferencias entre el sexo femenino y masculino y sobre la evolución, el abordaje y el pronóstico (Finlayson et al., 1988; Kuerbis & Sacco, 2013).

No obstante, a pesar de que existen pocos estudios sobre este tema, se conoce que el consumo de sustancias en mayores acelera el deterioro físico y psicológico del anciano, incrementa las consecuencias perjudiciales tanto de salud como de índole psicosocial y conlleva un empeoramiento de la calidad de vida (Bridevaux et al., 2004; Coulton et al., 2008; Graham et al., 1995; Hanson, 1994; Hser et al., 2001; Kerfoot et al., 2011; Meyers et al., 1982; Rosen, 2004; Rosen et al., 2008; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2007; Schonfeld & Dupree, 1991). Entre las consecuencias médicas, destaca la afectación cognitiva (Bagga et al., 2014; Bierman et al., 2007; Billioti de Cage et al., 2014; Blow, 2014; Federico et al., 2017; Gallacher et al., 2012; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012;

Kuźma et al., 2014; Mura et al., 2013; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Tannenbaum et al., 2012; Tveito et al., 2014; Zhong et al., 2015). Se ha descrito que dichas alteraciones pueden mejorar tras lograr la abstinencia a sustancias (Bernardin et al., 2014; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012; Tveito et al., 2014; Kuźma et al., 2014; Xu et al., 2017; Zhong et al., 2015).

Así mismo, en relación a la adherencia al tratamiento, los estudios indican que es mayor entre los pacientes ancianos con problemas de consumo que entre la población general (Oslin et al., 2002; Ros-Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b; Satre et al., 2004b) y que la evolución de la patología y el porcentaje de logro de abstinencia es más favorable en los ancianos (Kuerbis & Sacco, 2013; Ros-Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b) en comparación con población general (Grau-López et al., 2012).

Por tanto, es vital poder identificar aquellos factores relacionados o de riesgo que pueden ser tratados de forma temprana, ya que la corrección de dichas variables podría aumentar la probabilidad de lograr un mejor pronóstico en estos pacientes y una menor afectación de su calidad de vida.

Por todo lo anteriormente mencionado y debido a que en nuestra práctica clínica habitual hemos observado un incremento claro de las solicitudes de tratamiento para pacientes mayores de 65 años, así como de las consultas desde atención primaria y otros servicios especializados por problemas con la filiación diagnóstica y el abordaje del tratamiento, creamos un proyecto con el fin de ahondar en su conocimiento y manejo permitiendo cubrir esas necesidades presentes y, claramente, futuras.

HIPÓTESIS

Hipótesis

1.1 Hipótesis general

Se hipotetiza que la población mayor de 65 años consume drogas, principalmente legales, que generan consecuencias negativas como alteraciones de índole cognitivo, las cuales podrían mejorar tras lograr la abstinencia a sustancias a los 6 meses de seguimiento y que existen factores relacionados con el inicio y la gravedad del consumo así como factores evolutivos y pronósticos con diferencias en relación al sexo del paciente, pudiendo ser, no obstante, la adherencia y la abstinencia a los 6 meses dos resultados favorables para ambos y en comparación con población general consumidora.

1.2 Hipótesis específicas

1. Se hipotetiza que la población mayor de 65 años consume drogas, principalmente legales (alcohol, fármacos de prescripción y tabaco), aunque también utilizan sustancias ilegales.
2. Se hipotetiza que el Trastorno por consumo de sustancias en población mayor conlleva consecuencias negativas como alteraciones de índole cognitivo, en comparación con población sana anciana no consumidora, las cuales podrían mejorar tras lograr la abstinencia a sustancias a los 6 meses de seguimiento
3. Se hipotetiza que existen factores relacionados, de tipo clínico, sociodemográfico y terapéutico asociados a dicho consumo, al inicio y la gravedad del mismo así como factores evolutivos y pronósticos con diferencias en relación al sexo del paciente.
4. Se hipotetiza que la adherencia al régimen de tratamiento específico para población mayor así como su evolución y mantenimiento de la abstinencia a los 6 meses de seguimiento serán más favorables que las halladas en población consumidora general.

OBJETIVOS

Objetivos

1.1 Objetivo general

Este trabajo tiene como objetivo general profundizar en el conocimiento del Trastorno por consumo de sustancias en población mayor de 65 años. Esta intención de ampliar el conocimiento existente incluye analizar la aparición de deterioro cognitivo asociado al consumo y la evolución del mismo en relación a la abstinencia de sustancias a los 6 meses de seguimiento, así como, estudiar la presencia de factores relacionados con el consumo según el sexo del paciente y valorar el grado de adherencia de los pacientes al régimen de tratamiento así como su pronóstico a los 6 meses y el porcentaje de abstinencia alcanzado.

1.2 Objetivos específicos

1. Estudiar las características del consumo de sustancias en pacientes mayores de 65 años.
2. Analizar la aparición y las características de la afectación cognitiva secundaria a dicho consumo y a qué tipo de sustancia y la evolución de la misma en relación a la abstinencia a sustancias a los 6 meses de seguimiento.
3. Estudiar la presencia de factores sociodemográficos, clínicos y terapéuticos relacionados con el consumo y con el proceso de envejecimiento (de riesgo y/o protectores) y sus diferencias según el sexo del paciente.
4. Valorar el grado de adherencia de los pacientes al régimen de tratamiento así como su pronóstico a los 6 meses y el porcentaje de abstinencia alcanzado.

RESULTADOS/PUBLICACIONES

ARTÍCULO 1

Alcohol use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Alcohol use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona

Elena Ros-Cucurull^{a,b,c,*}, Raúl Felipe Palma-Álvarez^{a,b,c}, Cristina Cardona-Rubira^b, Elena García-Raboso^b, Carlos Jacas^{b,c}, Lara Grau-López^{a,b,c}, Alfonso Carlos Abad^{a,b}, Laia Rodríguez-Cintas^{a,c}, Salvador Ros-Montalbán^d, Miguel Casas^c, Josep Antoni Ramos-Quiroga^{b,c}, Carlos Roncero^{a,b,c,e,f}

^a Addiction and Dual Diagnosis Unit, Vall Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

^b Psychiatry Service, CIBERSAM, Vall Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

^c Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

^d International Institute for Neuroscience, Barcelona, Spain

^e Psychiatry Service, University of Salamanca Health Care Complex, Salamanca, Spain

^f Institute of Biomedicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Alcohol use
Cognitive impairment
Old adults
Executive functions
Neuropsychology

ABSTRACT

There has been little research about deleterious effects, including cognitive impairment, related to hazardous long-term alcohol use in old adults. This study aims to assess cognitive decline in old patients with alcohol use disorder and changes in cognitive state at 6 months follow-up, achieving or not abstinence. A six-month follow-up study was conducted in an outpatient center in Barcelona on a sample of old adults (≥ 65 years old) who had hazardous alcohol use. The sample was compared with healthy volunteers adjusted for age, sex and years of education. A neuropsychological protocol was performed at baseline and after 6 months follow-up covering four cognitive domains: attention, visuospatial abilities, memory and executive functions. Several domains were significantly impaired at baseline: visual immediate and delayed recall, working memory, immediate verbal learning, total words learned, set switching and sustained attention. At 6 months reassessment, alcohol abstinence was achieved in 93.5% of patients and it was detected a trend towards improvement in direct mean scores of all cognitive areas, although it was not significant. The current study points out a cognitive impairment in many areas secondary to alcohol long-term hazardous use in old adults. A trend towards cognitive improvement after recovery was detected in most patients.

1. Introduction

Alcoholism has deleterious health effects including cognitive impairment in several functions (Bagga et al., 2014; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012; Kuźma et al., 2014). Among those altered functions areas such as attention, executive functions (mainly working memory and verbal fluency) and visuospatial abilities were highlighted (Bagga et al., 2014; Houston et al., 2014; Stavro et al., 2012). Those negative effects have even worse consequences and a greater impact in the health of elderly (Blow, 2014; Kim et al., 2012; Kuźma et al., 2014). Nevertheless, some authors described that light to moderate alcohol use could protect against cognitive impairment (Byeon et al., 2015; Handing et al., 2015; Xu et al., 2017).

Number of old adults seeking treatment for alcohol and drug use has increased during the last decades and is expected to raise dramatically in the upcoming years (Koechl et al., 2012; Lintzeris et al., 2016; Monds et al., 2017; Moos et al., 2004). Prevalence of alcohol consumption ranges from 1% up to 49% in older people. This wide range is due to sample characteristics such as age, gender, geography, what is considered risky consumption, study setting and screening method (Lopes Nogueira et al., 2013; Moore et al., 2006; Moos et al., 2004). Old adults have several risk factors for alcohol consumption such as retirement, unemployment, bereavement, psychiatric and medical illnesses (Blow, 2014; Kuerbis and Sacco, 2012).

There are doubts concerning the relation between alcohol and cognitive impairment and whether the injury is connected directly with

* Correspondence to: Addiction and Dual Diagnosis Unit, Psychiatry Service, CIBERSAM, Vall Hebron University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Paseo Vall d'Hebron, 119-129, 08035, Barcelona.

E-mail address: elenaroscucurull@gmail.com (E. Ros-Cucurull).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.069>

Received 22 August 2017; Received in revised form 11 October 2017; Accepted 30 December 2017

Available online 04 January 2018

0165-1781/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

ethanol neurotoxicity or with other underlying pathologies or even if it is a multifactorial cause (Ridley et al., 2013). Furthermore, alcohol-related brain damage covers several syndromes such as Wernicke-Korsakoff syndrome, alcohol-related dementia, and other forms of persistent alcohol-related cognitive impairment (Rao and Draper, 2015). In addition, the correlation between amount of alcohol use and risk of cognitive affection is not well established (Sachdeva et al., 2016) and various confounding factors tend to complicate the assessment of cognitive impairment such as lifestyle of patients, other substance use, medical and psychiatric comorbidities, etc. (Gupta and Warner, 2008).

Cognitive impairment due to alcohol long-term use is fluctuating and dynamic in its manifestations (Sachdeva et al., 2016) but, it is known that alcohol cognitive deleterious effects tend to improve achieving abstinence (Bernardin et al., 2014; Kim et al., 2012; Kuźma et al., 2014). Hence, alcohol is considered as a potentially modifiable risk factor for dementia and cognitive impairment (Heffernan et al., 2016; Xu et al., 2017).

To date, there has been little examination of the extent of this cognitive impairment, its impact and possible recovery in old adults. This study aims to assess the cognitive decline in old patients with alcohol use disorder and changes in cognitive state at the 6 months follow-up to increase the current understanding of this issue. We hypothesize that there would be cognitive impairments due to alcohol use and those alterations would improve when abstinence is achieved.

2. Methods

A 6-months follow up longitudinal study was conducted in alcohol dependent patients 65+ years old in an outpatient treatment center for addictions in Barcelona, Spain. Patients were invited to participate and recruited from January 2015 to January 2017. All patients were treatment seekers. The project was approved by the Vall Hebron University Hospital Ethics Committee according to the World Medical Association Declaration of Helsinki. Patients did not receive any financial compensation.

Inclusion criteria were to be aged equal or above 65, meet substance use disorder criteria according to DMS-5 and being in active consumption, understand and sign the written informed consent document prior to participation, accept to participate and a follow-up after 6 months. Exclusion criteria were diagnosis of dementia, schizophrenia, previous brain damage due to vascular or traumatic injury, having carried out a neuropsychological test during last 6 months, language barrier or insufficient fluency in Spanish and being included in a pharmacological clinical trial. If in the first visit the evaluator suspected dementia, a neurologist evaluation was requested in order clarify diagnosis.

2.1. Neuropsychological testing

The evaluation process consisted of one psychiatric interview in order to obtain medical data and perform the diagnosis followed by two interview sessions for basal cognitive assessment conducted by a trained neuropsychologist. Neuropsychologists were blinded for type of substance used by patients. Each session took about 90 min and a specific protocol was designed for this population. Patients did not show signs of acute intoxication during the neuropsychological assessment. Patients accepted pleasantly the evaluation and neuropsychologists did not observe fatigue during the assessment.

The battery of tests embraces up to four cognitive functions: attention, visuospatial abilities, memory and executive functions (Lezak et al., 2012). These areas contain several domains such as selective, sustained and divided attention, solving problems capacity, inhibition and switch, processing speed, verbal and visual fluency, decision making, executive control and working memory, visuconstruction, verbal and visual immediate and delayed recall memory, recognition visual and verbal recall and verbal total learning. The following tests

were performed to evaluate these areas:

2.1.1. MMSE

The Mini-Mental State Examination is a quick tool used for screening cognitive impairment. It includes assessment on attention, recall, language, calculation, ability to follow commands, orientation and registration.

2.1.2. RCFT

The Rey Complex Figure Test is a neuropsychological assessment that captures information on five domains of neuropsychological functioning: visuospatial recall memory, visuospatial recognition memory, response bias, processing speed, and visuospatial constructional ability. Examinees are asked to reproduce a complicated line drawing, first by copying it and then drawing from memory after a short relay (immediate recall), a longer delay (20 min delayed recall) and a recognition trial.

2.1.3. CPT-II

The Conners Continuous Performance Test II is a task-oriented computerized assessment of attention-related problems. By indexing the respondent's performance in areas of inattentiveness, impulsivity, sustained attention, and vigilance. It provides objective information about individuals performance in attention tasks.

2.1.4. N-Back

The N-Back Task is a continuous performance task, commonly used as a neuropsychological assessment to measure working memory. It indicates when the current stimulus matches the one from n steps earlier in the sequence.

2.1.5. COWAT FAS

The Controlled Oral Word Association Test is a verbal fluency test that measures spontaneous production of words beginning with some designated letter.

2.1.6. SDMT

The Symbol Digits Modalities Test involves a simple substitution task. Using a reference key, the examinee has 90 s to pair specific numbers with given geometric figures. It measures processing speed, among others.

2.1.7. IGT

The Iowa Gambling Task is a neuropsychological task thought to simulate real-life decision making. Participants are presented with 4 virtual decks of cards on a computer screen. They are told that each time they choose a card they will win some game money. Every so often, however, choosing a card causes them to lose some money.

2.1.8. CVLT

The California Verbal Learning Test is a measure of verbal learning and memory. It generates a wide variety of memory measures such as immediate recall, short delay free recall, short delay cued recall, long delay free recall, long delay cued recall and long delay recognition.

2.1.9. TOL

The Tower of London Test is a neuropsychological test used for the assessment of executive functioning, specifically to detect deficits in solving problems.

2.1.10. RFFT

The Ruff Figural Fluency Test provides information about nonverbal capacity for initiation, planning, and divergent reasoning.

2.1.11. Stroop

The Stroop Color and Word Test is based on the Stroop Effect

(demonstration of interference in the reaction time of a task) and it measures selective attention among others.

2.2. Alcohol consumption

Alcohol consumption was estimated from self-reported data collected in a first interview at baseline. In this interview, conducted by the Psychiatrist, participants were asked to report alcohol use in the past and during last 12 months, as well as periods with heaviest consumption in their lifespan (frequency, amount, type of alcoholic drink...) in order to categorize hazardous drinking (22–50 units per week for old age men, 15–35 units per week for old age women) (Royal College of Psychiatrists, 2011).

2.3. Procedures

At baseline, patients were compared with 31 healthy volunteers + 65 years old, adjusted for age, sex and years of education (less or more than 10 years). All patients received a combined approach including psychopharmacological, psychotherapeutical and psychosocial treatment. After 6 months of treatment in the addiction unit tending to achieve abstinence (confirmed by breath alcohol testing during follow-up period), patients were conducted to a neuropsychological reassessment. After 6 months patients who achieved abstinence were compared with patients who did not achieve alcohol abstinence. The same protocol was used, with three exceptions: Taylor Complex Figure (TCF) was performed instead of RCF, Cowat Fas was changed for PMR and CVLT A Form was replaced for B Form to avoid practice effect.

2.4. Statistical analysis

Sample characteristics were determined using descriptive statistics. Due to sample characteristics, the Shapiro-Wilk test was conducted to establish normality. Group differences were assessed with Student's *t*-distribution for continuous probability variables and a non-parametric test (Mann–Whitney *U* test) was performed for others. Bivariate analyses were performed. SPSS, version 20 for Windows was used for all analyses.

3. Results

From 102 patients older than 65 attended in the Unit, 63 patients were seeking treatment with alcohol as the main substance use while 39 patients reported other substance use disorders. Out of the 63 patients with hazardous alcohol use, *n* = 6 (9%) could not achieve neuropsychological assessment due to logistic issues, *n* = 21 (33%) reported alcohol abstinence in the past 6 months, *n* = 1 (2%) had schizophrenia, *n* = 1 (2%) suffered previous brain damage and *n* = 1 (2%) presented diagnosis of dementia. Thus, the final sample was composed of 33 patients who met all inclusion criteria and did not meet any exclusion criteria. No statistically significant difference between patients who participated and did not participate according demographic baseline characteristics was found. A statistical significance was found regarding MMSE results due to alcohol impairment in patients group although scores are in normal range for people older than 65 years old. (Fig. 1).

The participants in the baseline sample (*n* = 33) had an average age of 71 years and were compared with a sample (*n* = 31) of healthy volunteers adjusted for age, sex and level of studies. (Table 1).

Patients showed results in all tests and presented statistical significance for cognitive impairments in several measures compared to a comparison group sample at the baseline: visual immediate recall (RCF), visual delayed recall (RCF), complex working memory (NBACK), immediate verbal learning (CVLT), total words learned (CVLT), set switching (STROOP) and sustained attention (CPT-II) in all four areas omissions, detectability, perseverance and variability (Table 2). IGT

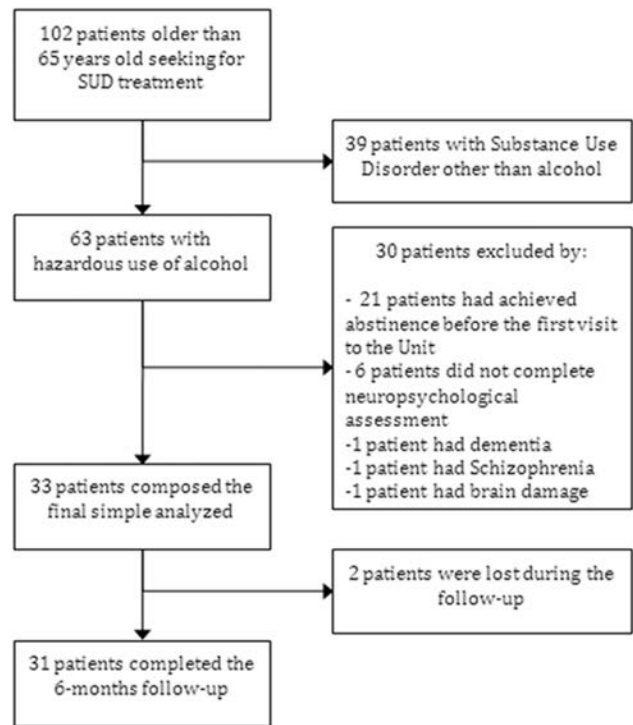


Fig. 1. Study flow chart.

Table 1
Socio-demographic characteristics.

	Alcohol hazardous users % (n = 33)	Comparison group % (n = 31)
Age	71	72.9
Gender		
• Male	63.6% (21)	64.5% (20)
• Female	36.4% (12)	35.5% (11)
≤ 10 years of education	60.6% (20)	71% (22)
> 10 years of education	39.4% (13)	29% (9)
MMSE	26.62 (SD 2.92)	28.39 (SD 1.44)*

* *p* < 0.05.

had statistical significance only for IGT net 2, but we consider the whole test as not significant. No statistical significant differences were found in: COWAT-FAS, SDMT, TOL and RFFT results.

After six months of treatment, 31 patients were reassessed while 2 patients were lost during follow-up because suffered medical and social problems. Alcohol abstinence was achieved by 29 patients (93.5%). In the 6 month reassessment no statistical significance was found between abstinent and non-abstinent groups due to the small percentage of patients who did not achieve abstinence. However, there was a trend towards improvement in direct mean scores of all cognitive areas when abstinence was achieved (although it was not statistically significant). (Table 3). Furthermore, when patients reassessment was compared with healthy comparison group in basal visit, results showed a trend of normalization in all scores excepted in CPT results (variability and perseverance domains).

4. Discussion

The current study points out a cognitive impairment in many areas secondary to alcohol long-term hazardous use in old adults and a trend towards improvement in patients who achieve abstinence during

Table 2
Neuropsychological domains at baseline (patients vs comparison group).

Cognitive domain	Test	Variable	Statistics		p	95% Confidence Interval	
			t	z		Lower bound	Upper bound
Attention and executive functions	N-BACK	N-BACK 2	-1.556		0.125	-3.078	0.384
		N-BACK3	-2.488		0.016	-3.259	-3.54
	COWAT FAS		-1.530		0.131	-10.071	1.339
			-0.717		0.476	-9.652	4.561
	STROOP	Stroop 3r	-2.195		0.032	-10.579	-0.488
		Stroop 3w		-1.249	0.212		
	CPT-II	Comissions	0.485		0.630	-3.219	5.269
		Omissions		-3.153	0.002**		
		Hit		-0.650	0.516		
		Detectability		-2.006	0.045†		
		Variability		-2.637	0.008**		
		Perseverance		-2.023	0.043†		
	IGT	IGT Total	-0.848		0.402	-24.818	10.151
		IGT NET 1	0.042		0.967	-3.366	3.508
		IGT NET 2	-2.068		0.044†	-6.286	-0.083
		IGT NET 3	-1.694		0.097	-7.985	0.688
		IGT NET 4	-1.792		0.080	-8.747	0.511
		IGT NET 5	-1.743		0.088	-7.372	0.532
	TOL	TOL Mov	-1.286		0.199		
		TOL Res	-0.526		0.599		
Memory	RFFT			0.092			
	RCFT	Immediate recall	-2.890		0.005**	-7.860	-1.429
		Delayed recall	-2.835		0.020†	-6.525	-0.572
		Recon V	-1.094		0.278	-3.714	1.088
	CVLT	Immediate recall (A1)		-1.341	0.180		
		Long term recall		-2.489	0.013†		
		Discrimination		-1.713	0.087		
		Total words learned	-2.325		0.023	-13.190	-0.994
	Visuospatial and visoconstructive functions	RCFT		-1.495	0.135		

Stroop 3r: Stroop color and word test - right; Stroop 3w: Stroop color and word test - wrong; IGT NET 1–5: evolution through each 20 cards; TOL Mov: total movements; TOL Res: Problem solved in fewest movement; RFFT-R: right; Recon V: recognition true positive + true negative.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

treatment process. At baseline, and according with previous studies, our results show that old alcohol users with cognitive impairment performed poorly on some specific domains such as visual memory (visual immediate and delayed recall) (Stavro et al., 2012; Fama et al., 2004), working memory (Stavro et al., 2012; Nowakowska-Domagala et al., 2017; Schmidt and Libon, 2005), verbal learning (Stavro et al., 2012), set switching (Houston et al., 2014; Stavro et al., 2012; Woods et al., 2016) and sustained attention (Houston et al., 2014; Nowakowska-Domagala et al., 2017; Stavro et al., 2012). However, other researchers describe a non-selective cognitive dysfunction secondary to chronic alcohol use (Stavro et al., 2012), or argue that some cognitive domains are altered both in young and old patients with alcohol use (no specific altered domain in old population) (Woods et al., 2016).

Our findings imply a delay in the memory consolidation and a fluctuation in sustained attention and impairment in working memory. This is an important point, because some investigations stated that the above results are related to worse decision making process in general population with substance use disorders (Bechara and Martin, 2004). Specifically, in alcohol users, a less optimal decision making process was found related to neuropsychological impairment in many domains such as attention, memory and executive functions (Campbell et al., 2013). Those findings are typically related to alcohol brain damage (Nowakowska-Domagala et al., 2017) and require a specific treatment approach in order to strengthen these skills, e.g. cognitive rehabilitation (Bernardin et al., 2014; Blume and Marlatt, 2009). However, as Nowakowska-Domagala et al., 2017 pointed out, there is not literature comparing cognitive status before and after a period of alcohol consumption, therefore is uncertain if those dysfunctions are also related to a predisposition to develop alcohol use disorder (Nowakowska-Domagala et al., 2017).

The results obtained in this kind of patients affected with

considerable impairment in memory, attention and executive functions could imply irreversible frontal cerebral dysfunctions (Nowakowska-Domagala et al., 2017), although there may also be other altered areas (Kim et al., 2012; Sachdeva et al., 2016). Cognitive impairment, mostly in executive functions and memory, could influence quality of life, capacity of the patient to resolve ambivalence toward alcohol abstinence, treatment outcomes and prognosis (Blume and Marlatt, 2009; Le Berre et al., 2013; Woods et al., 2014). Therefore, treatment should be accurate and take into account the cognitive dimension of patients with alcohol hazardous use (Bernardin et al., 2014).

At 6-months follow-up, we found a trend towards improvement in some cognitive functioning (e.g. verbal learning, attention, working memory and free recall of verbal information) after achieving abstinence, although those results have no statistical significance but they could point out that with a longer abstinence better outcomes may present. These results match previous studies where, unlike other cognitive impairments or dementias, alcohol-related impairment has shown a progressive recovery in many abilities after abstinence (Kim et al., 2012; Moos and Moos, 2006). The possible cognitive areas that recovered in our study are similar to other researches that describe improvement in some domains such as memory, attention, working memory and other executive functions after achieving abstinence (Bernardin et al., 2014; Pitel et al., 2009; Stavro et al., 2012). These cognitive positive changes could even improve after very long-term (one year) of abstinence (Bernardin et al., 2014; Fein et al., 2006; Stavro et al., 2012), hence, it is possible that if the follow-up period in our study is prolonged at least 6 months more, a statistically significant improvement could be present in some cognitive areas.

Some authors described that alcohol misuse/abuse and mental health problems increase the risk for poor outcomes in older adults (Wu and Blazer, 2014). In addition, old adults with alcohol related cognitive

Table 3
Neuropsychological domains at 6 months follow-up.

Cognitive Domain	Test	Variable	Mean		Statistic		p	95% Confidence Interval	
			Patients baseline	Patients 6 months	t	z		Lower bound	Upper bound
Attention and executive functions	N-BACK	N-BACK 2	8.30	9.22	-1.061		0.293	-2.677	0.825
		N-BACK 3	5.20	5.88	-0.911		0.367	-2.182	0.822
	COWAT FAS		22.59	26.24	-1.212		0.231	-9.695	2.385
		SDMT	28.93	31.30	-0.591		0.557	-10.425	5.685
	STROOP	Stroop 3a	24.40	25.48	-0.377		0.708	-6.835	4.675
		Stroop 3e	27.70	23.30		-1.112	0.266		
	IGT	IGT Total	-4.00	5.00	-1.427		0.160	-21.749	3.709
		IGT NET 1	-5.00	15.00	-1.647		0.114	-45.183	5.183
		IGT NET 2	0.17	3.00	-0.928		0.364	-9.168	3.502
		IGT NET 3	-1.67	2.67	-0.981		0.337	-13.497	4.831
		IGT NET 4	1.00	3.50	-0.651		0.522	-10.469	5.468
	TOL	IGT NET 5	-3.50	1.67	-1.358		0.188	-13.058	2.726
		TOL Mov	29.61	25.39		-0.987	0.324		
	RFFT	TOL Res	23.44	31.56		-1.921	0.550		
		RFFT A	23.19	25.81		-0.650	0.516		
Memory	RCFT	Immediate recall	10.75	13.17	-1.584				
		Delayed recall	10.1538	11.9808	-1.259				
	Recon V	25.85	25.04		0.660	0.512	-1.648	3.264	
	CVLT	Immediate recall (A1)	25.48	33.52		-1.830	0.067		
		Long term recall	28.09	30.91		-0.640	0.522		
Visuospatial and visoconstructive functions	RCFT	Discrimination	25.73	31.27		-1.274	0.203		
		Total words learned	25.48	33.52	-1.770		0.082	-13.451	0.830
		Copy	27.11	29.89		-0.641	0.522		

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Stroop 3r: Stroop color and word test - right; Stroop 3w: Stroop color and word test - wrong; IGT NET 1–5: evolution through each 20 cards; TOL Mov: total movements; TOL Res: Problem solved in fewest movement; RFFT-R: right; Recon V: recognition true positive + true negative.

impairment could not achieve cognitive-behavioral therapy results due to it requiring elaborate cognitive capacities such as memory and executive functions (Bernardin et al., 2014). However, our findings indicate that old adults may benefit from a specific treatment and tend to achieve abstinence more frequently than general population at 6-months follow-up (93,5% in old adults vs 27,8% in younger people) (Grau-López et al., 2012), according with other authors that describe higher success rates in older adults (Kuerbis and Sacco, 2013), and thus, it translates in a cognitive improvement in many areas affected previously (Moos and Moos, 2006).

This study should be analyzed focusing on its limitations. In first instance, the sample should be greater, especially to analyze the 6-months follow-up and avoiding losses. In addition, no sub analyses were performed by gender, education or civil status due to sample characteristics but previous researches have suggested that the relationship between alcohol use and cognitive impairment has a consistent pattern independently of these variables (Houston et al., 2014). Secondly, the sample may have inherent age-specific cognitive changes. Third, the follow-up time could have been longer to observe other changes. Fourth, alcohol consumption was self-reported and participants could tend to minimize their consumption and also, no analysis were performed including the number of years of alcohol use or the average alcohol consumption in the last year. Furthermore, the differentiation into binge drinking or daily consumption is not analyzed, being related to neurotoxicity and cognitive damage in young people (Martinotti et al., 2017). Finally, other important point to take in consideration is the novelty effect described as the tendency for an individual to performed better results after first time that individual is faced with a test (Kormi-Nouri et al., 2005); in this study, comparing abstinent patients at 6 months with comparison group in basal visit a novelty effect could exist. However, in clinical practice, neuropsychologists use test validation scores where this effect may exist.

There are several strengths in the present study. It is a study with a

unique sample older than 65 years old (with a high average age of 71) compared with other researches (taking into consideration population older than 50 years old). Secondly, it has a prospective design with a long follow-up period (6-months) with few drop-outs and a healthy comparison group. Third, the study was performed with a validated alcohol use measures and a specific and complex neuropsychological protocol tailored to old age people. Fourth, neuropsychologists were blinded for type of substance used by patients. Finally, this study was conducted in a clinical setting where patients seek treatment voluntarily which it is proper to daily clinical practice.

A further research and understanding of the cognitive impairment in old age hazardous alcohol users is needed to achieve earlier and more specific treatment approaches and better coordination with other health services tailored to this population. Furthermore, it could be interesting to perform sub analysis between cognitive impairment and years and amount of consumption, because some data suggests that recovery rate of cognitive impairment might be related with those variables (Scheurich, 2005). Besides this, other sub analysis concerning educational levels and gender should be explored, due to their correlation with worse cognitive recovery (Scheurich, 2005).

Alcohol use can produce deleterious effects in old adults, mainly a cognitive impairment in many domains such as memory, attention and executive functions and those alterations could improve with abstinence. Old adults achieve abstinence more frequently than the general population. Therefore, a tailored treatment approach should be developed in order to return to their own age-specific cognitive skills. Specific researches should be performed in this area in order to elucidate the relationship between alcohol use, cognitive impairment and outcomes.

Conflict of interest

Dr. Ros-Cucurull has received fees to give talks for Janssen-Cilag,

Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Lilly, Servier, Rovi, Juste. She has received financial compensation for projects with Lundbeck, Esteve, Pfizer, Rovi, Exeltis, Servier. She has received financial compensation for her participation as a board member of Janssen-Cilag. She has no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict.

Dr. Palma-Álvarez has received fees to give talks for Mundipharma and Exeltis.

Dr. Grau-López has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck, Servier, Otsuka, and Pfizer.

Dr. Ros-Montalban has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Bristol-Mayers Squibb, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Lundbeck, Otsuka, Servier, Lilly, GSK, Exeltis, Eisai, Esteve, and Rovi. He has received financial compensation for his participation as a board member of Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer and Otsuka. He has received research funding from Janssen-Cilag, Otsuka, Servier and Lundbeck.

Dr. Casas has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Bristol-Mayers Squibb, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Reckitt-Benckiser, Lundbeck, Otsuka, Servier, Lilly, Shire, GSK, Rovi and Adamed. He has received financial compensation for his participation as a member of the Janssen-Cilag, Lilly, Shire, Lundbeck, Otsuka, Ferrer and Rovi board. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Dr. Ramos-Quiroga has received fees as speaker from Janssen-Cilag, Shire, Lilly, Ferrer, Medice and Rubió. He has received research funding from Janssen-Cilag, Lilly, Ferrer, Lundbeck and Rubió.

Dr. Roncero has received fees to give lectures for Janssen-Cilag, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Indivior, Lundbeck, Otsuka, Servier, GSK, Rovi, Astra, Gilead, MSD, Sanofi and Exeltis. He has received financial compensation for his participation as a board member of Janssen-Cilag, Lundbeck, Gilead, MSD, Indivior and Mundipharma. He has carried out the PROTEUS project, which was funded by a grant from Reckitt-Benckiser/Indivior. He received a medical education grant for Gilead.

Other authors have no potential conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Bagga, D., Sharma, A., Kumari, A., Kaur, P., Bhattacharya, D., Garg, M.L., et al., 2014. Decreased white matter integrity in fronto-occipital fasciculus bundles: relation to visual information processing in alcohol-dependent subjects. *Alcohol* 48 (1), 43–53.
- Bechara, A., Martin, E.M., 2004. Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychol* 18 (1), 152–162.
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., Paille, F., 2014. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front. Psychiatry* 5, 78.
- Blow, F.C., 2014. New findings in alcohol and comorbid mental health disorders in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22 (9), 851–853.
- Blume, A.W., Marlatt, G.A., 2009. The role of executive cognitive functions in changing substance use: what we know and what we need to know. *Ann. Behav. Med.* 37 (2), 117–125.
- Byeon, H., Lee, Y., Lee, S.Y., Lee, K.S., Moon, S.Y., Kim, H., et al., 2015. Association of alcohol drinking with verbal and visuospatial memory impairment in older adults: clinical Research Center for Dementia of South Korea (CREDOS) study. *Int. Psychogeriatr.* 27 (3), 455–461.
- Campbell, J.A., Samartgis, J.R., Crowe, S.F., 2013. Impaired decision making on the Balloon Analogue Risk Task as a result of long-term alcohol use. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 35 (10), 1071–1081.
- Fama, R., Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., 2004. Perceptual learning in detoxified alcoholic men: contributions from explicit memory, executive function, and age. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 28 (11), 1657–1665.
- Fein, G., Torres, J., Price, L.J., Di Sclafani, V., 2006. Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30 (9), 1538–1544.
- Grau-López, L., Roncero, C., Daigne, C., Gonzalvo, B., Bachiller, D., Rodríguez-Cintas, L., et al., 2012. Risk factors for relapse in drug-dependent patients after hospital detoxification. *Adicciones* 24 (2), 115–122.
- Gupta, S., Warner, J., 2008. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br. J. Psychiatry* 193 (3), 351–353.
- Handing, E.P., Andel, R., Kadlecova, P., Gatz, M., Pedersen, N.L., 2015. Midlife alcohol consumption and risk of dementia over 43 years of follow-up: a population-based study from the Swedish twin registry. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 70 (10), 1248–1254.
- Heffernan, M., Mather, K.A., Xu, J., Assareh, A.A., Kochan, N.A., Reppermund, S., Draper, B., et al., 2016. Alcohol consumption and incident dementia: evidence from the Sydney memory and ageing study. *J. Alzheimers Dis.* 52 (2), 529–538.
- Houston, R.J., Derrick, J.L., Leonard, K.E., Testa, M., Quigley, B.M., Kubiak, A., 2014. Effects of heavy drinking on executive cognitive functioning in a community sample. *Addict. Behav.* 39 (1), 345–349.
- Kim, J.W., Lee, D.Y., Lee, B.C., Jung, M.H., Kim, H., Choi, Y.S., et al., 2012. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig.* 9 (1), 8–16.
- Koechl, B., Unger, A., Fischer, G., 2012. Age-related aspects of addiction. *Gerontology* 58 (6), 540–544.
- Kormi-Nouri, R., Nilsson, L.G., Ohta, N., 2005. The novelty effect: support for the Novelty-Encoding Hypothesis. *Scand. J. Psychol.* 46 (2), 133–143.
- Kuerbis, A., Sacco, P., 2012. The impact of retirement on the drinking patterns of older adults: a review. *Addict. Behav.* 37 (5), 587–595.
- Kuerbis, A., Sacco, P., 2013. A review of existing treatments for substance abuse among the elderly and recommendations for future directions. *Subst. Abus.* 7, 13–37.
- Kuźma, E., Llewellyn, D.J., Langa, K.M., Wallace, R.B., Lang, I.A., 2014. History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: a 19-year prospective cohort study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22 (10), 1047–1054.
- Le Berre, A.P., Rauchs, G., La Joie, R., Segobin, S., Mézenge, F., Boudehent, C., et al., 2013. Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. *Psychiatry Res.* 213 (3), 202–209.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., Tranel, D., 2012. *Neuropsychological Assessment*, fifth edition. Oxford University Press, New York.
- Lintzeris, N., Rivas, C., Monds, L.A., Leung, S., Withall, A., Draper, B., 2016. Substance use, health status and service utilization of older clients attending specialist drug and alcohol services. *Drug Alcohol Rev.* 35 (2), 223–231.
- Lopes Nogueira, E.L., Cataldo Neto, A., Cauduro, M.H., Ulrich, L.E., Spanemberg, L., DeCarli, G.A., et al., 2013. Prevalence and patterns of alcohol misuse in a community-dwelling elderly sample in Brazil. *J. Aging Health* 25 (8), 1340–1357.
- Martinotti, G., Lupi, M., Carlucci, L., Santacroce, R., Cinosi, E., Acciavatti, T., et al., 2017. Alcohol drinking patterns in young people: a survey-based study. *J. Health Psychol.* 22 (14), 1889–1896. <http://dx.doi.org/10.1177/1359105316667795>.
- Monds, L.A., Ridley, N.J., Rivas, C., Withall, A., Draper, B., Lintzeris, N., 2017. Cognition and adaptive functioning in older people attending drug and alcohol services. *Int. Psychogeriatr.* 29 (5), 815–823.
- Moore, A.A., Giulii, L., Gould, R., Hu, P., Zhou, K., Reuben, D., et al., 2006. Alcohol use, comorbidity, and mortality. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54 (5), 757–762.
- Moos, R.H., Moos, B.S., 2006. Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction* 101 (2), 212–222.
- Moos, R.H., Schutte, K., Brennan, P., Moos, B.S., 2004. Ten-year patterns of alcohol consumption and drinking problems among older women and men. *Addiction* 99 (7), 829–838.
- Nowakowska-Domagala, K., Jabłkowska-Górecka, K., Mokros, L., Koprowicz, J., Pietras, T., 2017. Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry Res.* 249, 1–8.
- Pitel, A.L., Rivier, J., Beaunieux, H., Vabret, F., Desgranges, B., Eustache, F., 2009. Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 33 (3), 490–498.
- Rao, R., Draper, B., 2015. Alcohol-related brain damage in older people. *Lancet Psychiatry* 2 (8), 674–675.
- Ridley, N.J., Draper, B., Withall, A., 2013. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res. Ther.* 5 (1), 3.
- Royal College of Psychiatrists, 2011. *Our invisible addicts. First Report of the Older Persons' Substance Misuse Working Group of the Royal College of Psychiatrists, College Report CR165.* (<http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr165.pdf>) (Accessed 31 March 2017).
- Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P., Anand, K.S., 2016. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *Int. J. High Risk Behav. Addict.* 5 (3), e27976.
- Scheurich, A., 2005. Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Curr. Opin. Psychiatry* 18 (3), 319–323.
- Schmidt, K.S., Libon, D.J., 2005. Alcohol and cognitive function in older women. *N. Engl. J. Med.* 352 (17), 1817–1819.
- Stavro, K., Pelletier, J., Potvin, S., 2012. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict. Biol.* 18 (2), 203–213.
- Woods, A.J., Porges, E.C., Bryant, V.E., Seider, T., Gongvatana, A., Kahler, C.W., et al., 2016. Current heavy alcohol consumption is associated with greater cognitive impairment in older adults. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 40 (11), 2435–2444.
- Woods, R.T., Nelis, S.M., Martyr, A., Roberts, J., Whitaker, C.J., Markova, I., et al., 2014. What contributes to a good quality of life in early dementia? Awareness and the QoL-AD: a cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes* 12, 94.
- Wu, L.T., Blazer, D.G., 2014. Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review. *Int. J. Epidemiol.* 43 (2), 304–317.
- Xu, W., Wang, H., Wan, Y., Tan, C., Li, J., Tan, L., et al., 2017. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.* 32 (1), 31–42.

ARTÍCULO 2
**Benzodiazepine use disorder and cognitive impairment in old
age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit
in Barcelona**

Benzodiazepine Use Disorder and Cognitive Impairment in old age patients: a 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona

(In press in Journal of Studies on Alcohol and Drugs)

Elena Ros-Cucurull MD^{a,b,c,d}, Raúl Felipe Palma-Álvarez MD^{a,b,c,d}, Elena García-Raboso Ps^b, Cristina Cardona-Rubira Ps^b, Carlos Jacas PhD^{b,c}, Lara Grau-López PhD^{a,b,c}, María Robles-Martínez PhD^{a,b}, Constanza Daigre PhD^{a,c}, Salvador Ros-Montalbán MD^d, Miguel Casas PhD^c, Josep Antoni Ramos-Quiroga PhD^{b,c}, Carlos Roncero PhD^{a,b,c,e}

a. Addiction and Dual Diagnosis Unit. Vall Hebron University Hospital. Barcelona, Spain

b. Psychiatry Service. CIBERSAM. Vall Hebron University Hospital. Barcelona, Spain

c. Autonomous University of Barcelona. Barcelona, Spain

d. International Institute for Neuroscience. Barcelona, Spain

e. Psychiatry Service. Health Care Complex. Institute of Biomedicine. University of Salamanca. Spain

ABSTRACT

Objective: Adverse health effects including cognitive impairment has been described in old adults with benzodiazepine misuse, although the literature about this issue is scarce. The present study aims to assess the cognitive decline in old adults with benzodiazepine use disorder and changes in cognitive state at the 6 months follow-up, achieving or not abstinence.

Methods: A six-month follow-up longitudinal study was conducted in an outpatient drug center in Barcelona on a sample of old adults (≥ 65 years old) who had benzodiazepine use disorder. The sample was compared with an equivalent comparison group. A neuropsychological protocol was performed at baseline and after 6 months follow-up covering the most important cognitive domains.

Results: The final sample consisted of 33 patients with an average age of 73.5 years. At baseline, patients presented impairment in several domains compared to the comparison group: visual immediate recall ($p < 0.001$), visual delayed recall ($p < 0.001$), copy ($p < 0.001$), working memory ($p < 0.003$), immediate verbal learning ($p < 0.002$), total words learned ($p < 0.009$), set switching ($p < 0.001$), verbal fluency ($p < 0.007$), speed processing ($p < 0.002$), solving problems ($p < 0.006$), nonverbal fluency ($p < 0.004$) and sustained attention in all three areas omissions ($p < 0.001$), variability ($p < 0.001$), and perseverance ($p < 0.005$). At 6 months follow-up, patients achieving abstinence presented an improvement compared to patients in active consumption in: visual delayed recall ($p < 0.006$), total words learned ($p < 0.010$) and verbal fluency ($p < 0.013$).

Conclusions: Benzodiazepine misuse in old adults may produce negative effects on cognitive skills which recovery could be possible achieving abstinence.

Key words: benzodiazepine misuse, cognitive impairment, old adults, executive functions, neuropsychology.

1. Introduction

Benzodiazepines are a commonly prescription medication group used in a wide range of anxiety and sleep disorders (Billioti de Cage et al., 2015; Lader, 2011; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Old adults are most likely to receive a prescription for a benzodiazepine and for a long-term period due to a higher utilization of primary care services and the high prevalence of pain, anxiety and insomnia in this population (Bourgeois et al., 2015; Culberson & Ziska, 2008; Maree et al., 2016). It is established that benzodiazepine misuse both exist and persist among older adults (Reynolds et al., 2015), but there is a dearth of high quality research on prescription drug misuse in older adults. Existing studies are heterogeneous, making it difficult to draw broad conclusions (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004), showing a wide range of benzodiazepine misuse as high as 47% (Maree et al., 2016; Pariente et al., 2016; Singh & Sarkar, 2016).

Be as that may, benzodiazepines are related with significant adverse effects (especially in old adults) such as falls, motor vehicle crashes, respiratory failure, delirium and activity limitations (Airagnes et al., 2016; Crome et al., 2015; Lader, 2011; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Furthermore, it has been described a detrimental effect on cognition, acceleration of cognitive impairment and even dementia (Bierman et al., 2007; Billioti de Cage et al., 2014; Gallacher et al., 2012; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Mura et al., 2013; Tannenbaum et al., 2012; Zhong et al., 2015) as well that this cognitive impairment could be reversible with benzodiazepine cessation (Tveito et al., 2014; Zhong et al., 2015). Several impairments in attention, memory and executive functions have been studied in researches performed in old adults that use benzodiazepines (Federico et al., 2017; Mura et al., 2013; Tveito et al., 2014).

Biological link between benzodiazepine use in old adults and cognitive impairment or dementia have been scarcely studied, some authors hypothesize this biological link among three possibilities (Pariente et al., 2016): a direct effect of benzodiazepine on brain, a potential role of typical lesions found in dementia (e.g. amyloid plaques) on the effects of benzodiazepines, and finally the relationship between benzodiazepine use and the course of a pre-symptomatic disease (Pariente et al., 2016).

To date, it is needed further research specific on cognitive impairment due to benzodiazepine misuse among old adults, its impact and possible recovery after cessation. This study aims to assess the cognitive decline in old patients with benzodiazepine misuse and changes in cognitive state at the 6 months follow-up to increase the current understanding of this issue. We hypothesize that there would be cognitive detriment in some specific domains due to benzodiazepine use, mainly in attention, memory and executive function domains, and additionally, those alterations could be reversed and/or improve when abstinence is achieved.

2. Method:

A 6-months follow up longitudinal study was conducted in benzodiazepine use disorder patients 65+ years old in an outpatient treatment center for addictions in Barcelona, Spain. Patients were invited to participate and recruited from January 2015 to January 2017. The project was approved by the Vall Hebron University Hospital Ethics Committee according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013). Patients did not receive any financial compensation.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Inclusion criteria were to be aged equal or above 65, meet sedative, hypnotic and anxiolytic use disorder criteria according to DSM-5 and being in active benzodiazepine consumption and accept to participate and a follow-up after 6 months. Exclusion criteria were diagnosis of dementia, schizophrenia and other major psychiatric disorders including other addictions, previous brain damage due to vascular issues, having carried out a neuropsychological test during last 6 months, language barrier or insufficient fluency in Spanish and being included in a pharmacological clinical trial.

2.1. Neuropsychological testing:

The evaluation process consisted of one psychiatric interview in order to obtain medical data and perform the diagnosis followed by two interview sessions for basal cognitive assessment conducted by a trained neuropsychologist. Neuropsychologists were blinded for type of substance used by patients. Each session took about 90 minutes and a specific protocol was designed for this population. Patients did not show signs of acute intoxication during the neuropsychological assessment. Patients accepted pleasantly the evaluation and neuropsychologists did not observe fatigue during the assessment.

The battery of test embraces up to four cognitive functions: attention, visuospatial abilities, memory and executive functions (Lezak et al., 2012). These areas contain several domains such as selective, sustained and divided attention, solving problems capacity, inhibition and switch, processing speed, verbal and visual fluency, decision making, executive control and working memory, visuoconstruction, verbal and visual immediate and delayed recall memory, recognition visual and verbal recall and verbal

total learning. All tests used in this study were based on the versions found in Neuropsychological Assessment fifth edition, by Lezak et al., 2012. The following tests were performed:

- MMSE: mini-mental state examination test is a quick tool used for screening cognitive impairment. It includes assessment on attention, recall, language, calculation, ability to follow commands, orientation and registration (Folstein et al., 1975), it was used the validated Spanish version (Lobo et al., 1999).

- RCFT: The Rey Complex Figure Test is a neuropsychological assessment that captures information on five domains of neuropsychological functioning: visuospatial recall memory, visuospatial recognition memory, response bias, processing speed, and visuospatial constructional ability (Rey, 1941; Rey, 2009). Examinees are asked to reproduce a complicated line drawing, first by copying it and then drawing from memory after a short delay (immediate recall), a longer delay (20 minutes delayed recall) and a recognition trial.

- CPT-II: The Conners Continuous Performance Test II is a task-oriented computerized assessment of attention-related problems. By indexing the respondent's performance in areas of inattentiveness, impulsivity, sustained attention, and vigilance. It provides objective information about individual's performance in attention tasks (Conners & MHS Staff, 2000).

- N-BACK: The n-Back is a computerized test in which the participant is shown a series of letters and they must report whether or not they have seen that same letter, one,

two, or three letters back (i.e. A, B, F, A, B, G, etc.) (Lezak et al., 2012). To begin the test, the participant is shown 10 practice letters. Once the practice has been completed, the participants are shown 100 letters for two seconds at a time, with two seconds between each letter. Of the 100 letters, there are 30 targets that the participants attempt to identify as targets and 70 distractors that must be identified as non-targets. Prior to beginning the 3-back that was used for the analyses, participants completed 100 trials of both the 1- and 2-back. The total number of correct responses on the 3-back trial was used to assess working memory. N-Back2 and N-Back3 means that patients have to remember the position of the item two/three turns back. It is based on a test from the Colorado Assessment Tests software.

-COWAT FAS: The Controlled Oral Word Association Test is a verbal fluency test that measures spontaneous production of words beginning with some designated letter. It requires the patient to name as many words as possible that begin with a given letter in 60 seconds. No numbers and no proper names are allowed, neither words with different tenses or endings once the root word has been given (Borkowski et al., 1967; Casals-Coll et al., 2013; Lezak et al., 2012).

-SDMT: The Symbol Digits Modalities Test involves a simple substitution task. Using a reference key, the examinee has 90 seconds to pair specific numbers with given geometric figures. It measures processing speed, among others (Smith, 1982; Smith, 2002).

-IGT: The Iowa Gambling Task measures a real-world decision-making requiring assessment of the magnitude and timing of rewards and punishments under uncertain

conditions. Participants are presented with 4 virtual decks of cards on a computer screen. They are told that each time they choose a card they will win some game money. Every so often, however, choosing a card causes them to lose some money (Bechara et al., 1994). IGT results were analyzed subdividing the cards in 5 blocks (20 cards each one) from IGT-1 to IGT-5 plus IGT-Total (this method was described by Bechara et al., 1994). Thus, IGT-total is the global score of decision-making, and IGT-1 to IGT-5 is the evolution of decision-making performance.

-CVLT: The California Verbal Learning Test is a measure of verbal learning and memory (Benedet & Alejandre, 1998; Delis et al., 1987). It consists in a word list and is recorded what the patient remember. It generates a wide variety of memory measures such as immediate recall, short delay free recall, short delay cued recall, long delay free recall, long delay cued recall and long delay recognition. As with other tests, two forms of this tests were performed (A and B form) in order to avoid practice effect.

-TOL: The Tower of London Test is a neuropsychological test used for the assessment of executive functioning, specifically to detect deficits in solving problems (Peña-Casanova et al., 2009; Shallice, 1982). TOL consists on 2 boards with pegs and several beads with different colors, the clinican uses the beads and the boards to present the patient with problem-solving tasks.

-RFFT: The Ruff Figural Fluency Test provides information about nonverbal capacity for initiation, planning, and divergent reasoning (Lezak et al., 2012; Ruff, 1988). The test consisted on sheets containing several rows of squares and within each square is an arrangement of five dots. Patients should connect two or more dots in each square by

using straight lines only and generating as many designs as possible during a time constraint, while making each figure unique (Ruff, 1988).

-STROOP: The Stroop Color and Word Test is based on the Stroop Effect (demonstration of interference in the reaction time of a task) and it measures selective attention among others (Golden, 1978; Golden, 1994; Lezak et al., 2012; Llinàs et al., 2013). Stroop-3r is the right response in the 3 color word sheet, and Stroop-3w is the error in the 3 color word sheet.

2.2. Benzodiazepine use disorder

Benzodiazepine use disorder was estimated from self-reported data collected in a first interview at baseline. In this interview, conducted by the Psychiatrist, participants were asked to report benzodiazepine misuse in the past and during last 12 months, as well as periods with heaviest consumption in their lifespan (frequency, amount, type of drug...) in order to categorize misuse, defined as intentional or unintentional use of prescribing medication not in accordance with prescribed directions (Maree et al., 2016).

2.3. Procedures

Patients were compared with 31 healthy volunteers +65 years old, adjusted for age, sex and years of education (less or more than 10 years). For this purpose, a non probabilistic Quota Sampling method was performed. After 6 months of treatment in the addiction unit tending to achieve abstinence (confirmed by electronic prescription service), patients were conducted to a neuropsychological reassessment. Same protocol was used, with three exceptions: Taylor Complex Figure (TCF) was performed instead of RCF,

Cowat Fas was changed for PMR and CVLT A Form was replaced for B Form to avoid practice effect.

After 6 months patients were compared by three ways:

- With their baseline neuropsychological results
- Between patients who achieved abstinence and with patients with benzodiazepine consumption
- With the baseline neuropsychological scores of comparison group.

2.4. Statistical analysis

Sample characteristics were determinate using descriptive statistics. Due to sample characteristics, Shapiro-Wilk test was conducted for detecting normality. Group differences were assessed with Student's *t*-test for continuous probability variables and a non-parametric test (Mann–Whitney *U* test) was performed for others. To reduce false positive results, Bonferroni correction for multiple tests was performed according to each test of bivariate analysis. Bivariate analyses were performed. SPSS, version 20 for Windows was used for all analyses.

3. Results

From 102 patients older than 65 attended in the Unit, 39 patients were seeking treatment with benzodiazepines as the main substance use while 63 patients reported other substance use disorders. Out of the 39 patients with benzodiazepines misuse, n=6 (9%) were excluded: n=3 (7.7%) could not achieve neuropsychological assessment due to logistic issues, n=1 (2.6%) reported benzodiazepines abstinence in the past 6 months and n=2 (5.1%) presented diagnosis of dementia. Thus, the final sample was composed of 33 patients who met all inclusion criteria and did not meet any exclusion criteria at

baseline. No statistically significant difference between patients who participated and did not participate according demographic baseline characteristics was found. A statistical significance was found regarding MMSE results due to benzodiazepines impairment in patients group although scores are in normal range for people older than 65 years old. (Figure 1). Finally the sample was composed at baseline by n=33 patients with an average age of 73.5 years (SD=5.8) and were compared with a healthy comparison group (n=31) adjusted for age, sex and level of studies. (Table 1).

Insert Figure 1

Insert Table 1

At baseline patients presented cognitive impairments in several measures when were compared with comparison group, statistical significance results were observed in: visual immediate recall (RCF), visual delayed recall (RCF), copy (RCF), working memory (NBACK 2 and 3), immediate verbal learning (CVLT), total words learned (CVLT), set switching (STROOP 3r and 3w), verbal fluency (COWAT FAS), speed processing (SDMT), solving problems (TOL MOV and RES), nonverbal fluency (RFFT) and sustained attention (CPT-II) in all three areas omissions, variability, and perseverance (Table 2). No statistical significant differences were found in IGT. However, after Bonferroni correction, working memory (only NBACK 2), set switching (only STROOP 3w) and solving problems (only TOL RES) lose their statistical significance.

Insert Table 2

After six months of treatment, 24 patients were reassessed while 9 patients were lost during follow-up because suffered medical and social problems. Benzodiazepine abstinence was achieved by 17 patients (70.8%).

Six cognitive areas presented improvement with statistically significance when at six months follow-up patients who achieved abstinence were compared those in active consumption (Table 3). Those domains were: visual immediate recall (RCFT), visual delayed recall (RCFT), total words learned (CVLT), verbal fluency (COWAT FAS), and sustained attention (CPT-II) in two areas variability, and perseverance (Table 3). However, after Bonferroni correction, sustained attention (CPT-II) and immediate recall (RCFT) lose their statistical significance.

Insert Table 3

4. Discussion

The current study points out a cognitive impairment in all neuropsychological measures (except for decision making) secondary to benzodiazepine misuse in old adults and a significant improvement in patients who achieve abstinence during treatment process.

At baseline, our results show that old benzodiazepine misusers affected with cognitive impairment performed poorly on some specific domains. Those patients presented visual and verbal memory dysfunctions due to evocation and recovery issues, being visual memory worse performed. This visual memory alteration was specially related to a visuo-constructive impairment performance. These findings are in line with previous

research pointing out immediate visual memory and visuomotor processing speed dysfunctions (Federico et al., 2017; Mura et al., 2013). Such as other studies, attention, working memory and executive functions (verbal fluency, language comprehension, processing speed, solving problems and planning and reasoning) were also impaired (Federico et al., 2017; Helmes & Østbye, 2015). However, other authors did not find a direct influence between benzodiazepines misuse and cognitive decline (Lagnaoui et al., 2009) or even only detect a dysfunction after chronic benzodiazepines use in women (Boeuf-Cazou et al., 2011).

Cognitive impairment, mostly in executive functions, could influence quality of life, capacity of the patient to resolve ambivalence toward abstinence, treatment outcomes and prognosis (Airagnes et al., 2016; Lader, 2011). Therefore, treatment should be accurate and take into account many dimensions such cognitive domains (Airagnes et al., 2016; Crome et al., 2015).

Many studies and meta-analysis describe an increased risk for dementia in chronic benzodiazepine users (Billioti de Cage et al., 2014; Gallacher et al., 2012). However, our study showed at 6-months follow-up, an improvement after achieving abstinence in many cognitive domains altered at baseline such as verbal memory, attention and verbal fluency. The cognitive areas that recovered in our study are similar to other researches that describe improvement in some domains such as memory, attention and other executive functions after achieving abstinence (Barker et al., 2004; Tveito et al., 2014;). These cognitive positive changes could even improve after very long-term of abstinence (Barker et al., 2004), probably for this reason we only observe improvements in few domains. This point is in line with studies performed on other substances, which suggest

that very long abstinence period could improve or present more positive cognitive changes (Fein et al., 2006).

Our findings indicate that old adults may benefit from a specific treatment and tend to achieve abstinence more frequently than general population at 6-months follow-up (71% in old adults vs 27,8% in younger people) (Grau-López et al., 2012), according with other authors that describe higher success rates in older adults (Kuerbis & Sacco, 2013) and thus, it translates in a cognitive improvement in many areas affected previously (Tveito et al., 2014).

This study should be analyzed focusing on its limitations. In first instance, the sample should be greater, especially to analyze the 6-months follow-up and avoiding drop-outs. In addition, the small number of subjects did not permit stratification by pattern of use, dose, duration or type of benzodiazepine and no sub analysis was performed by gender, education or civil status. This is relevant because some studies suggested a gender difference in the relationship between benzodiazepine misuse and cognitive impairment (Federico et al., 2017; Lagnaoui et al., 2009). Secondly, the sample may have inherent age-specific cognitive changes. Third, the follow-up time could have been longer to observe other changes. Fourth, the causal inference between benzodiazepines use and cognitive impairment could be reverse. It means that elderly whose cognitive ability has declined could be more likely to misuse benzodiazepines (Takada et al., 2016), probably related to errors in taking medication due to forgetting. Although, some authors suggest that this inference may not have a serious impact (Takada et al., 2016). Finally, other important point to take in consideration is the novelty effect described as the tendency for an individual to performed better results after first time that individual is faced with

a test (Kormi-Nouri et al., 2005); in this study, comparing abstinent patients at 6 months with comparison group in basal visit a novelty effect could exist. However, in clinical practice, neuropsychologists use population-based T scores where this effect may exist.

There are several strengths in the present study. It is a study with a unique sample older than 65 years old (with a high average age of 73.5) compared with other researches (taking into consideration population older than 50 years old). Secondly, it has a prospective design with a long follow-up period (6-months) with a healthy comparison group. Third, the study was performed with a specific and complex neuropsychological protocol tailored to old age people. Fourth, neuropsychologists were blinded for type of substance used by patients. Finally, this study was conducted in a clinical setting where patients seek treatment voluntarily which it is proper to daily clinical practice.

A further research and understanding of the cognitive impairment in old age benzodiazepine misusers is needed to achieve earlier and more specific treatment approaches and better coordination with other health services tailored to this population due to high prevalence of potentially inappropriate prescriptions (Dell'Osso et al., 2015; Kurko et al., 2015; San-José et al., 2015). There are several interventions to control and reduce benzodiazepine prescription in old age people, among them: medication review and consultation with a planning of a withdrawal schedule and education about benzodiazepine use (for patients and medical care providers), and furthermore and psychotherapy (Gould et al., 2014, Lembke et al., 2018). Plus, it should be required to a deeper monitoring of prescription programs (Lembke et al., 2018). Furthermore, years and amount of consumption, type of benzodiazepine, and other sub analysis concerning educational levels and gender should be explored.

5. Conclusion

Benzodiazepine misuse in old adults may produce negative effects on cognitive skills which recovery could be possible achieving abstinence. Therefore, a tailored treatment approach and an improved prescription system should be developed in order to avoid harm and help this population to recover their own age-specific cognitive level.

Abbreviations

MMSE: mini-mental state examination test; RCFT: The Rey Complex Figure Test; CPT-II: The Conners Continuous Performance Test II; N-BACK: The N-Back Task; COWAT FAS: The Controlled Oral Word Association Test; SDMT: The Symbol Digits Modalities Test; IGT: The Iowa Gambling Task; CVLT: The California Verbal Learning Test; TOL: The Tower of London Test; RFFT: The Ruff Figural Fluency Test; STROOP: The Stroop Color and Word Test.

Figure 1. Study flow chart

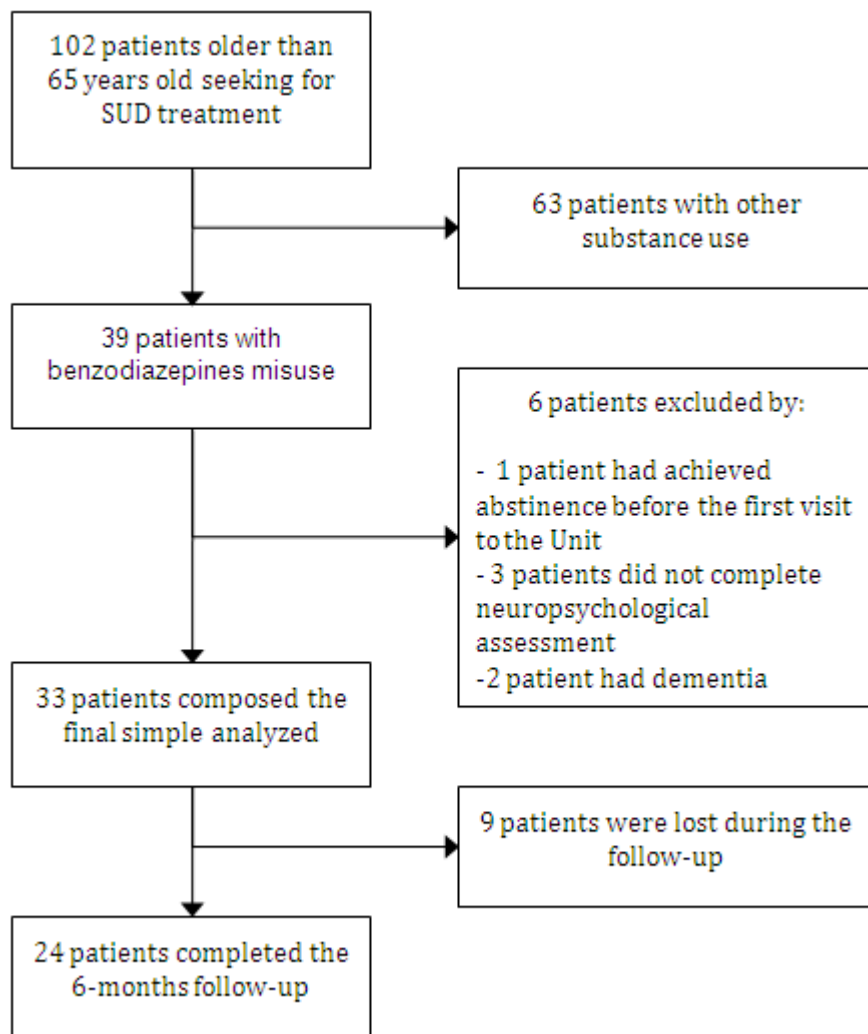


Table 1 Socio-demographic characteristics

	Benzodiazepine use disorder patients % (n=33)	Comparison group % (n=31)
Age	73.5 (SD=5.8)	72.9 (SD=7.6)
Gender		
• Male	21.9% (7)	35.5% (11)
• Female	78.1% (25)	64.5% (20)
≤10 years of education	81.2% (26)	71% (22)
>10 years of education	18.8% (6)	29% (9)
MMSE	24.9 (SD=3.46)*	28.39 (SD 1.44)

*p<0.01 (0.007)

Table 2 Neuropsychological domains at baseline (patients vs. comparison group)

Cognitive domain	Test	Variable	Mean		Statistics		<i>p</i>	<i>F</i>	95% confidence interval	
			Patients	Comparison group	<i>t</i>	<i>z</i>			Lower bound	Upper bound
Attention and executive functions	N-Back	N-Back2	7.38 (SD=3.0)	9.19 (SD=3.2)	-2.157		0.035*	56	-3.477	-0.129
		N-Back 3	4.64 (SD=2.7)	7.00 (SD=2.7)	-3.144		0.003*,**	52	-3.872	-0.855
	COWAT		25.71	38.09		-2.683	0.007*,**			
	FAS									
	SDMT		20.04 (SD=11.0)	30.44 (SD=13.4)	-3.218		0.002*,**	57	-16.872	-3.929
	STROOP	Stroop 3r	21.10	35.63		-3.296	0.001*,**			
		Stroop 3w	34.13	24.69		-2.195	0.028*			
	CPT-II	Commis-sions	14.333 (SD=7.0)	12.936 (SD=7.6)	0.673		0.504	48	-2.775	5.571
		Omissions	32.94	18.63		-3.469	0.001*,**			
		Hit RT	27.29	23.85		-0.835	0.404			
		Detectability	23.96	26.92		-0.719	0.472			
		Variability	25.015 (SD=13.7)	13.391 (SD=7.1)	3.807		0.001*,**	48	5.484	17.763
	IGT	Perseve-rance	31.52	19.94		-2.833	0.005*,**			
		IGT Total	24.89	20.85		-1.028	0.304			
		IGT NET 1	23.53	21.79		-0.446	0.655			
IGT NET 2		25.03	20.75		-1.093	0.274				
IGT NET 3		22.42	22.56		0.036	0.971				
IGT NET 4		23.19	22.02		-0.300	0.764				
IGT NET 5		23.97	21.48		-0.636	0.525				
TOL	TOL MOV	36.29	23.98		-2.761	0.006*,**				
	TOL RES	24.48	33.58		-2.076	0.038*				
RFFT	RFFT R	19.82	32.10		-2.854	0.004*,**				

Memory	RCFT	Inmediate recall	6.704 (SD=4.7)	14.094 (SD=6.9)	-4.697	0.001*,**	57	-10.540	-4.239	
		Delayed Recall	6.393 (SD=4.5)	12.500 (SD=6.3)	-4.278	0.001*,**	58	-8.965	-3.249	
		Recon V	26.241	26.774	-0.507	0.614		-2.637	1.572	
	CVLT	Inmediate recall	24.85	38.92		-3.087	0.002*,**			
		Long term recall	7.80 (SD=3.9)	9.50 (SD=3.4)	-1.839		0.071	61	-3.535	0.148
		Discrimination	27.85	36.02		-1.774	0.076			
		Total words learned	38.84 (SD=12.1)	46.53 (SD=10.5)	-2.702		0.009*,**	61	-13.385	-2.000
Visuospatial and visuoconstructive functions	RCFT	Copy	22.87	39.59	-3.654	0.001*,**				

* Result statistically significant. ** Result statistically significant after Bonferroni correction for each test.

N-BACK: The N-Back Task (N-Back2 and N-Back3 means that patients have to remember the position of the item two/three turns back); COWAT FAS: The Controlled Oral Word Association Test; SDMT: The Symbol Digits Modalities Test; STROOP: The Stroop Color and Word Test (Stroop-3r is the right response in the 3 color word sheet, and Stroop-3w is the error in the 3 color word sheet); CPT-II: The Conners Continuous Performance Test II; IGT: The Iowa Gambling Task; IGT NET 1-5: evolution through each 20 cards; TOL: The Tower of London Test (TOL Mov: total movements; TOL Res: Problem solved in fewest movement); RFFT: The Ruff Figural Fluency Test (RFFT-R: right; Recon V: recognition true positive + true negative); RCFT: The Rey Complex Figure Test; CVLT: The California Verbal Learning Test

Table 3. Neuropsychological domains at 6 months follow up comparing abstinent and non abstinent patients.

Cognitive domain	Test	Variable	Mean		Statistic		<i>p</i>	<i>F</i>	95% confidence interval	
			Abstinen- ence	Active consum- ption	<i>t</i>	<i>z</i>			Lower bound	Upper bound
Attention and executive functions	N-Back	N-Back2	7.31 (SD=3.8)	8.00 (SD=4.9)	-0.305		0.764	18	-5.429	4.054
		N-Back 3	5.79 (SD=2.8)	6.67 (SD=4.1)	-0.458		0.653	15	-4.979	3.218
	COWAT	25.47 (SD=9.9)	13.00 (SD=8.7)	2.721		0.013*,**	21	-2.939	22.002	
	FAS	23.13 (SD=10.5)	15.50 (SD=9.8)	1.309		0.208	17	-4.667	19.934	
	STROOP	Stroop 3r	10.10	6.50		-1.068	0.286			
		Stroop 3w	1.60 (SD=1.1)	1.67 (SD=1.5)	0.089		0.930	16	-1.648	1.515
	CPT-II	Commissions	14.769 (SD=7.3)	20.666 (SD=12.2)	-1.122		0.281	14	-17.172	5.377
		Omissions	7.85	11.33		-1.148	0.251			
		Hit RT	469.005 (SD=77.0)	569.886 (SD=183.3)	-1.584		0.136	14	-237.501	35.739
		Detectability	0.650 (SD=0.4)	0.403 (SD=0.2)	1.146		0.271	14	-0.215	0.708
		Variability	16.174 (SD=6.1)	29.266 (SD=18.9)	-2.247		0.041*	14	-25.586	-0.598
		Perseverance	7.35	13.50		-2.042	0.041*			
	IGT	IGT Total	-12.00 (SD=19.5)	5.00 (SD=7.0)	-1.147		0.303	5	-55.110	21.111
		IGT NET 1	-4.00 (SD=5.1)	1.00 (SD=1.4)	-1.298		0.163	5	-14.903	4.902

		IGT NET 2	-1.20 (SD=3.6)	1.00 (SD=1.4)	-0.794	0.087	5	-9.320	4.920
		IGT NET 3	0.00 (SD=7.3)	3.00 (SD=1.4)	-0.543	0.358	5	-17.201	11.201
		IGT NET 4	0.80 (SD=5.4)	-1.00 (SD=1.4)	0.441	0.300	5	-8.683	12.283
		IGT NET 5	-7.60 (SD=7.9)	1.00 (SD=4.2)	-1.401	0.106	5	-24.380	7.181
	TOL	TOL MOV	7.15	13.50	-1.870	0.061			
		TOL RES	8.65	3.75	-1.480	0.139			
	RFFT	RFFTR	8.27	6.25	-0.596	0.552			
Memory	RCFT	Immediate recall	12.30	5.10	-2.361	0.018*			
		Delayed Recall	13.06	4.40	-2.745	0.006*,**			
		Recon V	11.75	8.60	-0.995	0.320			
	CVLT	Immediate recall	6.80 (SD=1.8)	5.00 (SD=2.2)	1.909	0.071	19	-0.173	3.774
		Long term recall	9.666 (SD=2.7)	6.666 (SD=4.6)	1.874	0.076	19	-0.350	6.350
		Discrimination	91.46 (SD=6.5)	84.17 (SD=10.3)	1.955	0.065	19	-0.515	15.102
		Total words learned	48.13 (SD=10.3)	33.33 (SD=11.7)	2.866	0.010*,**	19	3.993	25.607
	Visuospatial and visuoconstructive functions	RCFT	Copy	12.91	6.70	-1.884	0.058		

* Result statistically significant. ** Result statistically significant after Bonferroni correction for each test.

N-BACK: The N-Back Task (N-Back2 and N-Back3 means that patients have to remember the position of the item two/three turns back); COWAT FAS: The Controlled Oral Word Association Test; SDMT: The Symbol Digits Modalities Test; STROOP: The Stroop Color and Word Test (Stroop-3r is the right response in the 3 color word sheet, and Stroop-3w is the error in the 3 color word sheet); CPT-II: The Conners Continuous Performance Test II; IGT: The Iowa Gambling Task; IGT NET 1-5: evolution through each 20 cards; TOL: The Tower of London Test (TOL Mov: total movements; TOL Res: Problem solved in fewest movement); RFFT: The Ruff Figural Fluency Test (RFFT-R: right; Recon V: recognition true positive + true negative); RCFT: The Rey Complex Figure Test; CVLT: The California Verbal Learning Test;

DISCUSIÓN

Discusión

A pesar de la escasa bibliografía existente en relación a la prevalencia de consumo en mayores (EMCDDA, 2017; Kessler et al., 1994; Kuerbis et al., 2014; OEDT 2017; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Regier et al., 1990; San & Arranz, 2002; Wu & Blazer, 2011), así como acerca los factores relacionados, las diferencias entre el sexo femenino y masculino, la evolución, el abordaje y el pronóstico (Finlayson et al., 1988; Kuerbis & Sacco, 2013), los estudios hallan que el consumo de sustancias en mayores genera consecuencias perjudiciales tanto de salud como de índole psicosocial y conlleva un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes (Bridevaux et al., 2004; Coulton et al., 2008; Graham et al., 1995; Hanson, 1994; Hser et al., 2001; Kerfoot et al., 2011; Kuerbis et al., 2014; Meyers et al., 1982; Rosen, 2004; Rosen et al., 2008; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2007; Schonfeld & Dupree, 1991). Así mismo, diversas investigaciones indican que uno de los efectos negativos más destacables es el deterioro cognitivo secundario al consumo (Bagga et al., 2014; Bierman et al., 2007; Billioti de Cage et al., 2014; Blow, 2014; Federico et al., 2017; Gallacher et al., 2012; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012; Kuźma et al., 2014; Mura et al., 2013; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Tannenbaum et al., 2012; Tveito et al., 2014; Zhong et al., 2015), proponiéndose una posible mejoría tras lograr la abstinencia (Bernardin et al., 2014; Heffernan et al., 2016; Kim et al., 2012; Tveito et al., 2014; Kuźma et al., 2014; Xu et al., 2017; Zhong et al., 2015).

Los estudios que conforman esta tesis han pretendido aportar más información a estas cuestiones. Los objetivos principales fueron estudiar las características del consumo de sustancias en población mayor de 65 años, analizar la aparición de deterioro cognitivo asociado a dicho consumo y la evolución del mismo en relación a la abstinencia de sustancias los 6 meses de seguimiento, estudiar la presencia de factores relacionados con el consumo según el sexo del paciente y valorar el grado de adherencia de los pacientes al régimen de tratamiento así como su pronóstico a los 6 meses y el porcentaje de abstinencia alcanzado.

1.1 Características del consumo en mayores

En el global de los 3 estudios y acorde a la hipótesis 1, se incluyen pacientes de más de 65 años, con una media de edad superior a 70, lo que contrasta con otros trabajos donde se suele considerar como anciana a la población de más de 50 años (Dürsteler-MacFarland et al., 2011; Gfroerer et al., 2003; Han et al., 2009; Rosen et al., 2008; Sachs-Ericsson et al., 2011). Así mismo, se da una equiparación por sexo, al contrario que en población general donde suele hallarse una proporción de pacientes de 75-25% hombre/mujer (Grau-López et al., 2012).

A modo descriptivo, en el tercer estudio (ver anexo), a nivel sociodemográfico, los pacientes mayores consumidores de la muestra suelen tener un nivel de estudios equiparable a población general, valorada en otros estudios (Grau-López et al., 2012). El estado civil difiere en esta muestra de población mayor al describirse más de la mitad de los pacientes como casados y residiendo con algún familiar, lo que no coincide en estudios de población general (Grau-López et al., 2012). Así mismo, se detecta un menor porcentaje de inmigración en los pacientes mayores que concuerda con las cifras de la época. Finalmente, el porcentaje de pacientes con antecedentes de índole penal es claramente inferior en la población de edad avanzada (Grau-López et al., 2012).

En referencia a la comorbilidad médica y psicopatológica, la muestra de población mayor presenta un porcentaje más elevado de patología orgánica así como psiquiátrica de la esfera afectiva y ansiosa, mientras que los estudios realizados en población general detectan claramente una mayor presencia de Trastornos de la personalidad asociados a población consumidora (Grau-López et al., 2012).

Se revela como la sustancia más frecuentemente utilizada el alcohol, seguido de las benzodiacepinas, otros fármacos de prescripción y las sustancias ilegales lo que contrasta con la población más joven donde el consumo de sustancias ilegales encabeza la lista junto con el de alcohol. El consumo de tabaco es elevado para ambas muestras y los pacientes mayores del estudio han mantenido activo ese consumo a lo largo de los años.

El policonsumo de múltiples sustancias no se da tan frecuentemente en la muestra de pacientes mayores como en la de población general y tampoco el número de ingresos previos llevados a cabo para desintoxicación (Grau-López et al., 2012).

No obstante, sí que ambas muestras coinciden en un dato, en la edad de inicio del consumo, alrededor de la adolescencia tardía (Grau-López et al., 2012).

Por tanto, nos hallamos frente a un grupo de pacientes mayores con particularidades diversas respecto al consumo de sustancias.

1.2 Cognición

Según los datos del primer estudio, y acorde a la hipótesis 2, se confirma la existencia de deterioro cognitivo en diversas áreas, secundario al consumo patológico de alcohol a largo plazo así como una tendencia a la mejoría en aquellos pacientes que lograron la abstinencia durante el periodo de seguimiento de 6 meses.

De acuerdo con la mayoría de estudios previos, los pacientes consumidores de alcohol de más de 65 años presentaban alteraciones cognitivas (en comparación con población sana de edad, sexo y nivel de estudios comparable) en los dominios de memoria visual (Stavro et al., 2012; Fama et al., 2004), memoria de trabajo (Stavro et al., 2012; Nowakowska-Domagala et al., 2017; Schmidt & Libon, 2005), aprendizaje verbal (Stavro et al., 2012), flexibilidad cognitiva (Houston et al., 2014; Stavro et al., 2012; Woods et al., 2016) y atención sostenida (Houston et al., 2014; Nowakowska-Domagala et al., 2017; Stavro et al., 2012). No obstante, algún autor había reportado, previamente, la no selectividad de la afectación cognitiva en estos pacientes (Stavro et al., 2012), o la no especificidad de dichas alteraciones en población mayor, alegando que en jóvenes podrían darse las mismas alteraciones con el consumo crónico de alcohol (Woods et al., 2016).

Los hallazgos del presente estudio implican un retraso en la consolidación de la memoria así como una fluctuación para mantener la atención de forma sostenida y un detrimento de la memoria de trabajo. Todo ello, constatado por diversos investigadores, se relaciona con una peor capacidad para llevar a cabo el proceso de toma de decisiones

en la población consumidora de sustancias (Bechara & Martin, 2004; Campbell et al., 2013).

Todas estas alteraciones se han relacionado con el daño cerebral secundario al consumo crónico de alcohol (Nowakowska-Domagala et al., 2017) y se requeriría de un abordaje de tratamiento específico con el objetivo de fortalecer dichas habilidades (como llevar a cabo una rehabilitación cognitiva, entre otros) (Bernardin et al., 2014; Blume & Marlatt, 2009). A pesar de ello, no disponemos de estudios que comparen el estado cognitivo antes y después del periodo de consumo de alcohol, por lo que desconocemos si estas disfunciones están también relacionadas con la predisposición a desarrollar el Trastorno por consumo en sí mismo (Nowakowska- Domagala et al., 2017).

Entre los resultados obtenidos, destaca una afectación importante de los dominios de memoria, atención y funciones ejecutivas, que pueden implicar una disfunción cerebral frontal (Nowakowska- Domagala et al., 2017), aunque podrían existir otras áreas alteradas (Kim et al., 2012; Sachdeva et al., 2016). Esta afectación cognitiva, principalmente en relación con las áreas de memoria y funciones ejecutivas, puede alterar la calidad de vida, la capacidad del paciente para resolver en relación a la abstinencia al alcohol, así como los resultados del tratamiento, la evolución del paciente y el pronóstico (Blume & Marlatt, 2009; Le Berre et al., 2013; Woods et al., 2014). Por ello, resulta imprescindible tener en consideración la dimensión cognitiva a la hora de llevar a cabo un modelo de tratamiento específico en pacientes ancianos con consumo patológico de alcohol (Bernardin et al., 2014).

En referencia a la hipótesis 2, tras 6 meses de seguimiento, se halló en los pacientes del estudio que habían logrado la abstinencia a alcohol una tendencia a la mejoría en diversos dominios cognitivos (memoria, aprendizaje verbal, atención y memoria de trabajo); esto podría apuntar al hecho de que una abstinencia más prolongada podría mejorar el funcionamiento cognitivo y pronóstico de estos pacientes. Los resultados encontrados coinciden con estudios previos donde se postula que la afectación secundaria al alcoholismo puede mejorar en diversas áreas tras conseguir mantener la abstinencia (Kim et al., 2012; Moos & Moos, 2006). Los dominios cognitivos que mejoran en el presente estudio, coinciden con aquéllos hallados en investigaciones similares, las cuales describen una recuperación en áreas de memoria, atención, memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas, tras lograr la abstinencia a alcohol el

paciente (Bernardin et al., 2014; Pitel et al., 2009; Stavro et al., 2012). Así mismo, estos autores postulan que dichos cambios positivos, pueden incluso mejorar en mayor medida tras periodos más prolongados de abstinencia (1 año) (Bernardin et al., 2014; Fein et al., 2006; Stavro et al., 2012).

En el segundo estudio, y acorde a la hipótesis 2, se describe una afectación en cognición secundaria al consumo crónico de benzodiazepinas en todos los dominios (a excepción de toma de decisiones), del mismo modo que una mejoría estadísticamente significativa en aquellos pacientes que lograron la abstinencia completa durante el proceso de tratamiento.

Los hallazgos indican puntuaciones alteradas, en los pacientes con mal uso de benzodiazepinas, en dominios de memoria visual (especialmente, visuo-constructiva) y verbal, que coinciden con estudios previos donde se detectaban disfunciones en memoria visual inmediata y en velocidad de procesamiento visuomotor (Federico et al., 2017; Mura et al., 2013). Así mismo, y como se había detectado previamente, también se han hallado alteraciones en áreas de atención, memoria de trabajo y diversas funciones ejecutivas (fluencia verbal, comprensión del lenguaje, velocidad de procesamiento, resolución de problemas, planificación y razonamiento) (Federico et al., 2017; Helmes & Østbye, 2015). Por el contrario, algunos autores postulan no haber hallado una relación directa entre el mal uso de benzodiazepinas y el declive cognitivo (Lagnaoui et al., 2009) y otros detectan dicha disfunción relacionada con el consumo crónico únicamente en mujeres (Boeuf-Cazou et al., 2011).

Estas alteraciones de los procesos cognitivos, principalmente en el área de funciones ejecutivas, puede alterar la calidad de vida del paciente, así como su capacidad para llevar a cabo adecuadamente el proceso de tratamiento con el fin de alcanzar la abstinencia y lograr una evolución y un pronóstico más favorables (Airagnes et al., 2016; Lader, 2011). Por lo que se debería plantear un abordaje de tratamiento específico, que englobe la dimensión cognitiva en pacientes ancianos con consumo patológico de estas sustancias (Airagnes et al., 2016; Crome et al., 2015).

En la línea del consumo patológico de benzodiazepinas y en relación a la hipótesis 2 del presente estudio, aunque diversos estudios y metaanálisis han descrito un riesgo incrementado de sufrir demencia en estos pacientes (Billioti de Cage et al., 2014; Gallacher et al., 2012), nuestros datos objetivan una clara mejoría a los 6 meses de

seguimiento tras haber logrado la abstinencia completa a sustancias, en dominios de memoria verbal, atención y fluencia verbal. Estos resultados concuerdan con otras investigaciones previas que describen una mejoría en áreas cognitivas como la memoria, la atención y otras funciones ejecutivas, una vez suprimido el consumo (Barker et al., 2004; Tveito et al., 2014).

Finalmente, esa mejoría en el funcionamiento cognitivo podría ser mayor, inclusive, tras un periodo más prolongado de tiempo de abstinencia (Barker et al., 2004; Fein et al., 2006).

1.3 Diferencias atribuibles a la variable sexo del paciente *(Ver Anexo 1)*

En el tercer estudio y acorde a la hipótesis 3, se han detectado patrones de consumo claramente diferenciados según el sexo del paciente, en población consumidora mayor, lo que coincide con la literatura publicada (Mc Hugh et al., 2017; Greenfield et al., 2010).

A nivel epidemiológico, el riesgo de desarrollar un Trastorno por consumo varía entre hombres y mujeres así como también se diferencian en la motivación para utilizar la sustancia (las mujeres tienden a consumir como respuesta a situaciones de estrés o emociones negativas) (Greenfield et al., 2010; Minutillo et al., 2016). Habitualmente, los hombres suelen tener mayor facilidad para acceder a las sustancias (Mc Hugh et al., 2017) y las mujeres suelen presentar menores tasas de consumo de riesgo o consumo de gravedad para la mayoría de las sustancias (alcohol, tabaco y drogas ilícitas) (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016; Mc Hugh et al., 2017; Moos et al., 2009). En esta línea, los resultados del presente estudio coinciden, hallándose una prevalencia más elevada de consumo de alcohol en hombres respecto a las mujeres, al contrario que ocurre con las drogas de prescripción, hallándose un mayor consumo patológico de benzodiazepinas y otros fármacos entre el sexo femenino, lo que concuerda con otros estudios previos (Greenfield et al., 2010; Moos et al., 2009). No obstante, los datos disponibles en lo referente al consumo de fármacos son contradictorios puesto que algunos estudios describen prevalencias similares entre ambos sexos (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016; Greenfield et al., 2010). Así mismo, se han observado diferencias entre ambos sexos en relación a la

dosis de sustancia utilizada, siendo más elevado y de mayor gravedad el consumo de alcohol en hombres pero, por el contrario, no hallándose discrepancias en cuanto al consumo de benzodiazepinas utilizadas entre hombres y mujeres, resultando las dosis, para ambos sexos, francamente elevadas. Finalmente, el estudio actual también detecta diferencias de sexo en relación a consumo de tabaco, estando estrechamente relacionado con el sexo masculino, vinculando el ser hombre con una edad más temprana de inicio, mayor consumo a lo largo de la vida y estar en consumo activo en la actualidad, corroborando datos de estudios previos (Greenfield et al., 2010).

La edad de riesgo para un inicio del consumo suele ser, mayoritariamente, la adolescencia (Vega et al., 2002); no obstante, las mujeres suelen iniciarlo a una edad más tardía (Greenfield et al., 2010; Keyes et al., 2010; Minutillo et al., 2016), presentando un curso mucho más acelerado entre el debut de la patología y la necesidad de búsqueda de tratamiento (Greenfield et al., 2010; Hernández-Ávila et al., 2004; Lewis & Nixon, 2014). Esto concuerda con el presente proyecto, donde la edad de debut del consumo es inferior en hombres tanto para alcohol como para tabaco.

Otra de las variables de interés en el abordaje de los pacientes consumidores es el craving. A pesar de que el craving por el consumo suele reducirse con la edad (Hintzen et al., 2011), se trata de un tema muy poco estudiado que en general describe a las mujeres como las que más lo padecen (Minutillo et al., 2016), lo que contradice los resultados del presente estudio que halla mayores niveles de craving autoreportado en hombres, a los 6 meses de seguimiento.

El trastorno por consumo de sustancias se relaciona con múltiples comorbilidades médicas y efectos negativos en la salud de los pacientes mayores consumidores a nivel cardiovascular, digestivo, oncológico, etc., así como con un incremento de la mortalidad (Gaudet et al., 2013; Mc Hugh et al., 2017; Hogan et al., 2003; Kuerbis et al., 2014; Schulte & Hser, 2014; Schwarzsinger et al., 2017). Se ha descrito que, debido al auge del consumo en mujeres de edad avanzada durante las últimas décadas, la morbi-mortalidad relacionada se ha incrementado hasta reducirse las marcadas diferencias de sexo que existían previamente (CDC, 2011; CDC, 2013; CDC, 2018; Greenfield et al., 2010; Milic et al., 2018; Griffin et al., 2015; Hernández-Ávila et al., 2004; Mc Hugh et al., 2017; U.S. Department of Health and Human Services, 2014). A pesar de ello, en la

muestra actual de pacientes del estudio, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en la patología médica comórbida, a excepción de una mayor presencia de trastornos cardiovasculares en hombres.

En lo referente a la comorbilidad psiquiátrica, los Trastornos depresivos y ansiosos se dan más frecuentemente en personas del sexo femenino, en población consumidora general, según los trabajos previos (Conway et al., 2006; Greenfield et al., 2010; Khan et al., 2013a; Khan et al., 2013b; Minutillo et al., 2016). En esa línea, el actual estudio ha detectado mayor aparición de psicopatología afectiva y ansiosa en las mujeres mayores con consumo de sustancias en comparación con la sufrida por los hombres de la muestra. Así mismo, las puntuaciones de la escala STAI-s y de la BDI dan fortaleza a los datos. En relación a los Trastornos de la personalidad, los mismos estudios dan soporte a que es el sexo masculino el más propenso a presentarlos (principalmente, personalidad antisocial) (Conway et al., 2006; Khan et al., 2013a; Khan et al., 2013b), pero en el presente trabajo, no obstante, no se hallan diferencias al respecto. Finalmente, los antecedentes familiares en estos pacientes se han detectado, mayoritariamente, entre el sexo femenino, destacando los de índole psiquiátrico y no se han hallado diferencias respecto a antecedentes familiares de trastorno por consumo de sustancias entre hombres y mujeres. Esto concuerda con resultados de estudios previos (Greenfield et al., 2010).

La calidad de vida, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la percepción de un individuo de su situación de vida, en su contexto de cultura y sistema de valores y en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones, se relaciona, generalmente, con peores puntuaciones en mujeres (Greenfield et al., 2010; Daigre et al., 2017; Laudet, 2011). Un resultado congruente es el obtenido en el presente trabajo, detectándose puntuaciones inferiores en las mujeres mayores con problemática de consumo, principalmente, en lo referente al componente físico.

Respecto a las variables sociodemográficas, la soledad se considera un factor de riesgo para el desarrollo de un Trastorno por consumo en hombres mayores (Hanratty et al., 2018; Moos et al., 2009). El trabajo actual enfatiza el vivir solo como un factor relacionado aunque, describe diferencias entre ambos sexos (la viudedad sería un factor más estrechamente relacionado con las mujeres mientras el estado civil soltero o

divorciado, con los hombres). Así mismo, detecta una mayor tendencia a presentar antecedentes de índole legal entre los miembros del sexo masculino, lo que concuerda con resultados previos (Greenfield et al., 2010; Sonne et al., 2003).

Algunas investigaciones postulan que las mujeres presentan una mayor dificultad a la hora de solicitar tratamiento, principalmente, si se trata de un abordaje especializado (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016; Edlund et al., 2012; Greenfield et al., 2007; Greenfield et al., 2010), siendo esta infrautilización de los recursos especialmente destacable entre las consumidoras de alcohol (Alvanzo et al., 2014; Khan et al., 2013a), con mayor tendencia a buscar ayuda en servicios generales de salud (Edlund et al., 2012). Diversos motivos podrían estar relacionados tales como la ausencia de información y conocimiento referente a las consecuencias negativas de salud derivadas del consumo, la tendencia a consumir en solitario y a esconder el problema, el miedo al estigma, etc. (Minutillo et al., 2016). En la muestra de pacientes del estudio, los hombres tienen una historia mayor de tratamientos previos especializados para el consumo (centros ambulatorios de adicciones y unidades de desintoxicación), lo que concuerda con los datos previos y, por el contrario, las mujeres, tienden a recibir más tratamiento psicofarmacológico (ansiolíticos y antidepresivos, principalmente) y psicoterapéutico, lo que concuerda con esa tendencia a la utilización de servicios asistenciales generales de salud mental. En esa misma línea, factores de índole social también se han relacionado con una menor tendencia entre las mujeres a vincularse a los regímenes de tratamiento (escaso soporte familiar, responsabilidades del cuidado de los hijos, etc.) (Greenfield et al., 2007; Khan et al., 2013a; Khan et al., 2013b; Milic et al., 2018). En la muestra actual, no sólo el estado civil o la coexistencia que impliquen soledad y un escaso soporte se han revelado como factores de riesgo relacionados, sino que, a su vez, esta ausencia de soporte puede relacionarse con la mayor presencia de factores estresantes, los cuales se han detectado mayoritariamente entre las mujeres.

1.4 Pronóstico: Adherencia y Mantenimiento de la abstinencia

Algunos autores describen que tanto la presencia de un Trastorno por consumo como de problemas de índole mental incrementan el riesgo de evolución más tórpida y peores

resultados clínicos (Wu & Blazer, 2014). Así mismo, se ha referido que los mayores con consumos de larga evolución que presentan deterioro cognitivo secundario pueden verse limitados a la hora de llevar a cabo con éxito terapias cognitivo-conductuales y de otra índole puesto que tienen alteradas diversas capacidades como la memoria y las funciones ejecutivas y puede resultarles complicado el poder elaborar (Bernardin et al., 2014). No obstante, en el global de los 3 estudios realizados destaca, acorde a la hipótesis 4, que los adultos mayores afectados de un Trastorno por consumo de sustancias se benefician de un abordaje y de un programa de tratamiento específicos al lograr alcanzar la abstinencia tras 6 meses de seguimiento en una proporción mucho mayor a la población general con problemas de consumo (Grau-López et al., 2012). Este dato ya había sido objetivado por autores en el pasado, que describían tasas de éxito mayor entre los consumidores de edad avanzada (Kuerbis & Sacco, 2013; Ros-Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b), lo que se traduce, a su vez, en una mejoría cognitiva en diversas áreas afectadas previamente y, por tanto, en un pronóstico más favorable (Moos & Moos, 2006; Tveito et al., 2014). Finalmente, existen investigaciones que describen un mejor pronóstico con resultados más favorables entre las mujeres, incluyendo el mantenimiento de la abstinencia (Carew & Comiskey, 2018; Satre et al., 2004c), no siendo el caso de nuestra muestra de pacientes, donde la logran por igual, al igual que sugieren otras investigaciones previas (Greenfield et al., 2010; McHugh et al., 2017).

La adherencia de estos pacientes mayores al seguimiento es otro punto relevante. Se considera que es mayor a la hallada en población adulta general (Oslin et al., 2002; Ros-Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b; Satre et al., 2004b) y la mayoría de los autores no describen diferencias en la retención al tratamiento entre hombres y mujeres (Bornstein et al., 2015; Greenfield et al., 2007; Greenfield et al., 2010; Korte et al., 2011). El presente proyecto confirma dichos datos, siendo la adherencia mucho mayor entre los ancianos, sin detectarse diferencias debidas al sexo a los 6 meses de seguimiento.

Con estos resultados, reportados ya en diversas investigaciones, es importante resaltar que los adultos mayores afectados de un Trastorno por consumo de sustancias podrían beneficiarse de un régimen de tratamiento específico (Kuerbis & Sacco, 2013; Ros-

Cucurull et al., 2018a; Ros-Cucurull et al., 2018b), sobre todo, si se inicia en etapas tempranas y se mantiene en el tiempo hasta la recuperación global (Evans et al., 2013). Así mismo, dadas las diferencias halladas entre hombres y mujeres, se debería plantear hacer un esfuerzo por incorporar la variable sexo al abordaje de tratamiento con el fin de mejorar aún más los resultados (Greenfield et al., 2010).

1.5 Limitaciones y fortalezas

Como limitaciones de los trabajos presentados se identifica que:

En el primer y segundo artículo, ambos relacionados con la función cognitiva en pacientes mayores consumidores, la muestra debería ser más amplia, principalmente, para proceder al análisis a los 6 meses de seguimiento evitando el tener pérdidas de pacientes y el periodo de seguimiento más prolongado (de 1 año) para poder objetivar otros cambios y mejoras en la función cognitiva. Así mismo, no se han llevado a cabo subanálisis ni estratificación por sexo, nivel educacional, estado civil, tipo de patrón de consumo, dosis, evolución del trastorno o tipo de sustancia debido a las características de la muestra pero, no obstante, estudios previos han sugerido una relación entre el consumo de sustancias y el déficit cognitivo independiente de dichas variables (Houston et al., 2014). Por el contrario, algunos autores sí lo consideran relevante y han sugerido que podría existir diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la relación entre consumo de benzodiazepinas y afectación cognitiva (Federico et al., 2017; Lagnaoui et al., 2009). Otra de las limitaciones es que la muestra de pacientes podría presentar cambios cognitivos inherentes a la edad en sí misma. Además, el consumo fue autoreportado por los propios pacientes y es conocido que éstos tienden a minimizarlo. Y, no se llevaron a cabo análisis teniendo en consideración los años de evolución del trastorno o el consumo medio de la sustancia durante el último año. Así mismo, tampoco se diferenció entre consumo con patrón de *binge* y consumo diario, habiéndose relacionado con neurotoxicidad y daño cognitivo en población joven (Martinotti et al., 2017). Otro punto importante a tener en consideración es la existencia de un *novelty effect* definido como la tendencia de un individuo a lograr mejores resultados tras haberse expuesto a un test previamente (Kormi-Nouri et al., 2005); en el presente estudio, al comparar los resultados neuropsicológicos de los pacientes tras 6 meses de seguimiento con el grupo de comparación en la visita basal, dicho efecto podría existir.

No obstante, en la práctica clínica habitual, los neuropsicólogos utilizan *T scores* de población mayor general cuando este efecto puede aparecer. Finalmente, en relación al tercer artículo centrado en el déficit cognitivo secundario al consumo patológico de benzodiazepinas, la relación causal podría suponerse inversa y plantear que aquellos adultos mayores con problemas en la esfera cognitiva tendiesen a utilizar incorrectamente o abusar de benzodiazepinas por pérdida de facultades y olvidos (Takada et al., 2016) aunque, los mismos autores que lo sugieren aseguran que dicha inferencia no tendría un impacto relevante (Takada et al., 2016).

En el tercer estudio, también el periodo de seguimiento podría ser mayor con el fin de poder observar otros cambios y de estudiar la morbi-mortalidad de estos pacientes mayores. Aunque se trata de una muestra amplia, la unidad de tratamiento pertenece a un Hospital Universitario de alta complejidad, por lo que los pacientes en seguimiento podrían representar casos más severos. Así mismo, no se ha considerado, en esta ocasión, la existencia de afectación cognitiva y su posible influencia sobre los resultados y el pronóstico de los pacientes hombres y mujeres como tampoco se ha tenido en cuenta los rasgos temperamentales de los pacientes, que algunos autores correlacionan con la presencia de mayor comorbilidad psiquiátrica (Martinotti et al., 2008). Finalmente, no se ha llevado a cabo un análisis específico de cada uno de los tratamientos psicofarmacológicos utilizados en los pacientes, como posible influencia en las tasas de adherencia y abstinencia a los 6 meses de seguimiento, que algunos autores postulan puede darse (Kenna et al., 2014).

También debemos tener en consideración las diversas fortalezas del presente trabajo:

Se trata de una muestra de pacientes única, todos ellos mayores de 65 años, con una media de edad superior a 70 en los tres estudios (a diferencia de otros trabajos donde se considera como anciana a la población mayor de 50 años). En segundo lugar, se ha llevado a cabo un diseño prospectivo con un periodo prolongado de seguimiento de 6 meses, donde se han tenido escasas pérdidas y se ha utilizado un grupo de comparación con voluntarios sanos, grupo comparativo con edad, sexo y nivel de estudios. Así mismo, los estudios se han llevado a cabo en un *setting* clínico donde los pacientes acudían a solicitar tratamiento y seguimiento por iniciativa propia, lo que aproxima los resultados a la práctica clínica real. Finalmente, los dos trabajos sobre alteraciones

cognitivas se han realizado mediante un específico y complejo protocolo neuropsicológico, adaptado a población mayor y los entrevistadores eran ciegos para el tipo de sustancia que utilizaban los pacientes.

1.6 Líneas de investigación futuras

A pesar de que se han realizado importantes avances en relación a las características, las diferencias entre sexos, las consecuencias negativas, la evolución y el pronóstico, etc, los interrogantes aún son considerables, por lo que es preciso continuar con el estudio de los pacientes de edad avanzada afectados de Trastorno por consumo de sustancias con el fin de profundizar en sus requerimientos y abordaje específicos (Dell’Osso et al., 2015; Kurko et al., 2015; San-José et al., 2015).

Líneas de investigación futuras a considerar, teniendo en cuenta la relevancia de las variables edad y sexo, serían el seguimiento del proceso a más largo plazo (12 o 18 meses) con el fin de poder objetivar otros cambios. Otro dato interesante sería llevar a cabo un subanálisis de las variables cognitivas para valorar la relación entre la alteración y los años de consumo de sustancia, el sexo del paciente o el nivel educacional puesto que se ha sugerido, en el pasado, que el logro de la abstinencia podría estar relacionado con dichas variable (Scheurich, 2005). También resultaría de interés, la realización de estudios comparativos de población mayor con población consumidora general en términos de epidemiología, características, métodos de cribado, tratamiento y evolución y pronóstico. Sería relevante poder ampliar los conocimientos de consumo de sustancias ilegales en población mayor. Además, se podría implementar la realización de grupos de terapia dirigidos al mantenimiento de la abstinencia para población mayor de 65 años y para población mayor del sexo femenino y estudiar su evolución y curso, así como el nivel de satisfacción con dicho abordaje específico o, incluso, estudiar las diferencias y los resultados finales entre población consumidora mayor atendida en recursos asistenciales generales o la vinculada a recursos específicos para valorar la necesidad de su implantación. Finalmente, y dada la gravedad y la magnitud de la posible afectación en una población mayor ya de por sí, extremadamente vulnerable, una realización de estudios de calidad de vida más completos sería necesaria así como la creación de políticas asistenciales concretas dirigidas a mejorar la asistencia en esta franja de población.

CONCLUSIONES

8. Conclusiones

Siguiendo las hipótesis planteadas, en el presente trabajo se concluye que:

1. El Trastorno por consumo de sustancias, principalmente legales, en población mayor de 65 años es un trastorno existente en la práctica clínica diaria.
2. Las características propias de la población mayor difieren de las halladas en población consumidora general.
3. El consumo de sustancias en mayores genera consecuencias perjudiciales tanto a nivel médico como psicosocial.
4. El Trastorno por consumo de alcohol en población mayor produce efectos negativos en la esfera cognitiva en áreas de memoria, atención y funciones ejecutivas.
5. Las alteraciones cognitivas secundarias a un consumo crónico de alcohol en población mayor pueden mejoran tras lograr la abstinencia durante el proceso de tratamiento.
6. El Trastorno por consumo de benzodiacepinas en población mayor produce efectos negativos en la esfera cognitiva en la mayoría de los dominios.
7. Las alteraciones cognitivas secundarias a un consumo crónico de benzodiacepinas en población mayor pueden mejoran tras lograr la abstinencia durante el proceso de tratamiento.
8. Existen claras diferencias de tipo sociodemográfico, clínico y terapéutico entre los hombres y las mujeres mayores de 65 años afectos de un Trastorno por consumo de sustancias que interfieren en el tipo de abordaje que deberemos llevar a cabo.

9. La población mayor afecta de un Trastorno por consumo de sustancias mantiene una mejor adherencia a los regímenes de tratamiento y logra en mayor porcentaje la abstinencia a sustancias que la población general, lo que indica una evolución y un pronóstico más favorables.

10. Por tanto, la no detección o filiación del problema es el único impedimento para lograr un resultado favorable en mayores. La implantación de programas de tratamiento centrados en población anciana con un abordaje específico son de utilidad para asegurar un *outcome* favorable y lograr retornar a estas personas la capacidad cognitiva propia de su franja de edad.

ANEXOS

ARTÍCULO 3
**Sex differences in an old adult sample with substance use
disorder: A 6 months follow-up study**

**Sex differences in an old adult sample with substance use disorder: A 6 months
follow-up study**

Elena Ros-Cucurull^{a,b,c}, Raúl Felipe Palma-Álvarez^{a,b,c}, Constanza Daigre^{a,c}, Carlos Jacas^{b,c}, Marta Perea^{a,b}, Marta Sorribes-Puertas^{a,b}, Marta Quesada^{a,b,c}, Rocío Martínez-Arias^d, Salvador Ros-Montalbán^e, Miguel Casas^c, Josep Antoni Ramos-Quiroga^{b,c}, Carlos Roncero^f, Lara Grau-López^{a,b,c}

a. Addiction and Dual Diagnosis Unit. Vall Hebron University Hospital. Barcelona, Spain

b. Psychiatry Service. CIBERSAM. Vall Hebron University Hospital. Barcelona, Spain

c. Autonomous University of Barcelona. Barcelona, Spain

d. Adult Psychiatry Outpatient Unit. Psychiatry Service. Gerona, Spain

e. International Institute for Neuroscience. Barcelona, Spain

f. Psychiatry Service. Health Care Complex. Institute of Biomedicine. University of Salamanca. Spain

ABSTRACT

Substance use disorder (SUD) is a worldwide concern that has its own particularities regarding age and sex. This study aims to assess the differences between old SUD women and men regarding socio-demographics, clinical factors and outcomes. A 6-months follow-up longitudinal study was conducted in an outpatient center, on a convenience sample of 115 SUD old adults (≥ 65 years old, average age of 71.57). Descriptive, bivariate, and multivariate analyses were performed. Data showed statistical significant differences between men and women related to sociodemographic variables (marital status, coexistence, criminal records and stress factors), medical and psychiatric conditions (women suffer higher rates of depression and anxiety, with worse health-related quality of life), family records (women had more presence of family psychiatric records) and SUD related parameters (men tend to use more alcohol, had an early onset, consume higher doses, report more craving and more tobacco life use while women had higher rates of prescription drugs use). At 6-month follow-up, the whole sample showed excellent rates of adherence and abstinence, without sex differences. The study points out sex differences on several sociodemographic and clinical variables, indicating their specific needs. This research could facilitate better approaches by considering a sex perspective in SUD old adults.

Key words: old adults; substance use disorder; sex; alcohol; benzodiazepines; prescription drug.

1. Introduction

Global population is aging due to the increase of life expectancy and low fertility (Christensen et al., 2009). There are many definitions of old adults, and there is no consensus at what age a person can be considered old (WHO, 2002). Currently, WHO describes the age of 65 years as “elderly”, coinciding with reception of pension benefits (WHO, 2002). This concept fits relatively well for developed countries (WHO, 2002).

Old adults seeking treatment for alcohol and other drug use have increased during the last decades and are expected to raise from 2.8 million in 2002-2008 to 5.7 million in 2020 (Koechl et al., 2012; Lintzeris et al., 2016; Monds et al., 2017; Moos et al., 2004, Wu & Blazer, 2011). Existing prevalence studies are heterogeneous, making it difficult to draw broad conclusions (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004), showing a wide range of alcohol, benzodiazepine and other substance use (Maree et al., 2016; Pariente et al., 2016; Singh & Sarkar, 2016). This wide range is due to sample characteristics such as age, gender, geography, what is considered a risky consumption, study setting and screening method (Lopes Nogueira et al., 2013; Moore et al., 2006; Moos et al., 2004). Deepening in each substance, the prevalence of alcohol use disorder in old adults could oscillate between 5-49% depending on the sample characteristics (Conigliaro et al., 2000; Lopes Nogueira et al., 2013). The prevalence of benzodiazepine and other prescription drug use disorder oscillates between 3-47% (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Maree et al., 2016; Singh & Sarkar, 2016), although the potential misuse of prescription drugs could be as high as 72.4% (Maree et al., 2016). The prevalence of illegal drugs in old adults is extremely variable due to the difficulty to study this substance in this population. It has been reported prevalence of marihuana,

cocaine and opioids in emergency rooms being 2.4%, 1.9% and 11.6% respectively for each substance (Rockett et al., 2006). Finally, the prevalence of tobacco use fluctuates from 20% to 85% (Blazer & Wu, 2009a; Sach-Ericsson et al., 2011).

Although being a man is the main factor related to alcohol use through life (Lopes Nogueira et al., 2013, O'Connell et al., 2003), prescription drug use increases with age, mostly in women (Olfson et al., 2015). Regarding illegal drug use, recent studies describe that consumption remains at old age and may even increase for psycho stimulants to mitigate changes associated with aging (Wu & Blazer, 2011; Arndt et al., 2011).

Substance use disorder (SUD) has several negative socio-psychobiological consequences in this age group (Mc Hugh et al., 2017), including cognitive impairment (Airagnes et al., 2016; Ros-Cucurull et al., 2018; Sachdeva et al., 2016), medical issues such as falls, respiratory failure and delirium (Airagnes et al., 2016; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Maree et al., 2016), social and functional weakening (Crome et al., 2015; Kuerbis & Sacco, 2012). Furthermore, SUD is related to co-occurring mental comorbidities between 7% and 71% (namely as dual diagnosis [DD]) (Searby et al., 2015; Bartels et al., 2008), specially depression and anxiety with alcohol and chronic benzodiazepine use (Bartels et al., 2008; Hogan et al., 2003; Voyer et al., 2009). DD impacts old adults in different ways, being associated with frequent relapse, poor treatment engagement and overall unsatisfactory treatment outcomes (Searby et al., 2015; Bartels et al., 2008). In addition, depression and consumption produce higher severity, social impairment, increased suicide risk and tend to chronicity (Prigerson et al., 2001; Voyer 2009). However, DD has been neglected and minimal studied in old

adults and gender-related differences in old adults, generating a hidden affected population of old adults (Searby et al., 2015).

Bereavement, retirement, unemployment, medical and psychiatric illness (mostly depressive symptomatology) are common events late in life (Milic et al., 2017a, 2017b), and are also risk factors related to SUD in old adults (Blow, 2014; Kuerbis & Sacco, 2012; Maree et al., 2016; Wu & Blazer, 2011). There are several key differences in biological, psychological and social aspects between men and women that may influence the SUD (Becker & Koob, 2016; Minutillo et al., 2017). Presence of old women with SUD is increasing (Greenfield et al., 2010; Milic et al., 2018), and furthermore, negative outcomes and adverse medical (e.g. falls or osteoporosis worsening in menopausal and postmenopausal women), psychiatric and functional consequences, including quality of life, are worse in women (Greenfield et al., 2010; Griffin et al., 2015; Hernández-Ávila et al., 2004; Mc Hugh et al., 2017; Milic et al., 2018). Old women with SUD are a specific understudied group as well as pregnant women, and DD women (Greenfield et al., 2007; Evans & Reynolds, 2015). This particular issue has been specially neglected in old adults, despite the prevalence and negative consequences mentioned above, and until recently research on substance use had been focused mostly on males (Mc Hugh et al., 2017). Fortunately, current literature is starting to concentrate on the biology, epidemiology and treatment of SUD with a sex overview and the importance of understanding its influence in substance use etiology and maintenance (Evans & Reynolds, 2015; Milic et al., 2018; Mc Hugh et al., 2017).

Regarding treatment adherence and related outcomes, old people demonstrate better adherence and outcomes in SUD treatment, and even a higher motivation and capacity

to change than younger patients (Oslin et al., 2002; Sattar et al., 2003; Satre et al., 2004; Ros-Cucurull et al., 2018). Some authors report that men and women do not substantively differ in SUD treatment (Greenfield et al., 2010; Mc Hugh et al., 2017), while others support that outcomes seem to be better in old women (Carew & Comiskey, 2018; Satre et al., 2004).

This study aims to assess sociodemographic, clinical and therapeutic factors, and outcomes related to SUD in old age people and emphasizing in sex differences in those variables.

2. Methods

A 6-months follow up longitudinal study was conducted from January 2015 to January 2017 in an outpatient treatment center for addictions in Barcelona, Spain. Patients with 65+ years old with SUD were invited to participate and recruited. A convenience sample method was performed. The patients came from usual referral centers, such as general practitioner, emergency services, outpatient general mental health units and other medical services.

This study was approved by the Vall Hebron University Hospital Ethics Committee according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013). Patients did not receive any financial compensation.

Inclusion criteria were to be aged equal or above 65, meet SUD criteria according to DSM-5, be in active consumption (at first visit), accept to participate and stayed for the follow-up after 6 months. All patients signed the informed consent before being included. Exclusion criteria were language barrier or insufficient fluency in Spanish and being included in a pharmacological clinical trial.

2.1 Measures

- **Sociodemographic features, medical comorbidities, and family history of medical and psychiatric issues:** a questionnaire designed ad hoc was used to collect these variables; this data was collected in the first interview. This questionnaire includes variables related to self-perceived problems on personal, family or financial areas (these variables are recorded as “Stress Factors”).
- **EuropASI (European Addiction Severity Index):** the EuropASI is a semi-structured interview that collects information about general medical status, occupational and economic status, alcohol consumption, consumption of other drugs, legal problems, family and social relationships, and psychological status (Kokkevi & Hartgers, 1995; Sánchez-Hervás et al., 2009).
- **Psychiatric comorbidities:** psychiatric comorbidities were evaluated using different interviews and inventories (all validated for Spanish population): Semi-Structured Clinical Interview for Axis I Disorders of the DSM-IV (SCID-I) (First et al., 2012), Semi-Structured Clinical Interview for Axis II Disorders of the DSM-IV (First, 1997).
- **BDI-I (Beck Depression Inventory):** was used to assess the presence of depressive symptoms over the past two weeks. The BDI is a 21- item, self-report rating inventory that measures characteristic attitudes and symptoms of depression (Beck et al., 1996; Conde & Useros, 1997).
- **STAI (State-Trait Anxiety Inventory)** is a commonly used measure of trait and state anxiety. It can be used in clinical settings to diagnose anxiety. It has 20 items for assessing trait anxiety and 20 for state anxiety. Higher scores indicate greater anxiety (Spielberger, 1989).

- **HRQoL (Health-related Quality of Life).** The Short-Form 36 (SF-36) is a widely administered instrument which has in the 36 questions to measure functional health and well-being from the patient's perspective (Alonso et al, 1995; Ware & Sherbourne, 1992; Ware & Kosinski, 2001). It has eight health domains that can be aggregated into two summary measures: Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) (Ware & Sherbourne, 1992). High degree of equivalence has been observed within countries and using standard scoring algorithms has been recommended in order to give more external validity (Ware & Kosinski, 2001).
- **Addiction-related variables:** SUD was diagnosed by estimated self-reported data collected in a first interview at baseline according to DSM-5 criteria. In this interview participants were requested to report history of drug use and current consumption, as well as periods with heaviest consumption in their lifespan (onset, frequency, amount, type of drug...). Furthermore, abstinence periods were explored. Craving was measured with a visual analogue scale (VAS) (Lee et al., 2002) at baseline and at six months follow-up.
- **Adherence:** it was monitored using the software program of the outpatient treatment center and examining the clinician's journal record. Adherence was considered as retention at 6 months follow up when the patient completed the full treatment process (no drop outs). Those who, temporarily, left the program but returned within a 20 day period to continue with the remaining treatment course were considered to have completed it.
- **Abstinence:** urine detection was the method used to confirm consumption ending. A multi panel urine drug test for most common drugs (opioids, alcohol, cannabis, cocaine, benzodiazepines, amphetamines) was conducted twice per

week during this 6-months period. Moreover, a breath alcohol test was performed with the same frequency.

2.2 Statistical analysis

Data analysis was performed comparing each variable to the whole sample and by sex. The analysis consisted of three phases: descriptive, bivariate, and multivariate analysis. The first phase constituted a description of all variables as percentages, means, and standard deviations. Results were shown in 4 different groups or tables: sociodemographic variables, medical and psychiatric comorbidities (family and personal history), SUD-related parameters and treatment variables. A bivariate analysis was subsequently performed using Chi-square test and Student's T-Test. Bonferroni correction for multiple tests was performed for each of the mentioned groups of variables in order to reduce false positives. Finally, a logistical regression analysis using stepwise method was performed including variables that retained statistical significance after correction. All statistical tests were two sided, and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. SPSS version 20 statistical software was used.

3. Results

115 patients older than 65 years old (mean age of 71.57) met inclusion criteria and did not meet any exclusion criteria at baseline. At baseline no patient needed to be excluded. Sample comprised 54 women and 61 men. Most of the patients were married (52.2%), had a family coexistence (61.8%), nearly all are from Spain (96.5%), 64.3% had primary education and the largest part is retired (77.4%).

Current study showed statistical significant differences in terms of marital status between men and women (women tended to be widows and men were single/divorced).

Also, living alone in men with no family coexistence or primary support was significant. Finally, the presence of any kind of criminal record (from traffic violations to jail) was related to more presence of SUD in men. Women had more risk to use drugs under the influence of several stress factors (mostly familiar).

Please, insert Table 1

Regarding medical and psychiatric variables, in this old population studied, cardiac issues were related to higher risk of SUD in men. Furthermore, having a family or personal psychiatric record (mostly depressive and anxiety disorders in women) could increase the risk of substance use. On the other hand, no relation was found regarding personality traits.

In relation with psychological variables, old women with SUD present significantly more depressive symptoms considering average BDI scores. In the same line, higher scores regarding STAI-s indicate a tendency of a higher presence of anxiety symptoms in women compared with men. Similarly, related to quality of life, physical role resulted in worse scores as well perception in old women than men with SUD.

Please, insert Table 2

The main substance use or the reason of consultation to the outpatient unit varied between both sex in old age people (men tend to use more alcohol while women prefer benzodiazepines and other prescription drugs such as opioids). However, no relation was found between sex and higher risk of multiple drug use. Men had earlier age of onset of the consumption, remained more years in active consumption and tended to use and consume higher drug dosage along their life span. In this line, men usually start drug use at a younger age (first or second decade of life), while women tend to start later (fifth or sixth decade). The level of craving reported was higher for men than women.

Please, insert Table 3

Men had more previous SUD treatments and detoxification admissions, while women tended to use more pharmacological treatments and a higher number of medications combined with psychotherapy.

Regarding treatment adherence and abstinence rate at 6 months follow up, 7 patients (3 women and 4 men) had abandoned the treatment regime due to death (2 men suffered from myocardial infarction), medical (chirurgical hip intervention in 2 women) and family issues (family care needed in 2 men and 1 women) (see figure 1). Among patients who complete the follow-up period, no significant relation was found between men and women and high rates of adherence (94%) and abstinence were reported (85%).

Please, insert Table 4

Finally, a logistic regression was performed considering sex as dependent variable. The following variables were included in the logistic regression analysis after Bonferroni correction for multiples testing: coexistence, presence of criminal records, stress factors, medical records, depressive disorder, anxiety disorder, HRQol Physical Role, main substance, alcohol age of onset and alcohol life use, other prescription drugs consumption in basal visit, tobacco age of onset and tobacco life use, antidepressant and anxiolytic pharmacological treatment. This model allows to classify correctly the 87.8 % of the sample in men or women ($X^2=41.88$; $p=0.0001$). Regression showed that the following variables were independently associated to differences according sex: depressive disorder ($\text{Exp}(B)=52.63$, $p=0.013$), alcohol age of onset ($\text{Exp}(B)=1.44$, $p=0.008$) and tobacco life use ($\text{Exp}(B)=52.99$, $p=0.005$).

4. Discussion

The current study points out a narrow gap between men and women regarding SUD prevalence. Additionally, there is a differentiated consumption pattern concerning sex in old age population. These findings are in line with previous research (Greenfield et al., 2010; Mc Hugh et al., 2017). Prevalence of SUD varies according to different cultures and policies (Mc Hugh et al., 2017), and the risk varies between men and women as well as the motivations (women being more likely to consume in response to stress and negative emotions) (Evans & Reynolds, 2015; Greenfield et al., 2010; Minutillo et al., 2016). Generally, men tend to have easier access to substances compared with women (Mc Hugh et al., 2017). Additionally, women have lower rates of risky or heavy consumption, including alcohol, tobacco and illicit drugs (Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CHBSQ), 2016; Mc Hugh et al., 2017; Moos et al., 2009). In this line, in the current sample, prevalence of alcohol is higher in men than in women (96.7% vs 75.9% $p < 0.005$). Regarding prescription drug use, information is contradictory, some studies describe similar prevalence between both sex groups in some studies (CHBSQ, 2016; Greenfield et al., 2010) while other studies suggest that rates could be different between sexes (Greenfield et al., 2010; Moos et al., 2009). In our sample, women have higher use of benzodiazepine and other prescription drugs than men (79.7% vs 60.7% $p = 0.007$ for benzodiazepines and 31.5% vs 8.2% $p = 0.006$ for other prescription drugs), this is congruent with Moos et al., 2009 (Moos et al., 2009). Regarding tobacco use, men are related to early age of onset, higher life use and being under consumption at the basal visit. After Bonferroni correction and logistic regression, life use maintains its statistical significance being a strong related variable to SUD in old men population as previous studies showed (Greenfield et al., 2010).

It is interesting to point out that the peak risk for SUD onset is late adolescence (Vega et al., 2002), being women who initiate use at a later age (Greenfield et al., 2010; Keyes et al., 2010; Minutillo et al., 2016), having an accelerated course from onset to treatment seeking (Greenfield et al., 2010; Hernandez-Ávila et al., 2004; Lewis & Nixon, 2014). The current sample matches with these conclusions, SUD onset is earlier in men for alcohol and tobacco. The earlier onset of alcohol use maintains its statistical significance after Bonferroni correction and logistic regression.

Other important drug variable such as amount of substance used differs between men and women. In the current sample, alcohol amount had statistically significant differences between sexes, being men the group which drink heavier. This difference is not observed regarding benzodiazepine use, but it is relevant to highlight that equivalent doses were elevated (478.00 ± 297.06 mg/day). This issue has relevant considerations because chronic use of benzodiazepines is related to several adverse effects in old adults (Airagnes et al., 2016), including a detrimental effect on cognition (Airagnes et al., 2016; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Therefore, it is needed a better and deeper monitoring of all prescription drugs (Lembke et al., 2018).

More craving for benzodiazepines in men was detected at six months follow-up, but no other differences in reported craving were found. This issue has been scarcely studied (craving for substance in old age population), some researches indicate that women have higher craving level (Minutillo et al., 2016). However, be that as it may, there seems to be a decrease in craving levels in later years (Hintzen et al., 2011). Related to that, it may be useful to perform studies of specific craving patterns, by using validated instruments for each substance, and to evidence more sex differences (Martinotti et al., 2013).

SUD is related to several medical comorbidities and increased mortality (Hogan et al., 2003; Mc Hugh et al., 2017; Schwarzinger et al., 2017). Due to the increased of SUD in women during the last decades, morbidity and mortality related to drug use is increasing rapidly and in line with the sex gap narrowing (CDC et al., 2013; US department of health and human services, 2014). In the current sample, no statistical significant differences between men and women were found regarding medical records, except for cardiovascular history in men. Negative health consequences such as cardiovascular, digestive, oncologic and others have been previously related to SUD (Gaudet et al., 2013; Schulte & Hser., 2014; Schwarzinger et al., 2017).

Regarding co-occurring psychiatric comorbidities and primary psychiatric diagnosis along life span, depressive and anxiety disorders are more frequent in woman than in men in general population with SUD (Conway et al., 2006; Greenfield et al., 2010; Khan et al., 2013a; Khan et al., 2013b; Minutillo et al., 2016). Our results are in line with this conclusion since old women with SUD have more anxiety and depressive disorders compared to men. This result (depressive disorder) maintains statistical significance after Bonferroni correction and logistic regression, being a highlighted variable related to sex difference. Likewise, main scores in STAI-s and BDI confirm this data showing a tendency and significant data respectively. Same previous studies support that personality disorders (mainly antisocial personality disorder) are more frequent in men with SUD (Conway et al., 2006; Khan et al., 2013a; Khan et al., 2013b). However, in the current sample, there are no differences between sex, although we cluster the personality disorders diagnosis. Interestingly, with respect to family records, we only found differences in family psychiatric records, which were more frequent in women with SUD and no differences were found in other family records

(such as family SUD records). These results match with previous studies in SUD population (Greenfield et al., 2010). Finally, quality of life was related with poor scores in women with SUD compared to men, mainly in physical component being more adversely affected. This sex differences agree with previous studies (Daigre et al., 2017; Greenfield et al., 2010).

Respect to sociodemographic variables, loneliness has been found as a risk factor for SUD in old men patients (Moos et al.; 2009). Current study points out that living alone is a risk factor but concludes there are differences between sex (widowed among women and single/divorced in men). In this line, previous studies indicate that SUD men have more legal problems than women (Greenfield et al., 2010; Sonne et al., 2003), the current research is in line with this conclusion with men having criminal records more frequently.

Some studies describe that women have a higher difficulty to seek treatment (CBHSQ, 2016; Greenfield et al., 2007); Greenfield et al., 2010), particularly in specialized SUD treatment (Edlund et al., 2012). Several reasons could be involved such as lack of information received regarding substance use health risks, tendency to consume in private and hide the problem, fear of stigma, etc (Minutillo et al., 2016). Thus, in the current sample, men have more history of previous specialized treatments (inpatient and outpatient treatments) at SUD centers such as detoxification process, being this result statistically significant. Treatment underutilization is particularly frequent among adult women with alcohol use disorder (Alvanzo et al., 2014; Khan et al., 2013a), tending to seek treatment at general mental health settings (Edlund et al., 2012). This could explain our results which show that old woman with SUD tend to have more prescription of

anxiolytics and antidepressants as well as psychotherapy, inherent to general mental health services.

With respect to the foregoing, women difficulties for seeking treatment could be explained by some barriers such as perceived stigma, childcare responsibilities, poor family support (Greenfield et al., 2007; Khan et al., 2013a; Khan et al., 2013b). In the current research, family and social support (marital status and coexistence) has a statistically significant correlation. Moreover, poor support could be related to more presence of stress factors, thus, current investigation points specifically at family stress factors in women (Milic et al., 2018).

Along with the treatment seeking, retention is another important point. It has been considered higher among old adults in general (Oslin et al., 2002; Ros-Cucurull et al., 2018; Satre et al., 2004), and most of the current data describe that treatment retention, completion or outcomes did not differ according to sex (Bornstein et al., 2015; Greenfield et al., 2007; Greenfield et al., 2010; Korte et al., 2011). However, some authors described that women have better treatment outcomes, including abstinence (Satre et al., 2004). Our current study confirms that retention is high in old adults (more than 93%) and no difference between men and women at six-months follow-up was found. Additionally, the abstinence percentage in the current sample was 85.2% with no differences among both sexes. Abstinence percentage may be considered high in old adults (Kuerbis & Sacco, 2013; Ros-Cucurull et al., 2018) if it is compared with general SUD population (Grau-López et al., 2012). This point is important because it is possible that old adults could benefit from a specific and accurate treatment (Kuerbis & Sacco, 2013; Ros-Cucurull et al., 2018), and particularly if it starts early and is sustained

through time (Evans et al., 2013). Furthermore, treatment efforts should incorporate sex differences in motives and comorbidities to improve results (Greenfield et al., 2010).

This study should be analyzed focusing on its limitations. The follow-up time could have been longer to observe other changes, particularly mortality. Moreover, despite of being a large clinical practice sample, the outpatient unit belongs to a High Complexity Hospital, hence it is possible that the current sample could partially represent the most severe SUD cases. Additionally, we did not study temperamental and other characteristics which some authors correlate with higher levels of psychiatric comorbidities (Martinotti et al., 2008). Furthermore, although patients had good abstinence and adherence rate, we did not analyze the influence of each pharmacological treatment used. This point is important because some evidence describe differences in pharmacological approaches between women and men (Kenna et al., 2014). Finally, we did not consider cognitive impairment related to SUD and its potential influence in the outcome of old women and men.

Besides that, there are several strengths in the present study. It is a study with a unique sample older than 65 years old (with a high average age of 71.57) compared with other research studies (taking into consideration population older than 50 years old). Secondly, it has a prospective design with a long follow-up period (6-months). Finally, this study was conducted in a clinical setting where patients seek treatment voluntarily which is closer to daily clinical practice.

Sex and age modify SUD variables, becoming relevant topics. There are several sociodemographic and clinical differences between old men and women with SUD at

baseline and during follow-up period, and these differences are also present for treatment variables. Therefore, these results indicate that old SUD adults have specific needs, especially old women with SUD. Thus, it is important to perform accurate and specific management, prevention and treatments interventions (e.g. selecting treatment line, doses, accurate social interventions, etc) to enhance effectiveness, including integrative and multidisciplinary approaches. Furthermore, specific policies for old SUD adults should be developed. Finally, more future research in this area with longer follow-up periods and bigger samples is required in order to amplify data and investigate factors related to SUD in old age population.

Figure 1. Flow chart, patients at baseline and at 6 months follow-up.

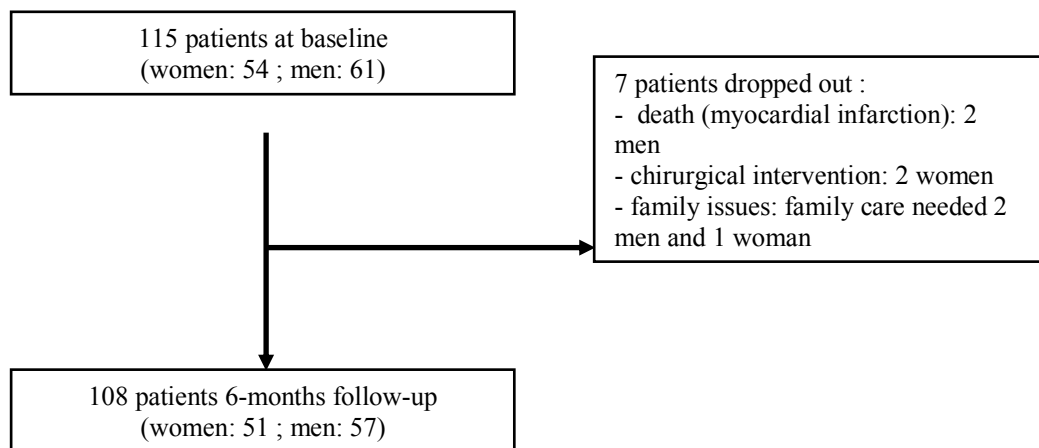


Table 1. Sociodemographic variables according to sex in old adults with SUD

Variables	Total (n=115)		Female (n=54)		Male (n=61)		Statistic	p-Value
	n	%	n	%	n	%		
Mean age (years)	71.57±6.08		72.28±5.43		70.93±6.58		t=1.19	0.241
Marital status								
Widowed	17	14.8	13	24.1	4	6.6	χ^2 =9.11	0.028*
Single	9	7.8	2	3.7	7	11.5		
Married	60	52.2	28	51.9	32	52.5		
Divorced	29	25.2	11	20.4	18	29.5		
Coexistence								
Alone	36	31.3	20	37.0	16	26.2	χ^2 =15.03	0.010**
Family	71	61.8	34	63.0	37	50.8		
Center or institution	8	7.0	0	0	8	13.1		
Origin								
Spanish	111	96.5	52	96.3	59	96.7	χ^2 =0.15	0.091
Other origins	4	3.5	2	3.7	2	3.3		
Level of studies								
Illiterate	5	4.3	0	0	5	8.2	χ^2 =8.98	0.061
Primary education	74	64.3	40	74.0	34	55.8		
Secondary education	21	18.3	7	13.0	14	23.0		
University	15	13	7	13.0	8	13.1		
Employment								
Employed	4	3.5	2	3.7	2	3.3	χ^2 =1.78	0.619
Unemployed	1	0.9	0	0	1	1.6		
Medical leave	21	18.3	8	14.8	13	21.3		
Retired	89	77.4	44	81.5	45	73.8		
Criminal records (presence of)	16	13.9	1	1.9	15	24.6	χ^2 =12.36	0.0001**
Stress factors								
Personal	25	21.8	11	20.4	14	23	χ^2 =15.61	0.004**
Family	46	40.0	31	57.4	15	24.6		
Financial	12	10.4	3	5.6	9	14.8		
None	32	27.8	9	16.7	23	37.7		

p<0.05*

p<0.01**

Table 2. Medical and psychiatric variables according to sex in old adults with SUD

Variables	Total (n=115)		Female (n=54)		Male (n=61)		Statistic	p-Value
	n	%	n	%	n	%		
Medical records								
Cardiac	17	14.8	4	7.4	13	21.3	$\chi^2=6.83$	0.009**
Neurologic	20	17.4	12	22.2	8	13.1		
Oncologic	12	10.4	7	13.0	5	8.2		
Digestive	17	14.8	5	9.3	12	19.7		
Trauma	11	9.6	7	13.0	4	6.6		
Others	30	26.0	15	27.9	15	24.5		
None	8	7.0	4	7.4	4	6.6		
Psychiatric records								
Depressive disorder	66	57.3	40	74.1	26	42.6	$\chi^2=6.83$	0.009**
Anxiety disorder	11	9.5	7	13.0	4	6.5		
Psychotic disorder	3	2.6	1	1.9	2	3.2		
Bipolar disorder	3	2.6	2	3.7	1	1.6		
Other (eating, gambling, etc.)	2	1.7	0	0	2	3.3		
None	30	26.1	4	7.4	26	42.6		
Personality disorders								
Cluster A	1	0.9	0	0	1	1.6	$\chi^2=9.41$	0.094
Cluster B	20	17.4	7	13	13	21.3		
Cluster C	4	3.5	0	0	4	6.6		
Mixed	4	3.5	3	5.6	1	1.6		
Not specified	2	1.7	2	3.7	0	0		
None	84	73.0	42	77.8	42	68.9		
Other psychologist variables								
Suicidal attempts	9	7.8	3	5.6	6	9.8	$\chi^2=0.73$	0.394
Depressive symptoms (BDI)	14.9± 8.5		17.7±8.6		12.3±7.8		$t=2.31$	0.024*
Anxiety symptoms STAI-S	26.9±12.9		30.2±13.9		23.8±11.2		$t=1.75$	0.087
Mental HRQoL (SF-36)	43.8±12.5		42.5±12.7		45.1±12.4		$t=0.79$	0.436
Physical HRQoL (SF-36)	40.9±11.5		36.5±11.1		45.2±10.3		$t=3.06$	0.003**
Family psychiatric records (presence of)	42	36.5	25	46.3	17	27.9	$\chi^2=13.63$	0.034*
Family SUD records (presence of)	56	48.7	24	44.4	32	52.5		

p<0.05*

Table 3. SUD-related parameters according to sex in old adults with SUD

Variables	Total (n=115)		Female (n=54)		Male (n=61)		Statistic	p-value
	n	%	n	%	n	%		
Main substance								
Alcohol	74	64.3	24	44.4	50	82.0	$\chi^2=25.01$	0.0001**
Benzodiazepines	29	25.2	22	40.7	7	11.5		
Other prescription drugs	9	7.8	8	14.8	1	1.6		
Illegal Drugs (cannabis, cocaine, LSD, heroine, amphetamines, etc)	3	10.3	0	0	3	4.9		
Alcohol								
Age of onset	17.77±10.45		22.93±13.95		14.19±4.50		t=3.87	0.0001**
Life use	100	87.0	41	75.9	59	96.7	$\chi^2=23.99$	0.0001**
Consumption in basal visit	59	51.7	23	43.4	36	59.1	$\chi^2=7.41$	0.025*
Amount (alcohol units)	9.24±11.01		6.00±3.10		10.85±13.07		t=2.05	0.047*
Previous abstinence periods	60	69.8	20	69	40	70.2	$\chi^2=0.01$	0.908
Craving 6 months follow-up	35	43.2	12	41.4	23	44.2	$\chi^2=0.06$	0.804
Benzodiazepine								
Age of onset	55.73±13.97		55.02±13.72		56.54±14.41		t=2.52	0.016*
Life use	80	69.6	43	79.7	37	60.7	$\chi^2=10.01$	0.007*
Consumption in basal visit	76	67.3	41	77.4	35	58.3	$\chi^2=4.63$	0.032*
Amount (Diazepam mg)	478.00±297.06		458.18±178.48		502.22±402.46		t=0.046	0.647
Previous abstinence periods	9	14.3	3	7.9	6	24.0	$\chi^2=3.19$	0.074
Craving 6 months follow-up	10	19.2	3	10.0	7	31.8	$\chi^2=3.89$	0.049*
Other prescription drugs								
Age of onset	61.14±14.87		57.38±13.66		73.20±12.93		t=2.36	0.05*
Life use	22	19.2	17	31.5	5	8.2	$\chi^2=10.26$	0.006*
Consumption in basal visit	22	19.2	17	31.5	5	8.2	$\chi^2=10.04$	0.002**
Previous abstinence periods	4	19.0	4	25.0	0	0	$\chi^2=1.54$	0.214
Craving 6 months follow-up	6	35.3	6	46.2	0	0	$\chi^2=2.85$	0.091
Illegal Drugs	7	6.1	2	3.7	5	8.2	$\chi^2=1.01$	0.315
Multiple substance use (≥3)	33	28.7	12	22.2	21	34.4	$\chi^2=2.09$	0.149
Tobacco								
Age of onset	17.75±5.98		21.38±7.17		16.63±5.15		t=2.46	0.023*
Life use	71	61.7	18	33.3	53	86.9	$\chi^2=34.77$	0.0001**
Consumption in basal visit	69	60.0	18	33.4	51	83.6	$\chi^2=34.24$	0.0001**
Amount (daily units)	30.34±14.30		24.87±13.50		31.92±14.25		t=1.71	0.092

p<0.05*

p<0.003**

Table 4. Treatment variables according to sex in old adults with SUD

Variables	Total (n=115)		Female (n=54)		Male (n=61)		Statistic	p-value
	n	%	n	%	n	%		
Previous abstinence periods	28	24.3	8	14.8	20	32.8	$\chi^2=1.06$	0.304
Previous treatments	48	41.7	16	29.6	32	52.5	$\chi^2=6.14$	0.013*
Previous detoxification admissions	29	25.2	8	14.8	21	34.4	$\chi^2=5,84$	0.016*
Pharmacological treatment	94	81.7	49	90.7	45	73.8	$\chi^2=5.53$	0.019*
Antidepressants	76	66.7	43	79.6	33	55.0	$\chi^2=7.76$	0.005**
Anxiolytics	57	50.0	36	66.7	21	35.0	$\chi^2=11.40$	0.001**
Psychotherapy	21	18.3	14	25.9	7	11.5	$\chi^2=4.01$	0.045*
Treatment adherence	108	93.9	51	94.4	57	93.4	$\chi^2=0.05$	0.823
Abstinence rate 6 months follow-up	98	85.2	47	87.0	51	83.6	$\chi^2=0.27$	0.605

p<0.05*

p<0.009**

BIBLIOGRAFÍA

Abdullah, A.S., Simon, J.L., 2006. Health promotion in older adults: evidence-based smoking cessation programs for use in primary care settings. *Geriatrics*. 61(3), 30-4.

Abrams, R.C., Alexopoulos, G.S., 1988. Substance abuse in the elderly: over the counter and illegal drugs. *Hosp Community Psychiatry*. 39, 822-823.

Adams, W.L., 1996. Alcohol use in retirement communities. *J Am Geriatr Soc*. 44, 1082-1085.

Adams, W.L., Barry, K.L., Fleming, M.F., 1996. Screening for problem drinking in older primary care patients. *JAMA*. 276, 1964-1967.

Adams, W.L., Cox, N.S., 1995. Epidemiology of problem drinking among elderly people. *Int J Addict*. 30 (13-14), 1693-1716.

Adams, W.L., Magruder-Habib, K., Trued, S., Broome, H.L., 1992 Alcohol abuse in elderly emergency department patients. *J Am Geriatr Soc*. 40 (12), 1236-40.

Adams, W.L., Zhong, Y., Barboriak, J.J., Rimm, A.A., 1993. Alcohol-related hospitalizations of elderly people: Prevalence and geographic variation in the United States. *JAMA*. 270, 1222-1225.

Addiction Treatment Forum, 2003. Current comments - the further "graying of methadone". *Addiction Treatment Forum*. 12, 4-5.

Aguilar-Navarro, S., Ávila-Funes, J.A., 2007. La depresión: particularidades clínicas y consecuencias en el adulto mayor. *Gac Med Mex*. 143 (2), 141-146.

Aira, M., Hartikainen, S., Sulkava, R., 2005. Community prevalence of alcohol use and concomitant use of medication-a source of possible risk in the elderly aged 75 and older? *Int J Geriatr Psychiatry*. 20 (7), 680-685.

Airagnes, G., Pelissolo, A., Lavallée, M., Flament, M., Limosin, F., 2016. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep.* 18(10), 89.

Alassaad, A., Bertilsson, M., Gillespie, U., Sundström, J., Hammarlund-Udenaes, M., Melhus, H., 2014. The effects of pharmacist intervention on emergency department visits in patients 80 years and older: subgroup analyses by number of prescribed drugs and appropriate prescribing. *PLoS One.* 9 (11), e111797.

Alexopoulos, G.S., Raue, P., Aréan, P., 2003. Problem-solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry.* 11(1), 46–52.

Alfonzo-Bello, L., Szerman, N., Marín-Navarrete, R., Arribas-Ibar, E., Pérez-Lopez, A., Babín, F., Medina-Mora, M.E., 2017. Ibero-American initiative for dual disorders to improve public treatment programs. *Salud Mental.* 40 (6), 249–55.

Alonso, J., Prieto, L., Antó, J.M., 1995. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 104 (29), 771-6.

Altamirano, J., Bataller, R., Cardenas, A., Michelena, J., Freixa, N., Monrás, M., Ríos, J., Liccioni, A., Caballería, J., Gual, A., Lligoña, A., 2012. Predictive factors of abstinence in patients undergoing liver transplantation for alcoholic liver disease. *Ann Hepatol.* 11(2), 213-21.

Alvanzo, A.A., Storr, C.L., Mojtabai, R., Green, K.M., Pacek, L.R., La Flair, L.N., Cullen, B.A., Crum, R.M., 2014. Gender and race/ethnicity differences for initiation of alcohol-related service use among persons with alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 140, 48-55.

Álvarez, F.J., Gómez-Talegón, T., Marcos, A., 2010. Accident rates for drug-dependent patients in treatment for substance dependence: a pilot trial. *Traffic Inj Prev.* 11(5), 460-65.

Ambrosio, E., 2003. Neurobiología del alcohol, en: García, E., Mendieta, S., Cervera, G., Fernández, J.R. (Eds.), Manual SET de Alcoholismo. Editorial Médica Panamericana, Madrid, pp. 98-107.

American Psychiatric Association, 2002. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, fourth ed. Masson, Barcelona.

American Psychiatry Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, fifth ed. Masson, Barcelona.

Anderson, P., Kaner, E., Wutzke, S., Funk, M., Heather, N., Wensing, M., Grol, R., Gual, A., Pas, L., WHO Brief Intervention Study Group., 2004. Attitudes and managing alcohol problems in general practice: an interaction analysis based on findings from a WHO collaborative study. *Alcohol Alcohol.* 39, 351-6.

Anderson, T.L., Levy, J.A., 2003. Marginality among older injectors in today's illicit drug culture: assessing the impact of ageing. *Addiction.* 98, 761-770.

Antonelli-Incalzi, R.A., Corsonello, A., Pedone, C., Corica, F., Carbonin, P., 2005. Depression and drug utilization in an elderly population. *Ther Clin Risk Manag.* 1(1), 55.

Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C., Ochoa, E., Poyo, F., Babín, F., 2013. [Madrid study on the prevalence and characteristics of outpatients with dual pathology in community mental health and substance misuse services]. *Adicciones.* 25(2),118-27.

Arndt, S., Clayton, R., Schultz, S.K., 2011. Trends in substance abuse treatment 1998-2008: increasing older adult first-time admissions for illicit drugs. *Am J Geriatr Psychiatry.* 19(8), 704-11.

Arndt, S., Schultz, S.K., Turvey, C., 2002a. Screening for alcoholism in the primary care setting: are we talking to the right people? *J Fam Pract.* 51, 41-6.

Arndt, S., Turvey, C.L., Flaum, M., 2002b. Older offenders, substance abuse, and treatment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 10(6), 733-739.

Atkinson, J.H., Schuckit, M.A., 1983. Geriatric alcohol and drug misuse and abuse. *Adv Subst Abuse*. 3, 195–237.

Atkinson, R.M., Ganzini, L., Bernstein, M.J., 1992. Alcohol and substance-use disorders in the elderly, in: Birren, J.E., Sloane, R.B., Cohen, G.D. (Eds.), *Handbook of mental health and ageing*, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, pp. 515-555.

Areán, P.A., Ayalon, L., Jin, C., Mcculloch, C.E., Linkins, K., Chen, H., McDonnell-Herr, B., Levkoff, S., Estes, C., 2008. Integrated specialty mental health care among older minorities improves access but not outcomes: results of the PRISMe study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 23, 1086-1092.

Badin de Montjoye, B., Podevin, P., Pharo, P., 2011. [Abstinence from cocaine after long-term addiction]. *Encephale*. 37(6), 404-9.

Bagga, D., Sharma, A., Kumari, A., Kaur, P., Bhattacharya, D., Garg, M.L., Khushu, S., Singh, N., 2014. Decreased white matter integrity in fronto-occipital fasciculus bundles: relation to visual information processing in alcohol-dependent subjects. *Alcohol*. 48 (1), 43–53.

Barker, M.J., Greenwood, K.M., Jackson, M., Crowe, S.F., 2004. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 18(1), 37–48.

Barry, K., 2001. Consensus Panel Chair: Brief Alcohol Interventions and Therapies in Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol. Center for Substance Abuse Treatment. Washington D.C., U.S. Government Printing Office.

Bartels, S.J., Blow, F.C., Brockmann, L.M., Van Citters, A.D., 2006. Evidence-based practices for preventing substance abuse and mental health problems in older

adults. Washington DC: Older Americans Substance Abuse and Mental Health Technical Assistance Center. 4-25.

Bartels, S.J., Blow, F.C., Van Citters, A.D., Brockmann, L., 2008. Dual Diagnosis Among Older Adults: Co-Occurring Substance Abuse and Psychiatric Illness. *J Dual Diagn.* 2, 9-30.

Bartels, S.J., Coakley, E.H., Zubritsky, C., Ware, J.H., Miles, K.M., Areán, P.A., Chen, H., Oslin, D.W., Llorente, M.D., Costantino, G., Quijano, L., McIntyre, J.S., Linkins, K.W., Oxman, T.E., Maxwell, J., Levkoff, S.E., 2004. Improving access to geriatric mental health services: a randomized trial comparing treatment engagement with integrated versus enhanced referral care for depression, anxiety, and at-risk alcohol use. *Am J Psychiatry.* 161(8),1455-62.

Bartels, S.J., Horn, S., Sharkey, P., Levine, K., 1997. Treatment of depression in older primary care patients in health maintenance organizations. *Int J Psychiatry Med.* 27, 215-231.

Bailey, M.B., Haberman, P.W., Alksne, H., 1965. The epidemiology of alcoholism in an urban residential area. *Q J Stud Alcohol.* 26, 19-40.

Barnett, N.P., Goldstein, A.L., Murphy, J.G., Colby, S.M., Monti, P.M., 2006. "I'll never drink like that again": Characteristics of alcohol-related incidents and predictors of motivation to change in college students. *J Stud Alcohol.* 67, 754-763.

Barrick, C., Connors, G.J., 2002. Relapse prevention and maintaining abstinence in older adults with alcohol-use disorders. *Drugs Aging.* 19(8), 583-94.

Bechara, A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 50, 7-15.

Bechara, A., Martin, E.M., 2004. Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychol* 18 (1), 152–162.

Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Becker, J.B., Koob, G.F., 2016. Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacol Rev.* 68(2), 242-63.

Becker, W., Tobin, D., Feillin, D., 2011. Nonmedical use of opioid analgesics obtained directly from physicians: prevalence and correlates. *Arch Intern Med.* 171 (11), 1034-1035.

Becoña, E., 2002. *Bases científicas de la prevención de las drogodependencias. Plan Nacional sobre drogas*. Madrid.

Becoña, E., Cortés, M.T., Pedrero, E.J., Fernández-Hermida, J.R., Casete, L., Bermejo, M.P., Secades, R., Tomás, V., 2008. *Guía clínica de intervención psicológica en adicciones. Guías Clínicas Basadas en la evidencia Científica*. Valencia: Socidrogalcohol.

Bell, A.C., D'Zurilla, T.J., 2009. Problem-solving therapy for depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 29(4), 348–353.

Benaiges, I., Prat, G., Adan, A., 2012. Health-related quality of life in patients with dual diagnosis: clinical correlates. *Health Qual Life Outcomes.* 10, 106-25.

Benedet, M.J., Alexandre, M.A., 1998. *TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense: manual*, TEA ed., Madrid.

Beresford, T.P., 1979. Alcoholism consultation and general hospital psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry.* 1(4), 293-300.

Beresford, T.P., Blow, F.C., Brower, K.J., 1990. Alcoholism in the elderly. *Compr Ther.* 16, 38-43.

Berks, J., McCormick, R., 2008. Screening for alcohol misuse in elderly primary care patients: A systematic literature review. *Int Psychogeriatr.* 20, 1090- 1103.

Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., Paille, F., 2014. Cognitive impairments in alcohol-de- pendent subjects. *Front. Psychiatry* 5, 78.

Beullens, J., Aertgeerts, B., 2004. Screening for alcohol abuse and dependence in older people using DSM criteria: a review. *Aging Ment Health.* 8, 76-82.

Bierman, E.J., Comijs, H.C., Gundy, C.M., Sonnenberg, C., Jonker, C., Beekman, A.T., 2007. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent?. *Int J Geriatr Psychiatry.* 22(12),1194–1200.

Billioti de Gage, S., Moride, Y., Ducruet, T., Kurth, T., Verdoux, H., Tournier, M, Pariente, A., Bégaud, B., 2014. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 349, g5205.

Billioti de Gage, S., Pariente, A., Begaud, B., 2015. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf.* 14(5), 733–747.

Blackhall, L.J., Alfson, E.D., Barclay, J.S., 2013. Screening for substance abuse and diversion in Virginia hospices. *J Palliat Med.* 16(3), 237-42.

Blay, S.L., Fillenbaum, G.G., Andreoli, S.B., Gastal, F.L., 2009. Correlates of lifetime alcohol misuse among older community residents in Brazil. *Int Psychogeriatr.* 21, 384-391.

Blazer, D.G., Wu, L., 2009a. The epidemiology of substance use and disorders among middle aged and elderly community adults: National Survey on Drug Use and Health. *Am J Geriatr Psychiatry.* 17, 237-245.

Blazer, D.G., Wu, L., 2009b. The epidemiology of at-risk and binge drinking among middle-age and elderly community adults: National Survey on Drug Use and Health. *Am J Psychiatry*. 166, 1162-9.

Blazer, D.G., Wu, L.T., 2009c. Nonprescription use of pain relievers by middle-aged and elderly community-living adults: National Survey on Drug Use and Health. *J Am Geriatr Soc*. 57(7), 1252-7.

Blazer, D.G., Wu, L.T., 2012. Patterns of tobacco use and tobacco-related psychiatric morbidity and substance use among middle-aged and older adults in the United States. *Aging Ment Health*. 16 (3), 296-304.

Blixen, C.E., 1994. Differences in the use of hospital-based outpatient mental health services by the elderly. *J Nurs Scholarship*. 26, 195-200.

Blixen, C.E., McDougall, G.J., Suen, L.J., 1997. Dual diagnosis in elders discharged from a psychiatric hospital. *Int J Geriatr Psychiatry*. 12(3), 307-13.

Bloom, H.G., Ahmed, I., Alessi, C.A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D.J., Kryger, M.H., Phillips, B.A., Thorpy, M.J., Vitiello, M.V., Zee, P.C., 2009. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 57, 761-789.

Blow, F.C., 1998. Consensus panel chair. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Substance Abuse Among Older Adults. Rockville: DHHS. 29-64.

Blow, F., 2003. Brief interventions in the treatment of a risk-drinking in older adults. Personal communication.

Blow FC. New findings in alcohol and comorbid mental health disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(9):851-3.

Blow, F.C., Barry, K.L., 2003. Use and misuse of alcohol among older women. *Alcohol Res Health*. 26 (4), 308-315.

Blow, F.C., Barry, K.L., Welsh, D.E., Booth, B.M., 2002. National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES): alcohol and drug use across age groups, in: Korper, S.P., Council, C.L. (Eds.), *Substance Use by older Adults: Estimates of Future Impact on the Treatment System*. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Office of Applied Studies. Rockville, pp. 107-123.

Blow, F.C., Bartels, S.J., 2005. Evidence-based practices for preventing substance abuse and mental health problems in older adults: for the Older Americans Substance Abuse and Mental Health Technical Assistance Centre.

Blow, F., Cook, C.L., Booth, B., Falcon, S.P., Friedman, M.J., 1992. Age-related psychiatric comorbidities and level of functioning in alcoholic veterans seeking outpatient treatment. *Hosp Community Psychiatry*. 43, 990-995.

Blow, F.C., Gillespie, B.W., Barry, K.I., 1998. Brief screening for alcohol problems in elderly populations using the Short Michigan Alcoholism Screening Test-Geriatric Version (SMAST-G). *Alcoholism Clin Exp Res*. 22, 131A.

Blow, F.C., Serras, A.M., Barry, K.L., 2007. Late-life depression and alcoholism. *Curr Psychiatry Rep*. 9(1), 14-19.

Blow, F.C., Walton, M.A., Chermack, S.T., Mudd, S.A., Brower, K.J., 2000. Older adult treatment outcome following elder-specific inpatient alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat*. 19 (1), 67-75.

Blume, A.W., Marlatt, G.A., 2009. The role of executive cognitive functions in changing substance use: what we know and what we need to know. *Ann Behav Med* 37 (2), 117–125.

Boeuf-Cazou, O., Bongue, B., Ansiau, D., Marquié, J.C., Lapeyre-Mestre, M. 2011. Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. *Eur J Clin Pharmacol.* 67(10),1045–1052.

Bogunovic, O.J., Greenfield, S.F., 2004. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv.* 55(3), 233-5.

Bohnert, A.S., Valenstein, M., Blair, M.J., Ganoczy, D., McCarthy, J.F., Ilgen, M.A., Blow, F.C., 2011. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA.* 305, 1315-1321.

Borkowski, J. G., Benton, A.L., Spreen, O., 1967. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia.* 5, 135 –140.

Bornstein, K., Longinaker, N., Bryant-Geneviev, M., Terplan, M., 2015. Sex Differences in Substance Abuse Treatment Adherence in the United States. *Addictive Disorders & Their Treatment.* 14(3), 131-138.

Bosque-Prous, M., Brugal, M.T., Lima, K.C., Villalbí, J.R., Bartroli, M., Espelt, A., 2016. Hazardous drinking in people aged 50 years or older: a cross-sectional picture of Europe, 2011-2013. *Int J Geriatr Psychiatry.* 32(8), 817-828.

Boudreau, D., Von Korff, M., Rutter, C.M., Saunders, K., Ray, G.T., Sullivan, M.D., Campbell, C.I., Merrill, J.O., Silverberg, M.J., Banta-Green, C., Weisner, C., 2009. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 18(12),1166-75.

Bourgeois, J., Elseviers, M.M., Van Bortel, L., Petrovic, M., Vander Stichele, R.H., 2015. The impact of chronic benzodiazepine use on cognitive evolution in nursing home residents. *Human Psychopharmacology.* 30(2), 85–93.

Bradley, K.A., Epler, A.J., Bush, K.R., Sporleder, J.L., Dunn, C.W., Cochran, N.E., Braddock, C.H. 3rd, McDonell, M.B., Fihn, S.D., 2002. Alcohol-related discussions

during general medicine appointments of male VA patients who screen positive for at-risk drinking. *J Gen Intern Med.* 17, 315-326.

Brennan, P.L., Moos, R.H., 1990. Life stressors, social resources, and late-life problem drinking. *Psychol Aging.* 5, 491-501.

Brennan, P.L., Nichols, K.A., Moos, R.H., 2002. Long term use of VA mental health services by older patients with substance use disorders. *Psychiatr Serv.* 53(7), 836-41.

Brennan, P.L.; Schutte, K.K.; Moos, R.H. Pain and use of alcohol to manage pain: prevalence and 3 year outcomes among older problem and non problem drinkers. *Addiction* 2005; 100(6): 777-786.

Brennan, P.L., Schutte, K.K., Moos, B.S., Moos, R.H., 2011. Twenty-year alcohol-consumption and drinking-problem trajectories of older men and women. *J Stud Alcohol Drugs.* 72(2), 308-21.

Breslow, R.A., Faden, V.B., Smothers, B., 2003. Alcohol consumption by elderly Americans. *Stud Alcohol.* 64(6), 884-92.

Bridevaux, H.P., Bradley, K.A., Bryson, C.L., McDonell, M.B., Fihn, S.D., 2004. Alcohol screening results in elderly male veterans: association health status and mortality. *J Am Geriatr Soc.* 52(9), 1510-7.

Briggs, W.P., Magnus, V.A., Lassiter, P., Patterson, A., Smith, L., 2011. Substance use, misuse, and abuse among older adults: implications for clinical mental health counselors. *J Ment Health Couns* 33(2), 112-127.

Brook, J.S., Whiteman, M., Finch, S., Cohen, P., 2000. Longitudinally foretelling drug use in the late twenties: adolescent personality and social-environmental antecedents. *J Genet Psychol.* 161(1), 37-51.

Brower, K.J., Mudd, S., Blow, F.C., Young, J.P., Hill, E.M., 1994. Severity and treatment of alcohol withdrawal in elderly versus younger patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 18, 196-201.

Budney, A.J., Vandrey, R.G., Fearer, S., 2011. Cannabis, in: Ruiz, P., Strain, E.C. (Eds.), *Lowinson and Ruiz's Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, pp. 226-227.

Byeon, H., Lee, Y., Lee, S.Y., Lee, K.S., Moon, S.Y., Kim, H., Hong, C.H., Son, S.J., Choi, S.H., 2015. Association of alcohol drinking with verbal and visuospatial memory impairment in older adults: clinical Research Center for Dementia of South Korea (CREDOS) study. *Int. Psychogeriatr.* 27 (3), 455–461.

Campanelli, C.C., 2012. American geriatrics Society Updated Beers criteria for Potentially Inappropriate medication use in older adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 60 (4), 616-631.

Campbell, J.A., Samartgis, J.R., Crowe, S.F., 2013. Impaired decision making on the Balloon Analogue Risk Task as a result of long-term alcohol use. *J Clin Exp Neuropsychol.* 35 (10), 1071–1081.

Caputo, F., Vignoli, T., Leggio, L., Addolorato, G., Zoli, G., Bernardi, M., 2012. Alcohol use disorders in the elderly: a brief overview from epidemiology to treatment options. *Exp Gerontol.* 47(6), 411-416.

Carew, A.M., Comiskey, C., 2018. Treatment for opioid use and outcomes in older adults: a systematic literature review. *Drug Alcohol Depend.* 182, 48-57.

Carrière, I., Mura, T., Pérès, K., Norton, J., Jausset, I., Edjolo, A., Rouaud, O., Berr, C., Ritchie, K., Ancelin, M.L., 2015. Elderly benzodiazepine users at increased risk of activity limitations: Influence of chronicity, indications, and duration of action-The Three-City Cohort. *Am J Geriatr Psychiatry.* 23 (8), 840-851.

Carroll, K.M., Fenton, L.R., Ball, S.A., Nich, C., Frankforter, T.L., Shi, J., Rounsaville, B.J., 2004. Efficacy of disulfiram and cognitive behavioral therapy in cocaine-dependent outpatients: A randomized placebo controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 64(3), 264-72.

Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., Peña-Casanova, J., 2013. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia*. 28(1), 33-40.

Casas, M., Prat, G., Santís, R., 2000. Trastornos por dependencia de sustancias psicótropas, en: Cervilla, J.A., García-Ribera, C. (Eds.), *Fundamentos biológicos en psiquiatría*. Masson, Barcelona.

Casas, M., Roncero, C., Rubio Valladolid, G., 2002. Esquizofrenia y abuso de drogas, en: López-Ibor, J.M. *Resolución de problemas en el manejo de la esquizofrenia*. Edipharma, Madrid, pp. 55-75.

Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2014. 2013 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables, in: *Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) (Eds.), Rockville*.

Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016. 2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables, in: *Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) (Eds.), Rockville*.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011. Vital Signs: Overdose of prescription opioid pain relievers - United States, 1999-2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 60 (43), 1487-1492.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013. Vital Signs: Overdoses of prescription opioid pain relievers and other drugs among women-United States 1999-2010. *Morb Mortal Wkly Rep*. 62 (26), 537-542.

Center for Substance Abuse Treatment, 2006. Prescription medications: misuse, abuse, dependence, and addiction. *Substance Abuse Treatment Advisory*. 5(2), 1-5.

Cepeda, M.S., Fife, D., Chow, W., Mastrogiovanni, G., Henderson, S.C., 2012a. Assessing opioid shopping behavior: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. *Drug Saf.* 35 (4), 325-334.

Cepeda, M.S., Fife, D., Chow, W., Mastrogiovanni, G., Henderson, S.C., 2012b. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. *J Clin Pharmacol.* 53 (1), 112-117.

Cervera, G., Valderrama, J.C., Bolinches, F., Martínez, J., 1999. Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastorno de personalidad. *Psiquiatría Biológica.* 4, 181-86.

Chaikelson, J.S., Arbuckle, T.Y., Lapidus, S., Gold, D.P., 1994. Measurement of lifetime alcohol consumption. *J Stud Alcohol.* 55, 133-140.

Childers, J.W., Arnold, R.M., 2012. "I feel uncomfortable calling a patient out": Educational needs of palliative medicine fellows in managing opioid misuse. *J Pain Symptom Manage.* 43, 253-260.

Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., Vaupel, J.W., 2009. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 374, 1196-208.

Colliver, J.D., Compton, W.M., Gfroerer, J.C., Condon, T., 2006. Projecting drug use among aging baby boomers in 2020. *Ann Epidemiol.* 16, 257-265.

Conde, V., Useros, E., 1997. [Spanish adaptation of the behavioral assessment scale for depression Beck]. *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica de Europa y América Latina.* 12, 217-236.

Conigliaro, J., Kraemer, K., McNeil, M., 2000. Screening and identification of older adults with alcohol problems in primary care. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 13(3), 106-14.

Conner, K.O., Rosen, D., 2008. "You're nothing but a junkie": The multiple experiences of stigma in an aging methadone maintenance population. *J Soc Work Pract Addict.* 8, 244-264.

Conners, C.K., MHS Staff., 2000. *Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual.* North Tonwanda, NY: Mutli-Health Systems.

Connors, G.J., Maisto, S.A., Donovan, D.M., 1996. Conceptualizations of relapse: a summary of psychological and psychobiological models. *Addiction.* 91, 5-13.

Conway, K.P., Compton, W., Stinson, F.S., Grant, B.F., 2006. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 67(2), 247-57.

Cook, J.M., Biyanova, T., Masci, C., Coyne, J.C., 2007a. Older patient perspectives on long-term anxiolytic benzodiazepine use and discontinuation: a qualitative study. *J Gen Intern Med* 22(8), 1094-100.

Cook, J.M., Marshall, R., Masci, C., Coyne, J.C., 2007b. Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med* 22(3), 303-7.

Corominas-Roso, M., Roncero, C., Bruguera, E., Casas, M., 2007. [The dopaminergic system and addictions]. *Rev Neurol.* 44(1), 23-31.

Corominas, M., Roncero, C., Casas, M., 2010. Corticotropin releasing factor and neuroplasticity in cocaine addiction. *Life Sci.* 86(1-2), 1-9.

Coulton, S., Watson, J., Bland, M., Drummond, C., Kaner, E., Godfrey, C., Hassey, A., Morton, V., Parrott, S., Phillips, T., Raistrick, D., Rumball, D., Tober, G., 2008. The effectiveness and cost-effectiveness of opportunistic screening and stepped care interventions for older hazardous alcohol users in primary care (AESOPS) - a randomized control trial protocol. *BMC Health Serv Res.* 8, 129.

Crome, I., Crome, P., 2005. "At your age, what does it matter?": myths and realities about older people who use substances. *Drugs: Education, Prevention, and Policy.* 12, 343-347.

Crome, I.B., Day, E., 1999. Substance misuse and dependence, older people deserve better services. Review in *Clinical Gerontology.* 9, 327-42.

Crome, I.B., Rao, R., Crome, P., 2015. Substance misuse and older people: better information, better care. *Age Ageing.* 44(5), 729-31.

Cuevas, C., Sanz, E.J., Fuente, J., Padilla, J., Berenguer, J.C., 2000. The severity of dependence scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study. *Addiction.* 95, 245-250.

Culberson, J.W., 2006a. Alcohol use in elderly: beyond the CAGE. Part 1 of 2: Prevalence and patterns of problem drinking. *Geriatrics.* 61 (10), 23-7.

Culberson, J.W., 2006b. Alcohol use in elderly: beyond the CAGE. Part 2: screening instruments and treatment strategies. *Geriatrics.* 61 (11), 20-6.

Culberson, J.W., Ziska, M., 2008. Prescription drug misuse/abuse in the elderly. *Geriatrics.* 63(9), 22-31.

Cummings, S.M., Cooper, R.L., Johnson, C., 2013. Alcohol misuse among older adult public housing residents. *J Gerontol Soc Work.* 56(5), 407-22.

Curtis, J., Geller, G., Strokes, E.J., Levine, D.M., Moore, R.D., 1989. Characteristics, diagnosis, and treatment of alcoholism in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 37, 310-316.

D'Agostino, C.S., Barry, K.L., Blow, F.C., Podgorski, C., 2006. Community interventions for older adults with comorbid substance abuse: the Geriatric Addictions Program (GAP). *J Dual Diagn.* 2(3), 31-45.

Dahm, J.L., Cook, E., Baugh, K., Wileyto, E.P., Pinto, A., Leone, F., Halbert, C.H., Schnoll, R.A., 2009. Predictors of enrollment in a smoking cessation clinical trial after eligibility screening. *J Natl Assoc.* 101 (5), 450-455.

Daigre, C., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., Sorribes-Puertas, M., Esculies, O., Bones-Rocha, K., Roncero, C., 2017. The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Qual Life Res.* 26(12), 3201-09.

Dar, K., 2006. Alcohol use disorders in elderly people: fact or fiction? *Adv Psychiatr Treat.* 12, 173-81.

Darke, S., Mills, K.L., Ross, J., Williamson, A., Havard, A., Teesson, M., 2009. The ageing heroin user: career length, clinical profile and outcomes across 36 months. *Drug Alcohol Rev.* 28(3), 243-249.

Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B., 1987. California Verbal Learning Test. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Dell'Osso, A., Albert, U., Atti, A.R., Carmassi, C., Carrà, G., Cosci, F., Del Vecchio, V., Di Nicola, M., Ferrari, S., Goracci, A., Iasevoli, F., Luciano, M., Martinotti, G., Nanni, MG., Nivoli, A., Pinna, F., Poloni, N., Pompili, M., Sampogna, G., Tarricone, I., Tosato, S., Volpe, U., Fiorillo, A., 2015. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 11, 1885–1909.

DiNitto, D.M., Choi, N.G., 2011. Marijuana use among older adults in the U.S.A.: user characteristics, patterns of use, and implications for intervention. *Int Psychogeriatr.* 23(5), 732-741.

Dole, E.J., Gupchp, G.V., 1999. A review of the problems associated with screening instruments used for alcohol use disorders in the elderly. *Consult Pharm.* 14, 286-93.

Dowling, G.J., Weiss, S.R.B., Condon, T.P., 2008;. Drugs of abuse and the aging brain. *Neuropsychopharmacology.* 33, 209-218.

Druss, B.G., Rohrbaugh, R.M., Rosenheck, R.A., 1999. Depressive symptoms and health costs in older medical patients. *Am J Psychiatry.* 156, 477-479.

Druss, B., Von Esenwein, S., 2006. Improving general medical care for persons with mental and addictive disorders: systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 28, 145-153.

Dufour, M.C., Archer, I., Gordis, E., 1992;. Alcohol and the elderly. *Clin Geriatr Med.* 8, 127-141.

Dufour, M., Fuller, R.K., 1995. Alcohol in the elderly. *Ann Rev Med.* 46, 123-132.

Dürsteler-MacFarland, K.M., Vogel, M., Wiesbeck, G.A., Petitjean, S.A., 2011. There is no age limit for methadone: a retrospective cohort study. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 6, 9.

Eden, J., Maslow, K., Le, M., Blazer, D., 2012. The mental health substance use workforce for older adults: in whose hands? National Academies Press. Washington.

Edgell, R.C., Kunick, M.E., Molinari, V., Hale, D., Orengo, C.A., 2000. Nonalcohol-related use disorders in geropsychiatric patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 13, 33-37.

Edlund, M.J., Booth, B.M., Han, X., 2012. Who seeks care where? Utilization of mental health and substance use disorder treatment in two national samples of individuals with alcohol use disorders. *J Stud Alcohol Drugs*. 73(4), 635-46.

Egbert, A.M., 1993. The older alcoholic: recognizing the subtle clinical clues. *Geriatrics*. 48(7), 63-6.

Ehlers, C.L., Gizer, I.R., 2013. Evidence for a genetic component for substance dependence in native Americans. *Am J Psychiatry*. 170(2), 154-64.

Ettrich, K.U., Fischer-Cyruilies, A., 2004. Substance abuse in middle and old age-general abuse. *Z Gerontol Geriatr*. 37 (4), 272-9.

European Drug Report, 2016.

<http://www.pnsd.msc.es>

(accessed 15 May 2018).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction (EMCDDA), 2017. Annual Report 2013: the state of the drugs problem in Europe. Lisbon.

Evans, E., Li, L., Grella, C., Brecht, M.L., Hser, Y.I., 2013. Developmental timing of first drug treatment and 10-year patterns of drug use. *J Subst Abuse Treat*. 44(3), 271-9.

Evans, J.Y., 1990. How are the elderly different, in *Improving the Health of Older People. A World View*, in: Kane, R.L., Evans, J.Y., MacFadyen, D. (Eds.), Oxford University Press, Oxford, pp. 55-68.

Evans, S.M., Reynolds, B., 2015. Sex differences in drug abuse: Etiology, prevention, and treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. 23(4), 195-6.

Fama, R., Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., 2004. Perceptual learning in detoxified alcoholic men: contributions from explicit memory, executive function, and age. *Alcohol Clin Exp Res*. 28 (11), 1657–1665.

Farré, M., Mas, A., Torrens, M., Moreno, V., Camí, J., 2002. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 65(3), 283-90.

Federico, A., Tamburin, S., Maier, A., Faccini, M., Casari, R., Morbioli, L., Lugoboni, F., 2017. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci.* 38(1), 137-142.

Fein, G., Torres, J., Price, L.J., Di Sclafani, V., 2006. Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcohol Clin Exp Res.* 30 (9), 1538–1544.

Feinberg, S.D., 2000. Prescribing analgesics. How to improve function and avoid toxicity when treating chronic pain. *Geriatrics.* 55(11):44, 49-50.

Fernández-Castillo, N., Cormand, B., Roncero, C., Sánchez-Mora, C., Grau-López, L., Gonzalvo, B., Miquel, L., Corominas, R., Ramos-Quiroga, J.A., Casas, M., Ribasés, M., 2011. Candidate pathway association study in cocaine dependence: The control of neurotransmitter release. *World J Biol Psychiatry.* 23(2), 126-34.

Fernández-Castillo, N., Roncero, C., Grau-López, L., Barral, C., Prat, G., Rodríguez-Cintas, L., Sánchez-Mora, C., Gratacòs, M., Ramos-Quiroga, J.A., Casas, M., Ribasés, M., Cormand, B., 2013. Association study of 37 genes related to serotonin and dopamine neurotransmission and neurotrophic factors in cocaine dependence. *Genes Brain Behav.* 12(1), 39-46.

Fingeld-Connett, D.L., 2004. Treatment of substance misuse in older women: using a brief intervention model. *J Gerontol Nurs.* 30(8), 30-7.

Fingerhood, M., 2000. Substance abuse in older people. *J Am Geriatr Soc.* 48, 985-995.

Fink, A., Morton, S., Beck, J., Hays, R.D., Spritzer, K., Oishi, S., Moore, A.A., 2002a. The alcohol-related problems survey: identifying hazardous and harmful drinking in older primary care patients. *J Am Geriatr Soc.* 50, 1717-22.

Fink, A., Tsai, M., Hays, R., Moore, A.A., Morton, S.C., Spritzer, K., Beck, J.C., 2002b. Comparing the alcohol-related problems survey (ARPS) to traditional alcohol screening measures in elderly outpatients. *Arch Gerontol Geriatr.* 34, 55-78.

Finlayson, R.E., 1995. Misuse of prescription drugs. *Int Addict.* 30(13-14), 1871-901.

Finlayson, R.E., Davis, L.J., 1994. Prescription drug dependence in the elderly population: demographic and clinical features of 100 inpatients. *Mayo Clinic Proc.* 69 (12), 1137-1145.

Finlayson, R., Hurt, R., Davis, L., Morse, R.M., 1988. Alcoholism in elderly persons: a study of the psychiatric and psychosocial features of 216 inpatients. *Mayo Clin Proc.* 63, 761- 768.

Firoz, S., Carlson, G., 2004. Characteristics and treatment outcome of older methadone-maintenance patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 12, 539-541.

First, M.B., 1997. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders: SCID-II. American Psychiatric Pub, New York.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2012. Structured clinical interview for DSM-IV 1 Axis I Disorders (SCID-I), clinician version, administration booklet. American Psychiatric Pub, New York.

Fischer, B., Rehm, J., Kirst, M., Casas, M., Hall, W., Krausz, M., Metrebian, N., Reggers, J., Uchtenhagen, A., van den Brink, W., van Ree, J.M., 2002. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur J Public Health.* 12(3), 228-34.

Fischer, B., Gittins, J., Kendall, P., Rehm, J., 2009. Thinking the unthinkable: could the increasing misuse of prescription opioids among street drug users offer benefits for public health? *Public Health*. 123(2), 145-146.

Fleming, M.F., Manwell, L.B., Barry, K.L., Adams, W., Stauffacher, E.A., 1999. Brief physician advice for alcohol problems in older adults: A randomized community-based trial. *J Fam Pract*. 48, 378-384.

Fogel, B., Westlake, R., 1990. Personality disorder diagnoses and age in inpatients with major depression. *J Clin Psychiat*. 51, 232-235.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 12(3), 189-98.

Frank, B., 2000. An overview of heroin trends in New York City: past, present and future. *Mt Sinai J Med*. 67, 340-346.

Freyer, J., Tonigan, J.S., Keller, S., Rumpf, H.J., John, U., Hapke, U., 2005. Readiness for change and readiness for help-seeking: a composite assessment of client motivation. *Alcohol Alcohol*. 40 (6), 540- 544.

Friedman, A.S., Glassman, K., 2000. Family risk factors versus peer risk factors for drug abuse. A longitudinal study of an African American urban community sample. *J Subst Abuse Treat*. 18(3), 267-75.

Gallacher, J., Elwood, P., Pickering, J., Bayer, A., Fish, M., Ben-Shlomo, Y., 2012. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 66(10), 869-873.

Ganry, O., Joly, J.P., Queval, M.P., Dubreuil, A., 2000. Prevalence of alcohol problems among elderly patients in a university hospital. *Addiction*. 95(1), 107-13.

García-Portilla, M.T., Bascarán, M., Sáiz, P., Bousoño, M., Parallada, M., Bobes, J., 2011. Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica 6ª ed. Psiquiatría Editores, Barcelona.

García-Rodríguez, O., Secades-Villa, R., Higgins, S., Fernández-Hermida, J.R., Carballo, J.L., 2008. Financing a voucher program for cocaine abusers through community donations in Spain. *J Appl Behav Anal.* 41(4), 623-8.

Gaudet, M.M., Gapstur, S.M., Sun, J., Diver, W.R., Hannan, L.M., Thun, M.J., 2013. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 105(8), 515-25.

GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* [Epub ahead of print]

Gfroerer, J., Penne, M., Pemberton, M., Folsom, R., 2003. Substance abuse treatment need among older adults in 2020: the impact of the aging baby-boom cohort. *Drug Alcohol Depend.* 69, 127-135.

Gilbert, A., Quintrell, L.N., Owen, N., 1988. Use of benzodiazepines among residents of aged-care accommodation. *Community Health Studies.* 12, 394-9.

Gilson, A.M., Kreis, P.G., 2009. The burden of the nonmedical use of prescription opioid analgesics. *Pain Med.* 10 (S2), S89-S100.

Glintborg, B., Olsen, L., Poulsen, H., Linnet, K., Dalhoff, K., 2008. Reliability of self-reported use of amphetamine, barbiturates, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine, methadone, and opiates among acutely hospitalized elderly medical patients. *Clinical Toxicology.* 46, 239-242.

Goeb, J.L., Coste, J., Bigot, T., Ferrand, I., 2000. [Prospective study of favorable factors in follow-up of drug addicted patients-a propose of 257 patients of the Cassini Center in Paris]. *Encephale.* 26(6), 11-20.

Golden, C.J., 1978. Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses. Wood Dale, Illinois.

Golden, C.J., 1994. Stroop: test de colores y palabras: manual. TEA Ediciones, Madrid.

Golub, A., Johnson, B.D., 2001. Variation in youthful risks of progression from alcohol and tobacco to marijuana and to hard drugs across generations. *Am J Public Health*. 91(2), 225-32.

Gomberg, E.S., 1995. Older women and alcohol. Use and abuse. *Recent Dev Alcohol*. 12, 61-79.

Goodwin, J.S., Sanchez, C.J., Thomas, P., Hunt, C., Garry, P.J., Goodwin, J.M., 1987. Alcohol intake in a healthy elderly population. *Am J Public Health*. 77(2), 173-7.

Gorgels, W.J.M.J., Oude Voshaar, R.C., Mol a J.J., van de Lisdonk, E.H., van Balkom, A.J., Breteler, M.H., van den Hoogen, H.J., Mulder, J., Zitman, F.G., 2006. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Fam Pract*. 23 (1), 65-72.

Gossop, M., Moos, R., 2008. Substance misuse among older adults: a neglected but treatable problem. *Addiction*. 103(3), 347-348.

Gould, R.L., Coulson, M.C., Patel, N., Highton-Williamson, E., Howard, R.J., 2014. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 204(2), 98–107.

Graham, K., Clarke, D., Bois, C., Carver, V., Dolinki, L., Smythe, C., Harrison, S., Marshman, J., Brett, P., 1996. Addictive behavior of older adults. *Addict Behav*. 21, 331-348.

Graham, K., Saunders, S.J., Flower, M.C., Birchmore-Timney, C., White-Campbell, M., Zeidman-Pietropaolo, A., 1995. Addictions treatment for older adults: evaluation of an innovative client-centered approach. Haworth Press, Binghamton.

Grant, B.F., 1997. Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence in the United States: Results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Stud Alcohol*. 58(5), 464-73.

Grau-López, L., Roncero, C., Daigre, C., Gonzalvo, B., Bachiller, D., Rodriguez-Cintas, L., Egido, Á., Casas, M., 2012. [Risk factors for relapse in drug-dependent patients after hospital detoxification]. *Adicciones*. 24(2), 115-22.

Grau-López, L., Roncero, C., Daigre, C., Miquel, L., Barral, C., Collazos, P., Casas, M., 2014. Observational study on the use of medications in a dual diagnosis program. *J Addict Med*. 8(2), 84-89.

Gray, S.L., Eggen, A.E., Blough, D., Buchner, D., LaCroix, A.Z., 2003. Benzodiazepine use in older adults enrolled in a health maintenance organization. *Am J Geriatr Psychiatry*. 11(5), 568-76.

Greenfield, S.F., Back, S.E., Lawson, K., Brady, K.T., 2010. Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am*. 33(2), 339-55.

Greenfield, S.F., Brooks, A.J., Gordon, S.M., Green, C.A., Kropp, F., McHugh, R.K., Lincoln, M., Hien, D., Miele, G.M., 2007. Substance abuse treatment entry, retention, and outcome in women: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend*. 86(1), 1-21.

Greenfield, T.K., Midanik, L.T., Rogers, J.D., 2000. A 10-year national trend study of alcohol consumption, 1984-95: is the period of declining drinking over? *Am J Public Health*. 90, 47-52.

Griffin, M.L., Bennett, H.E., Fitzmaurice, G.M., Hill, K.P., Provost, S.E., Weiss, R.D., 2015. Health-related quality of life among prescription opioid-dependent patients: Results from a multi-site study. *Am J Addict.* 24(4), 308-14.

Grottick, A.J., Higgins, G.A., 2002. Assessing a vigilance decrement in aged rats: effects of pre-feeding, task manipulation, and psychostimulants. *Psychopharmacology.* 164, 33-41.

Gual, A., 2007. Dual diagnosis in Spain. *Drug Alcohol Rev.* 26(1), 65-71.

Gugelmann, H., Shofer, F.S., Meisel, Z.F., Perrone, J., 2013. Multidisciplinary intervention decreases the use of opioid medication discharge packs from 2 urban EDs. *Am J Emerg Med.* 31(9), 1343-1348.

Gum, A.M., Areán, P.A., Hunkeler, E., Tang, L., Katon, W., Hitchcock, P., Steffens, D.C., Dickens, J., Unützer, J., 2006. Depression treatment preferences in older primary care patients. *Gerontologist.* 46(1),14-22.

Gum, A.M., King-Kallimanis, B., Kohn, R., 2009. Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older Americans in the national comorbidity survey-replication. *Am J Geriatr Psychiatry.* 17(9), 769-781

Gupta, S., Warner, J., 2008. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br. J. Psychiatry* 193 (3), 351–353.

Gutjahr, E., Gmel, G., Rehm, J., 2001. Relation between average alcohol consumption and disease: an overview. *Eur Addict Res.* 7, 117-127.

Hajat, S., Haines, A., Bulpitt, C., Fletcher, A., 2004. Patterns and determinants of alcohol consumption in people aged 75 years and older: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age Ageing.* 33, 170-177.

Han, B., Gfroerer, J., Colliver, J.D., Penne, M.A., 2009. Substance use disorder among older adults in the United States in 2020. *Addiction*. 104(1), 88-96.

Handing, E.P., Andel, R., Kadlecova, P., Gatz, M., Pedersen, N.L., 2015. Midlife alcohol consumption and risk of dementia over 43 years of follow-up: a population-based study from the Swedish twin registry. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 70 (10), 1248–1254.

Hanlon, J.T., Schamader, K.E., Boult, C., Artz, M.B., Gross, C.R., Fillenbaum, G.G., Ruby, C.M., Garrard, J., 2002. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 50, 26-34.

Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Semla, T.P., 2013. Update of Studies on Drug-Related Problems in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 61(8), 1-6.

Hannan, M.T., Felson, D.T., Dawson-Hughes, B.D., Tucker, K.L., Cupples, L.A., Wilson, P.W., Kiel, D.P., 2000. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res*. 15, 710-20.

Hanratty, B., Stow, D., Collingridge Moore, D., Valtorta, N.K., Matthews, F., 2018. Loneliness as a risk factor for care home admission in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. [Epub ahead of print]

Hanson, B.S., 1994. Social network, social support and heavy drinking in elderly men: A population study of men born in 1914, Malmo, Sweden. *Addiction*. 89, 725-732.

Heffernan, M., Mather, K.A., Xu, J., Assareh, A.A., Kochan, N.A., Reppermund, S., Draper, B., Trollor, J.N., Sachdev, P., Brodaty, H., 2016. Alcohol consumption and incident dementia: evidence from the Sydney memory and ageing study. *J. Alzheimers Dis*. 52 (2), 529–538.

Helmes, E., Østbye, T., 2015. Associations between Benzodiazepine Use and Neuropsychological Test Scores in Older Adults. *Can J Aging*. 34(2), 207–214.

Hernández-Ávila, C.A., Rounsaville, B.J., Kranzler, H.R., 2004. Opioid, cannabis and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*. 74(3), 265-72.

Higashi, T., Shekelle, P.G., Solomon, G.H., Knight, E.L., Roth, C., Chang, J.T., Kamberg, C.J., MacLean, C.H., Young, R.T., Adams, J., Reuben, D.B., Avorn, J., Wenger, N.S., 2004. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 140, 714-20.

Hinkin, C.H., Castellon, S.A., Dickson-Fuhrman, E., Daum, G., Jaffe, J., Jarvik, L., 2001. Screening for drug and alcohol abuse among older adults using a modified version of the CAGE. *Am J Addict*. 10, 319-326.

Hintzen, A.K., Cramer, J., Karagülle, D., Heberlein, A., Frieling, H., Kornhuber, J., Bleich, S., Hillemacher, T., 2011. Does alcohol craving decrease with increasing age? Results from a cross-sectional study. *J Stud Alcohol Drugs*. 72(1), 158-62.

Hoffman, J., 2010. The psychedelic 1960s, hippies in their 60s: Substance abuse in the elderly. *Consult Pharm*. 25(9), 570-6.

Hofmann, W., 2013. Benzodiazepine in der Geriatrie. *Z Gerontol Geriat*. 46, 769-776.

Hogan, D.B., Maxwell, C.J., Fung, T.S., Ebly, E.M., 2003. Canadian Study of Health and Aging. Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Clin Pharmacol*. 10(2), 72-7.

Holroyd, S., Currie, L., Thompson-Heisterman, A., Abraham, I., 1997. A descriptive study of elderly community-dwelling alcoholic patients in the rural south. *Am J Geriatr Psychiatry*. 5(3), 221-8.

Holton, A., Riley, P., Tyrer, P., 1992. Factors predicting long-term outcome after chronic benzodiazepine therapy. *J Affect Disorders*. 24, 245-252.

Houston, R.J., Derrick, J.L., Leonard, K.E., Testa, M., Quigley, B.M., Kubiak, A., 2014. Effects of heavy drinking on executive cognitive functioning in a community sample. *Addict. Behav.* 39 (1), 345–349.

Hser, Y., Gelberg, L., Hoffman, V., Grella, C.E., McCarthy, W., Anglin, M.D., 2004. Health conditions among aging narcotics addicts: medical examination results. *J Behav Med.* 27, 607-622.

Hser, Y., Hoffman, V., Grella, C., Anglin, M.D., 2001. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry.* 58, 503-508.

Huang, W., Qiu, C., Winblad, B., Fratiglioni, L., 2002. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol.* 55, 959-964.

Huebner, R.B., Tonigan, J.S., 2007. The search for mechanisms of behavior change in evidence-based behavioral treatments for alcohol use disorders: overview. *Alcohol Clin Exp Res.* 31, 1s-3s.

Hunter, B., Lubman, D.I., 2010. Substance misuse: management in the older population. *Aust Fam Physician.* 39, 738-741.

Hylek, E.M., Heiman, H., Skates, S.J., Sheehan, M.A., Singer, D.E., 1998. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA.* 279(9), 657-662.

Ingman, S.R., Lawson, I.R., Pierpaoli, P.G., Blake, P., 1975. A survey of the prescribing and administration of drugs in a long-term care institution for the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 23, 309-16

Institute of Medicine: Who provides treatment? Committee of the Institute of Medicine (Division of Mental Health and Behavioral Medicine), 1990. Broadening the Base of Treatment for Alcoholism. National Academy Press, Washington, pp. 98-141.

Instituto Nacional de Estadística-INE, 2008.

<https://www.ine.es>

(accessed 8 March 2018)

Islam, M., McRae, I.S., 2014. An inevitable wave of prescription drug monitoring programs in the context of prescription opioids: pros, cons and tensions. *BMC Pharmacol Toxicol.* 15(1), 46.

Jena, A.B., Goldman, D., Weaver, L., Karaca-Mandic, P., 2014. Opioid prescribing by multiple providers in Medicare: retrospective observational study for insurance claims. *BMJ.* 348, g1393.

Johnson, I., 2000. Alcohol problems in old age: a review of recent epidemiological research. *Int J Geriatr Psychiatry.* 15, 575-581.

Jones, T.V., Lindsey, B.A., Yount, P., Soltys, R., Farani-Enayat, B., 1993. Alcoholism screening questionnaires: are they valid in elderly medical outpatients? *J Gen Intern Med.* 8(12), 674-8.

Jones, A., Neri, A., 1985. Age-related differences in blood ethanol parameters and subjective feelings of intoxication in healthy men. *Alcohol Alcohol.* 20, 45-52.

Jørgensen, C.H., Pedersen, B., Tønnesen, H., 2011. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 35(10), 1749-58.

Joseph, C.L., Ganzini, L., Atkinson, R.M., 1995. Screening for alcohol use disorders in the nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 43(4), 368-73.

Kahan, M., Srivastava, A., Wilson, L., Gourlay, D., Midmer, D., 2006. Misuse of and dependence on opioids. *Can Fam Physician*. 52(9), 1081-1087.

Kalant, H., 1998. Pharmacological interactions of ageing and alcohol, in: Gomberg, E.S.L., Hegadus, A.M., Zucker, R.A. (Eds.), *Alcohol problems and ageing*. Research monograph no. 33. US Department of Health and Human Service, Bethesda, pp. 99-116.

Kalapatapu, R.K., Sullivan, M.A., 2010. Prescription use disorders in older adults. *Am J Addict*. 19(6), 515-522.

Kales, H.C., Blow, F.C., Welsh, D.E., Mellow, A.M., 2004. Herbal products and other supplements: use by elderly veterans with depression and dementia and their caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 17, 25-31.

Kan, C.C., Breteler, M.H., van der Ven, A.H., Zitman, F.G., 2001. Cross-validation of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users. *Compr Psychiatry*. 42 (5), 433-439.

Kaner, E.F., Dickinson, H.O., Beyer, F., Pienaar, E., Schlesinger, C., Campbell, F., Saunders, J.B., Burnand, B., Heather, N., 2009. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev*. 28, 301-23.

Kaplan, M.S., Adamek, M.E., Calderon, A., 1999. Managing depressed and suicidal geriatric patients: differences among primary care physicians. *Gerontologist*. 39, 417-425.

Karlamangla, A., Zhou, K., Reuben, D., Greendale, G., Moore, A., 2006. Longitudinal trajectories of heavy drinking in adults in the United States of America. *Addiction*. 101(1), 91-99.

Kaush, O., 2002. Cocaine abuse in the elderly: a series of three case reports. *J Nerv Ment Dis*. 90, 562-565.

Kenna, G.A., Zywiak, W.H., Swift, R.M., McGeary, J.E., Clifford, J.S., Shoaff, J.R., Fricchione, S., Brickley, M., Beaucage, K., Haass-Koffler, C.L., Leggio, L., 2014. Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings. *Alcohol*. 48(6), 515-22.

Kerfoot, K.E., Petrakis, I.L., Rosenheck, R.A., 2011. Dual diagnosis in an aging population: Prevalence of psychiatric disorders, comorbid substance abuse, and mental health service utilization in the Department of Veterans Affairs. *J Dual Diagn*. 7(1-2), 4-13.

Kessler, R.C., Anthony, J.C., Blazer, D.G., Bromet, E., Eaton, W.W., Kendler, K., Swartz, M., Wittchen, H.U., Zhao, S., 1997. The US National Comorbidity Survey: overview and future directions. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 6(1), 4-16.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters E.E., 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 62, 593-602.

Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., Kendler, K.S., 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 51(1), 8-19.

Kerr, W.C., Fillmore, K.M., Bostrom, A., 2002. Stability of alcohol consumption over time: evidence from three longitudinal surveys from the United States. *J Stud Alcohol*. 63, 325-333.

Keyes, K.M., Martins, S.S., Blanco, C., Hasin, D.S., 2010. Telescoping and gender differences in alcohol dependence: new evidence from two national surveys. *Am J Psychiatry*. 167(8), 969-76.

Khan, S., Okuda, M., Hasin, D.S., Secades-Villa, R., Keyes, K., Lin, K.H., Grant, B., Blanco, C., 2013a. Gender differences in lifetime alcohol dependence: results

from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Alcohol Clin Exp Res.* 37(10), 1696-705.

Khan, S.S., Secades-Villa, R., Okuda, M., Wang, S., Pérez-Fuentes, G., Kerridge, B.T., Blanco, C., 2013b. Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend.* 130(1-3), 101-8.

Khong, T.P., Vries, F., Goldenberg, U.S.B., Klungel, O.H., Robinson, N.J., Ibáñez, L., Petri, H., 2012. Potential impact of Benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int.* 91(1), 24-31.

Kirchner, J.E., Zubritsky, C., Cody, M., Coakley, E., Chen, H., Ware, J.H., Oslin, D.W., Sanchez, H.A., Durai, U.N., Miles, K.M., Llorente, M.D., Costantino, G., Levkoff, S., 2007. Alcohol consumption among older adults in primary care. *J Gen Intern Med.* 22(1), 92-7.

Kim, J.W., Lee, D.Y., Lee, B.C., Jung, M.H., Kim, H., Choi, Y.S., Choi, I.G., 2012. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig.* 9(1), 8–16.

Koechl, B., Unger, A., Fischer, G., 2012. Age-related aspects of addiction. *Gerontology* 58 (6), 540–544. related aspects of addiction. *Gerontology.* 58(6), 540-4.

Kokkevi, A., Hartgers, C., 1995. European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res.* 1, 208–210

Kormi-Nouri, R., Nilsson, L.G., Ohta, N., 2005. The novelty effect: support for the Novelty-Encoding Hypothesis. *Scand J Psychol.* 46 (2), 133–143.

Korte, J.E., Rosa, C.L., Wakim, P.G., Perl, H.I., 2011. Addiction treatment trials: how gender, race/ethnicity, and age relate to ongoing participation and retention in clinical trials. *Subst Abuse Rehabil.* 2, 205-18.

Kreek, M.J., LaForge, K.S., Butelman, E., 2002. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 1(9), 710-26.

Kuehn, B.M., 2007. Opioid prescriptions soar: Increase in legitimate use as well as abuse. *JAMA.* 297(3), 249-251.

Kuerbis, A., Sacco, P., 2012. The impact of retirement on the drinking patterns of older adults: a review. *Addict Behav.* 37 (5), 587–595.

Kuerbis, A., Sacco, P., 2013. A review of existing treatments for substance abuse among the elderly and recommendations for future directions. *Subst Abus.* 7, 13–37.

Kuerbis, A., Sacco, P., Blazer, D.G., Moore, A.A., 2014. Substance abuse among older adults. *Clin Geriatr Med.* 30(3), 629-54.

Kurko, T.A., Saastamoinen, L.K., Tähkääpää, S., Tuulio-Henriksson, A., Taiminen, T., Tiihonen, J., Airaksinen, M.S., Hietala, J., 2015. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry.* 30(8), 1037–1047.

Kuźma, E., Llewellyn, D.J., Langa, K.M., Wallace, R.B., Lang, I.A., 2014. History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: a 19-year prospective cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 22(10), 1047–1054.

Laatikainen, T., Manninen, L., Poikolainen, K., Vartiainen, E., 2003. Increased mortality related to heavy alcohol intake pattern. *J Epidemiol Community Health.* 57, 379-384.

Lader, M. (2011). Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction.* 106(12), 2086-2109.

Lagnaoui, R., Tournier, M., Moride, Y., Wolfson, C., Ducruet, T., Bégaud, B., Moore, N., 2009. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*. 38(2), 226-228.

Landreat, M.G., Vigneau, C.V., Hardouin, J.B., Bronnec, M.G., Marais, M., Venisse, J.L., Jolliet, P., 2010. Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines? *Subst Use Misuse*. 45(12), 1988-1999.

Lang, I., Guralnik, J., Wallace, R.B., Melzer, D., 2007. What level of alcohol consumption is hazardous for older people? Functioning and mortality in US and English national cohorts. *J Am Geriatr Soc*. 55, 49-57.

Laranjeira, R., Pinsky, I., Sanches, M., Zaleski, M., Caetano, R., 2010. Alcohol use patterns among Brazilian adults. *Rev Bras Psiquiatr*. 32(3), 231-41.

Laudet, A.B., 2011. The case for considering quality of life in addiction research and clinical practice. *Addict Sci Clin Pract*. 6(1), 44-55.

Le Berre, A.P., Rauchs, G., La Joie, R., Segobin, S., Mézenge, F., Boudehent, C., Vabret, F., Viader, F., Eustache, F., Pitel, A.L., Beaunieux, H., 2013. Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. *Psychiatry Res*. 213 (3), 202–209.

Lechman, A.F., Myers, C.P., Thompson, J.W. and Corty, E., 1993. Implications of mental and substance use disorders: A comparison of single and dual diagnosis patients. *J Nerv Ment Dis*. 181, 365-370.

Lee, J.W., Brown, E.S., Perantie, D.C., Bobadilla, L., 2002. A comparison of single-item visual analog scales with a multiitem Likert-type scale for assessment of cocaine craving in persons with bipolar disorder. *Addictive Disorders & Their Treatment*. 1(4), 140–2.

Lemke, S., Moos, R.H., 2003a. Outcomes at 1 and 5 years for older patients with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat*. 24, 43-50.

Lemke, S., Moos, R.H., 2003b. Treatment and outcomes of older patients with alcohol use disorders in community residential programs. *J Stud Alcohol.* 64(2), 219-226.

Lembke, A., Papac, J., Humphreys, K., 2018. Our Other Prescription Drug Problem. *N Engl J Med.* 378(8), 693-695.

Lejoyeux, M., Delaroque, F., McLoughlin, M., Adès, J., 2003. Alcohol dependence among elderly French inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 11(3), 360-4.

Levkoff, S.E., Chen, H., Coakley, E., Herr, E.C., Oslin, D.W., Katz, I., Bartels, S.J., Maxwell, J., Olsen, E., Miles, K.M., Constantino, G., Ware, J.H., 2004. Design and sample characteristics of the PRISM-E multisite randomized trial to improve behavioral health care for the elderly. *J Aging Health.* 16(1), 3-27.

Levy, J.; Anderson, T., 2005. The drug career of the older injector. *Addict Res Theory.* 13, 245-258.

Lewis, B., Nixon, S.J., 2014. Characterizing gender differences in treatment seekers. *Alcohol Clin Exp Res.* 38(1), 275-84.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., Tranel, D., 2012. *Neuropsychological Assessment*, fifth ed. Oxford University Press, New York.

Liberto, J., Oslin, D., 1995. Early versus late onset of alcoholism in the elderly. *Int J Addict.* 30(13-14), 1799-818.

Lichstein, K.L., Morin, C.M., 2000. *Treatment of Late-life insomnia.* Sage Publications: Thousand Oaks, London-New Delhi.

Lima, M.C.P., Simão, M.O., Oliveira, J.B., Cavariani, M.B., Tucci, A.M., Kerr-Correa, F., 2009. Alcohol use and falls among the elderly in Metropolitan São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saude Publica.* 25, 2603-2611.

Lin, J.C., Karno, M.P., Barry, K.L., Blow, F.C., Davis, J.W., Tang, L., Moore, A.A., 2010. Determinants of early reductions in drinking among older at-risk drinkers participating in the intervention arm of a trial to reduce at-risk drinking in primary care. *J Am Geriatr Soc.* 58(2), 227-233

Lintzeris, N., Rivas, C., Monds, L.A., Leung, S., Withall, A., Draper, B., 2016. Substance use, health status and service utilization of older clients attending specialist drug and alcohol services. *Drug Alcohol Rev.* 35(2), 223-31.

Llinas-Regla, J., Vilalta-Franch, J., Lopez-Pousa, S., Calvo-Perxas, L., & Garre-Olmo, J., 2013. Demographically Adjusted Norms for Catalan Older Adults on the Stroop Color and Word Test. *Arch Clin Neuropsychol.* 28(3), 282-296.

Llorente, M.D., David, D., Golden, A.G., Silverman, M.A., 2000. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 13(3), 150-60.

Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J.L., De la C mara, C., Ventura, T., Morales As n, F., Fernando Pascual, L., Monta es, J.A., Aznar, S., 1999. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin.* 112, 767-774.

Lopes Nogueira, E.L., Cataldo Neto, A., Cauduro, M.H., Ulrich, L.E., Spanemberg, L., DeCarli, G.A., Gomes, I., 2013. Prevalence and patterns of alcohol misuse in a community-dwelling elderly sample in Brazil. *J. Aging Health.* 25(8), 1340-1357.

Luijendijk, H.J., Tiemeier, H., Hofman, A., Heeringa, J., Stricker, B.H., 2008. Determinants of chronic benzodiazepine use in elderly: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol.* 65(4), 593-9.

Lynsky, M.T., Day, C., Hall, W., 2003. Alcohol and other drug use disorders among older aged people. *Drug Alcohol Review.* 22, 125-133.

Mackin, R.S., Aréan, P.A., 2007. Cognitive and psychiatric predictors of medical treatment adherence among older adults in primary care clinics. *Int J Geriatr Psychiatry*. 22(1), 55–60.

Madhusoodanan, S., Bogunovic, O.J., 2004. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf*. 3(5), 485–493.

Madruga, C., Ferri, C., Pinsky, I., Blay, S.L., Caetano, R., Laranjeira, R., 2010. Tobacco use among the elderly: The first Brazilian National Survey (BNAS). *Aging Ment Health*. 14(6), 720-724.

Maree, R.D., Marcum, Z.A., Saghaifi, E., Weiner, D.K., Karp, J.F., 2016. A Systematic Review of Opioid and Benzodiazepine Misuse in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 24(11), 949–963.

Maremmani, A.G., Dell'Osso, L., Pacini, M., Popovic, D., Rovai, L., Torrens, M., Perugi, G., Maremmani, I., 2011. Dual diagnosis and chronology of illness in treatment-seeking Italian patients dependent on heroin. *J Addict Dis*. 30(2), 123-35.

Martínez-Cano, H., De Iceta Ibañez De Gauna, M., Vela-Bueno, A., Wittchen, H.U., 1999. DSM-III-R comorbidity in benzodiazepine dependence. *Addiction*. 94, 97-107.

Martinotti, G., Di Nicola, M., Tedeschi, D., Callea, A., Di Giannantonio, M., Janiri, L., Craving Study Group., 2013. Craving Typology Questionnaire (CTQ): a scale for alcohol craving in normal controls and alcoholics. *Compr Psychiatry*. 54(7), 925-32.

Martinotti, G., Lupi, M., Carlucci, L., Santacroce, R., Cinosi, E., Acciavatti, T., Sarchione, F., Verrastro, V., Diotaiuti, P., Petruccielli, I., Ferrari, S., Nanni, MG., Pinna, F., Volpe, U., Saggino, A., Janiri, L., Leggio, L., Di Giannantonio, M., 2017. Alcohol drinking patterns in young people: a survey-based study. *J Health Psychol*. 22(14), 1889-1896.

Martinotti, G., Mandelli, L., Di Nicola, M., Serretti, A., Fossati, A., Borroni, S., Cloninger, C.R., Janiri, L., 2008. Psychometric characteristic of the Italian version of the Temperament and Character Inventory--revised, personality, psychopathology, and attachment styles. *Compr Psychiatry*. 49(5), 514-22.

Masson, C., Sorensen, J., Batki, S., Okin, R., Delucchi, K.L., Perlman, D.C., 2002. Medical service use and financial charges among opioid users at a public hospital. *Drug Alcohol Depend*. 66, 45-50.

Mc Grath, A., Crome, P., Crome, I.B., 2005. Substance misuse in older population. *Postgrad Med J*. 81(954), 228-31.

Mc Hugh, R.K., Votaw, V.R., Sugarman, D.E., Greenfield, S.F., 2017. Sex and gender differences in substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. [Epub ahead of print]

Mc Kenna, C., Ross, C., 1994. Diagnostic conundrums in substance abusers with psychiatric symptoms: variables suggestive of dual diagnosis. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 20(4), 397-412.

Mc Lellan, A., Lewis, D., O'Brian, C., Kleber, H.D., 2000. Drug dependence, a chronic medical illness-implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*. 284, 1689-1695.

Mc Mahon, R.C., Enders, C., 2009. Personality disorder factors predict recovery of employment functioning among treated cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 35(3), 138-44.

Kendler, K.S., Ohlsson, H., Sundquist, J., Sundquist, K., 2016. Alcohol Use Disorder and Mortality Across the Lifespan: A Longitudinal Cohort and Co-relative Analysis. *JAMA*. 73(6), 575-581.

Mendoza-MeléndeZ, M.A., Borges Guimaraes, G.L., Gallegos-Cari, A., García Pacheco, J.A., Hernández-Llanes, N.F., Camacho-Solís, R., Medina-Mora, M.E., 2015. Asociación del consumo de sustancias psicoactivas con el cuidado y la salud del adulto mayor. *Salud Mental*. 38.

Mendoza-Sassi, R.A, Béria, J.U., 2003. Prevalence of alcohol use disorders and associated factors: a population-based study using AUDIT in southern Brazil. *Addiction*. 98, 799-804.

Menninger, J., 2002. Assessment and treatment of alcoholism and substance related disorders in the elderly. *Bull Menninger Clin*. 66(2), 166-83.

Merrick, E.L., Hodgkin, D., Garnick, D.W., Horgan, C.M., Panas, L., Ryan, M., Saitz, R., Blow, F.C., 2008. Unhealthy drinking patterns and receipt of preventive medical services by older adults: prevalence and associated characteristics. *J Am Geriatr Soc*. 56, 214-223.

Mersy, D.J., 2003. Recognition of alcohol and substance abuse. *Am Fam Physician*. 67, 1529-1532.

Mesbah, M., Kersting, N., 2011. So wenig und so kurz wie möglich. Strenge Indikationsstellung bei der Verordnung von Benzodiazepinen. *Neurol Psychiater*. 12, 49-54.

Meyers, A.R., Hingson, R., Mucatel, M., Goldman, E., 1982. Social and psychologic correlates of problem drinking in old age. *J Am Geriatr Soc*. 30(7), 452-6.

Milic, J., Glisic, M., Voortman, T., Borba, L.P., Asllanaj, E., Rojas, L.Z., Troup, J., Kiefte-de Jong, J.C., van Beeck, E., Muka, T., Franco, O.H., 2018. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 111, 100-9.

Milic, J., Muka, T., Ikram, M.A., Franco, O.H., Tiemeier, H., 2017a. Determinants and Predictors of Grief Severity and Persistence: The Rotterdam Study. *J Aging Health*. [Epub ahead of print]

Milic, J., Saavedra Perez, H., Zuurbier, L.A., Boelen, P.A., Rietjens, J.A., Hofman, A., Tiemeier, H., 2017b. The Longitudinal and Cross-Sectional Associations of Grief and Complicated Grief With Sleep Quality in Older Adults. *Behav Sleep Med*. 20, 1-12.

Miller, W.R., Rollnick, S., 2002. *Motivational interviewing: Preparing people for change*. Guilford Press, New York.

Millson, P., Challacombe, L., Villeneuve, P., Fischer, B., Strike, C.J., Myers, T., Shore, R., Hopkins, S., Raftis, S., Pearson, M., 2004. Self-perceived health among Canadian opiate users: a comparison to the general population and to other chronic disease populations. *Can J Public Health*. 95, 99-103.

Minutillo, A., Pacifici, R., Scaravelli, G., De Luca, R., Palmi, I., Mortali, C., Mastrobattista, L., Berretta, P., 2016. Gender disparity in addiction: an Italian epidemiological sketch. *Ann Ist Super Sanita*. 52(2), 176-83.

Mol, J.J., Oude Voshaar, R.C., Gorgels, W.J.M.J., Breteler, M.H., van Balkom, A.J., van de Lisdonk, E.H., Kan, C.C., Mulder, J., Zitman, F.G., 2006. The absence of benzodiazepine discontinuation trial. *Addict Behav*. 31 (2), 211-222.

Monds, L.A., Ridley, N.J., Rivas, C., Withall, A., Draper, B., Lintzeris, N., 2017. Cognition and adaptive functioning in older people attending drug and alcohol services. *Int Psychogeriatr*. 29(5), 815-823.

Monrás, M., Freixa, N., Ortega, L., Lligoña, A., Mondón, S., Gual, A., 2000. [Efficacy of group therapy of alcoholics. Results of a controlled clinical trial]. *Med Clin*. 115(4), 126-31.

Moore, A.A., Giuli, L., Gould, R., Hu, P., Zhou, K., Reuben, D., Greendale, G., Karlamangla, A., 2006. Alcohol use, comorbidity, and mortality. *J Am Geriatr Soc.* 54(5), 757–762.

Moore, A.A., Hays, R.D., Reuben, D.B., Beck, J.C., 2000. Using a criterion standard to validate the Alcohol-Related Problems Survey (ARPS): a screening measure to identify harmful and hazardous drinking in older persons. *Aging (Milano)*. 12, 221-227.

Moore, A.A., Morgenstern, H., Harawa, N.T., Fielding, J.E., Higa, J., Beck, J.C., 2001. Are older hazardous and harmful drinkers less likely to participate in health-related behaviors and practices as compared with nonhazardous drinkers? *J Am Geriatr Psych.* 49, 421-430.

Moore, A.A., Seeman, T., Morgenstern, H., Beck, J.C., Reuben, D.B., 2002. Are there differences between older persons who screen positive on the CAGE Questionnaire and the Short Michigan Alcoholism Screening Test-Geriatric version? *J Am Geriatr Soc.* 50, 858-862.

Moore, A.A., Whiteman, E.J., Ward, K.T., 2007. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 5, 64-74.

Moos, R.H., Moos, B.S., 2006. Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction.* 101(2), 212–222.

Moos, R.H., Schutte, K., Brennan, P., Moos, B.S., 2004. Ten-year patterns of alcohol consumption and drinking problems among older women and men. *Addiction.* 99(7), 829–838.

Moos, R.H., Schutte, K.K., Brennan, P.L., Moos, B.S., 2009. Older adults' alcohol consumption and late-life drinking problems: a 20-year perspective. *Addiction.* 104(8), 1293-302.

Morgan, K., Gilleard, C.J., Reive, A., 1982. Hypnotic usage in residential homes for the elderly: a prevalence and longitudinal analysis. *Age Ageing*. 11, 229-234.

Morin, C.M., Colecchi, C., Stone, J., Sood, R., Brink, D., 1999. Behavioural and pharmacological therapies for the late life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 281, 991-999.

Morin, J., Wiktorsson, S., Marlow, T., Olesen, P.J., Skoog, I., Waern, M., 2013. Alcohol use disorder in elderly: A comparison study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 21, 196-203.

Morse, S.A., Watson, C., MacMaster, S.A., Bride, B.E., 2015. Differences between older and younger adults in residential treatment for co-occurring disorders. *J Dual Diagn*. 11(1), 75-82.

Mukamal, K.J., Kuller, L.H., Fitzpatrick, A.L., Longstreth, W.T. Jr, Mittleman, M.A., Siscovick, D.S., 2003. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 289, 1405-1413.

Mulsant, B.H., Pollock, B.G., 2014. Psychopharmacology, in: Thakur, M.E., Blazer, D.G., Steffens, D.C. (Eds.), *Clinical Manual of Geriatric Psychiatry*. First ed. American Psychiatric Publishing, Washington, pp. 17-82.

Mura, T., Proust-Lima, C., Akbaraly, T., Amieva, H., Tzourio, C., Chevassus, H., Picot, M.C., Jacqumin-Gadda, H., Berr, C., 2013. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 23(3), 212–223.

Murphy, D.A., Hser, Y.I., Huang, D., Brecht, M.L., Herbeck, D.M., 2010. Self-report of Longitudinal Substance Use: A Comparison of the UCLA Natural History Interview and the Addiction Severity Index. *J Drug Issues*. 40(2), 495-516.

Murray, C., Lopez, A., 1996. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020, in: Murray, C., Lopez, A. (Eds.), The Global Burden of Disease and Injury Series. Vol 1. Harvard University Press, Boston.

Muthen, B.O., Muthen, L.K., 2000. The development of heavy drinking and alcohol-related problems from ages 18-37 in a US national sample. *J Stud Alcohol.* 61, 290-300.

Myers, J.E., Dice, C.E., Dew, B.J., 2000. Alcohol abuse in later life: issues and interventions for counselors. *Adultspan J.* 2, 2-14.

Naciones Unidas 2012. Oficina contra la droga y el delito. OMS. Ginebra.

Naciones Unidas 2017. Oficina contra la droga y el delito. OMS. Ginebra.

Nakra, B.R.S., Grossberg, G.T., Peck, B., 1991. Insomnia in the elderly. *Am Fam Physician.* 43, 477-483.

National Center on Addiction and Substance Abuse (CASA). Missed Opportunity: National Survey of primary care physicians and patients on substance abuse, 2000.

<http://www.casacolumbia.org/absolutenm/articlefiles/29109.pdf>.

(accessed 12 March 2018)

National Center on Addiction and Substance Abuse (CASA). Under the Counter: The diversion and the abuse of controlled prescription drugs in the US, 2005.

http://www.casacolumbia.org/absolutenm/articlefiles/380under_the_counter_diversion.pdf.

(accessed 12 March 2018)

National Health and Medical Research Council. Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol. Canberra: NHMRC, 2009.

National Institute on Drug Abuse. Principles of Drug Addiction Treatment, 2009.
<http://www.nida.nih.gov/PODAT/PODATIndex.html>.

(accessed 12 March 2018)

Neutel, C.I., Skurtveit, S., Berg, C., Sakshaug, S., 2013. Multiple prescribers in older frequent opioid users-does it mean abuse? *J Aging Health*. 20(3), 397-405.

Nguyen, K., Fink, A., Beck, J.C., Higa, J., 2001. Feasibility of using an alcohol screening and health education system with older primary care patients. *J Am Board Fam Pract*. 14, 7-14.

Nielsen, P., Kaner, E., Babor, T.F., 2008. Brief intervention, three decades on: an overview of research findings and strategies for more widespread implementation. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. 25, 453-67.

Nowakowska-Domagala, K., Jabłkowska-Górecka, K., Mokros, Ł., Koprowicz, J., Pietras, T., 2017. Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry Res*. 249, 1-8.

O'Brien, C.P., Mc Lellan, A.T., 1996. Myths about the treatment of addiction. *Lancet*. 347, 237-40.

Observatorio Español de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). Informe 2017: Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Ministerio de sanidad, política social e igualdad.

<http://www.pnsd.msc.es>.

(accessed 12 march 2018)

O'Carroll, B.M., 1975. Designing useful and appropriate models for educating the elderly population using medications. Paper presented to 21st International Institute on the Prevention and Treatment of Alcoholism, Switzerland.

O'Connell, H., Chin, A.V., Cunningham, C., Lawlor, B., 2003. Alcohol use disorders in elderly people--redefining an age old problem in old age. *BMJ*. 327(7416), 664-7.

Olfson, M., King, M., Schoenbaum, M., 2015. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA*. 72(2), 136-42.

Okie, S., 2010. A flood of opioids, a rising tide to deaths. *N Engl J Med*. 363, 1981-1985.

Oldham, J.M., Skodol, A.E., Kellman, H.D., Hyler, S.E., Doidge, N., Rosnick, L., Gallaher, P., 1995. Comorbidity of axis I and axis II disorders. *Am J Psychiatry*. 152, 571-578.

Olfson, M., King, M., Schoenbaum, M., 2015. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA*. 72(2), 136-42.

Olfson, M., Pincus, H.A., 1996. Outpatient mental health care in nonhospital settings: distribution of patients across provider groups. *Am J Psychiatry*. 153, 1353-1356.

Olfson, M., Wang, S., Iza, M., Crystal, S., Blanco, C., 2013. National trends in the office-based prescription of schedule II opioids. *J Clin Psychiatry*. 74(9), 932-939.

Olmos-Espinosa, R., Madoz-Gúrpide, A., Ochoa, E., 2001. Situación al año de los adictos a opiáceos que siguieron tratamiento ambulatorio tras desintoxicación hospitalaria. *Adicciones*. 13(2), 173-78.

Onder, G., Pedone, C., Landi, F., Cesari, M., Della Vedova, C., Bernabei, R., Gambassi, G., 2002. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 50, 1962-1968.

Oscanoa, T.J., 2005. Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores. *An Fac Med Lima*. 66(1).

Oslin, D.W., 2004. Late-life alcoholism: issues relevant to the Geriatric Psychiatrist. *Am J Ger Psychiatry*. 12(6), 571-83.

Oslin, D.W., Grantham, S., Coakley, E., Maxwell, J., Miles, K., Ware, J., Blow, F.C., Krahn, D.D., Bartels, S.J., Zubritsky, C., Olsen, E., Kirchner, J.E., Levkoff, S., 2006. PRISM-E: comparison of integrated care and enhanced specialty referral in managing at-risk alcohol use. *Psychiatr Serv*. 57(7), 954-958.

Oslin, D.W., Katz, I.R., Edell, W.S., Ten Have, T.R., 2000. Effects of alcohol consumption on the treatment of depression among elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 8(3), 215-20.

Oslin, D.W., Pettinati, H., Volpicelli, J.R., 2002. Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 10(6), 740-7.

Oslin, D.W., Streim, J.E., Parmelee, P., Boyce, A.A., Katz, I.R., 1997. Alcohol abuse: a source of reversible functional disability among residents of a VA nursing home. *Int J Geriatr Psychiatry*. 12(8), 825-32.

Panek, P.E., Hayslip, B., 1989. *Adult development and aging*. Harper & Row, San Francisco.

Pariante, A., de Gage, S.B., Moore, N., Bégaud, B., 2016. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs*. 30(1), 1-7.

Paterniti, S., Dufouil, C., Alpenrovtch, A., 2002. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol*. 22, 285-293.

Pating, D.R., Miller, M.M., Goplerud, E., Martin, J., Ziedonis, D.M., 2012. New systems of care for substance use disorders: treatment, finance, and technology under health care reform. *Psychiatr Clin North Am.* 35(2), 327-356.

Paulozzi, L.J., Ryan, G.W., 2006. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in the United States. *Am J Prev Med.* 31, 506-511.

Payne, M., Gething, M., Moore, A.A., Reid, M.C., 2011. Primary care provider's perspectives on psychoactive medication disorders in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 9(3), 164-172.

Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., & Molinuevo, J., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M.S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., 2009. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 413-429.

Perreira, K.M., Sloan, F.A., 2002. Excess alcohol consumption and health outcomes: a 6-year follow-up of men over age 50 from the health and retirement study. *Addiction.* 97, 301-310.

Petrovic, M., Vandierendonck, A., Mariman, A., van Maele, G., Afschrift, M., Pevernagie, D., 2002. Personality traits and socio-epidemiological status of hospitalized elderly benzodiazepine users. *Int J Geriatr Psychiatry.* 17, 733-738.

Pettinati, H., Volpicelli, J.R., Pierce, J.D. Jr, O'Brien, C.P., 2000. Improving naltrexone response: an intervention for medical practitioners to enhance medication compliance in alcohol-dependent patients. *J Addict Dis.* 19, 71-83.

Philips, P., Katz, A., 2001. Substance misuse in older adults: an emerging policy priority. *Res Nurs.* 6(6), 898-905.

Philipson, R., 1976. Drugs and the aged: Policy issues and utilization of research findings. Paper presented at annual meeting of American Association for the Advancement of Science, Boston. American Association for the Advancement of Science, Washington.

Philpot, M., Pearson, N., Petratos, V., Dayanandan, R., Silverman, M., Marshall, J., 2003. Screening for problem drinking in older people referred to a mental healthservice: a comparison of CAGE and AUDIT. *Aging Ment Health*. 7(3), 171-5.

Pitel, A.L., Rivier, J., Beaunieux, H., Vabret, F., Desgranges, B., Eustache, F., 2009. Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcohol Clin Exp Res*. 33(3), 490–498.

Podichetty, V.K., Mazanec, D.J., Biscup, R.S., 2003. Chronic non-malignant musculoskeletal pain in older adults: clinical issues and opioid intervention. *Postgrad Med J*. 79(937), 627-33.

Pope, R.C., Wallhagen, M., Davis, H., 2010. The social determinants of substance abuse in African American baby boomers: effects of family, media images, and environment. *J Transcult Nurs*. 21(3), 246-256.

Population Ageing and Development. United Nations, 2009.

Prigerson, H.G., Desai, R.A., Rosenheck, R.A., 2001. Older adult patients with both psychiatric and substance abuse disorders: prevalence and health service use. *Psychiatr Q*. 72(1), 1-18.

Prochaska, J.O., DiClemente, C.C., 1992. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 20, 161-73.

Pujol, J., Blanco-Hinojo, L., Batalla, A., López-Solà, M., Harrison, B.J., Soriano-Mas, C., Crippa, J.A., Fagundo, A.B., Deus, J., de la Torre, R., Nogué, S., Farré, M., Torrens, M., Martín-Santos, R., 2014. Functional connectivity alterations in brain networks relevant to self-awareness in chronic cannabis users. *J Psychiatr Res.* 51, 68-78.

Ramon, J.M., Bruguera, E., 2009. Real world study to evaluate the effectiveness of varenicline and cognitive-behavioral interventions for smoking cessation. *Int J Environ Res Public Health.* 6(4), 1530-38.

Rao, R., Draper, B., 2015. Alcohol-related brain damage in older people. *Lancet Psychiatry.* 2(8), 674–675.

Regier, D.A., Boyd, J.H., Burke, J.D.J.R., Rae, D.S., Myers, J.K., Kramen, M., Robins, L.N., George, L.K., Katno, M., Locke, B.Z., 1988. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area Sites. *Arch Gen Psychiatry.* 45(11), 977-86.

Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin FK., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 264(19), 2511-8.

Regier, D.A., Myers, J.K., Kramer, M., Robins, L.N., Blazer, D.G., Hough, R.L., Eaton, W.W., Locke, B.Z., 1984. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry.* 41(10), 934-41.

Rehm, J., Greenfield, T.K., Rogers, J.D., 2001. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: results from the US National Alcohol Survey. *Am J Epidemiol.* 153, 64-71.

Rehm, J., Room, R., Graham, K., Monteiro, M., Gmel, G., Sempos, C.R., 2003. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction*. 98, 1209-1228.

Reid, M.C., Maciejewski, P.K., Hawkins, K.A., Bogardus, S.T. Jr., 2002. Relationship between alcohol consumption and Folstein mini-mental status examination scores among older cognitively impaired adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 15, 31-37.

Rey, A., 1941. L'examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286–340.

Rey, A., 2009. Test de Copia y Reproducción de una Figura Compleja. TEA Ediciones, Madrid.

Reynolds, K., Pietrzak, R.H., El-Gabalawy, R., Mackenzie, C.S., Sareen, J., 2015. Prevalence of psychiatric disorders in U.S. older adults: findings from a nationally representative survey. *World Psychiatry*. 14(1),74–81.

Rice, C., Longabaugh, R., Beattie, M., Noel, N., 1993. Age group differences in response to treatment for problematic alcohol use. *Addiction*. 88, 1369-1375.

Ridley, N.J., Draper, B., Withall, A., 2013. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers' Res. Ther.* 5 (1), 3.

Ries, R.K., Fiellin, D.A., Miller, S.C., Saitz, R., 2014. American Society for Addiction Medicine Principles of Addiction medicine. 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia.

Rigler, S.K., 2000. Alcoholism in the elderly. *Am Fam Physician*. 61(6), 1710-16.

Rivers, E., Shirazi, E., Aurora, T., Mullen, M., Gunnerson, K., Sheridan, B., Eichhorn, L., Tomlanovich, M., 2004. Cocaine use in elder patients presenting to an inner-city emergency department. *Acad Emerg Med*. 11, 874-7.

Robert Koch-Institut, 2013. Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Dtsch Ärztebl 110, B1188.

Rochat, S., Wietlisbach, V., Burnand, B., Landry, U., Yersin, B., 2004. Success of referral for alcohol dependent patients from a general hospital: predictive value of patient and process characteristics. *Subs Abuse*. 25, 9-15.

Rockett, I.R.H., Putman, S.L., Jia, H., Smith, G.S., 2006. Declared and undeclared substance use among emergency department patients: a population-based study. *Addiction*. 101, 706-712.

Rodríguez, C.A., Schonfeld, L., King-Kallimanis, B., Gum, A.M., 2010. Depressive Symptoms and Alcohol Abuse/Misuse in Older Adults: Results from the Florida BRITE Project. *Best Pract Ment Health*. 6(1), 90-102.

Roe, B., Beynon, C., Pickering, L., Duffy, P., 2010. Experiences of drug use and ageing: health, quality of life, relationship and service implications. *J Adv Nurs*. 66(9), 1968-1979.

Roncero, C., Bachiller, D., Ros, E., Casas, M., 2010^a. Abordaje de las Adicciones en Poblaciones Especiales: Ancianos y drogodependencias, en: Bobes, J., Casas, M., Gutiérrez, M. (Eds.), *Manual de Trastornos Adictivos*, 2^o Edición. Enfoque Editorial S.C., Barcelona, pp. 268-275.

Roncero, C., Barral, C., Casas, M., 2009a. Alcohol y otras drogodependencias, en: Palomo, T., Jiménez-Arriero, M.A. (Eds.), *Manual de Psiquiatría*. ENE-Life, Madrid, pp. 465-83.

Roncero, C., Barral, C., Rodríguez-Cintas, L., Pérez-Pazos, J., Martínez-Luna, N., Casas, M., Torrens, M., Grau-López, L., 2016. Psychiatric comorbidities in opioid-dependent patients undergoing a replacement therapy program in Spain: The PROTEUS study. *Psychiatry Res*. 243, 174-81.

Roncero, C., Daigre, C., Uguidos, A., Trasovares, M.V., Gonzalvo, B., Casas, M., 2009b. [Initiation cocaine use in elderly patients: a case report]. *Vertex*. 20(88), 418-20.

Roncero, C., Fusté, G., Barral, C., Rodríguez-Cintas, L., Martínez-Luna, N., Eiroa-Orosa, F.J., Casas, M., 2011. Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy program in Spain: the PROTEUS study. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 13, 5-16.

Roncero, C., Fusté, G., Egido, A., Rodríguez-Pascual, M., Casas, M., 2010b. Benzodiacepinas, en: Pereiro, C. (Eds.), *Manual de drogodependencias para médicos en formación*. Socidrogalcohol, Valencia, pp. 569-612.

Ros-Cucurull, E., Palma-Álvarez, R.F., Cardona-Rubira, C., García-Raboso, E., Jacas, C., Grau-López, L., Abad, A.C., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Montalbán, S., Casas, M., Ramos-Quiroga, J.A., Roncero, C., 2018a. Alcohol use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona. *Psychiatry Res*. 261, 361-366.

Ros-Cucurull, E., Palma-Álvarez, R.F., García-Raboso, E., Cardona-Rubira, C., Jacas, C., Grau-López, L., Robles-Martínez, M., Daigre, C., Ros-Montalbán, S., Casas, M., Ramos-Quiroga, J.A., Roncero, C., 2018b. Benzodiazepine use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona. *Journal of studies on alcohol and drugs*. [Epub ahead of print]

Rosen, D., 2004. Factors associated with illegal drug use among older methadone clients. *Gerontologist*. 44, 543-547.

Rosen, D., Hunsaker, A., Albert, S.M., Cornelius, J.R., Reynolds, C.F. 3rd., 2011. Characteristics and consequences of heroin use among older adults in the United States: a review of the literature, treatment implications, and recommendations for the further research. *Addict Behav*. 36(4), 279-285.

Rosen, D., Smith, M.L., Reynolds, III C.F., 2008. The prevalence of mental and physical health disorders among older methadone patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 16(6), 488- 497.

Royal College of Psychiatrists, 2011. Our invisible addicts. First Report of the Older Persons' Substance Misuse Working. Group of the Royal College of Psychiatrists, College Report CR165.

<http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr165.pdf>

(Accessed 31 March 2018).

Rubio, G., Jiménez, M., Rodríguez-Jiménez, R., Martínez, I., Iribarren, M.M., Jiménez-Arriero, M.A., Ponce, G., Ávila, C., 2007. Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of Cluster-B personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 31(11), 1826-32.

Rubio, G., Martínez-Gras, I., Manzanares, J., 2009. Modulation of impulsivity by topiramate: implications for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 29(6), 584-9.

Ruff, R.M., 1988. Ruff Figural Fluency Test professional manual. Psychological Assessment Resources, Odessa.

Ruitenbergh, A., Van Swieten, J.C., Witteman, J.C.M., Mehta, K.M., van Duijn, C.M., Hofman, A., Breteler, M.M., 2002. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam study. *Lancet*. 359, 281-286.

Ruiz, P., Strain, E.C., Langrod, J.G., 2007. The substance use handbook. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 334.

Ryan, C., White, J., 1996. Health status at entry to methadone maintenance treatment using the SF-36 health survey questionnaire. *Addiction*. 91, 39-46.

Sacco, P., Unick, G.J., Zanjani, F., Camlin, E.A., 2015. Hospital outcomes in major depression among older adults: differences by alcohol comorbidity. *J Dual Diagn.* 11(1), 83-92.

Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P., Anand, K.S., 2016. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int J High Risk Behav Addict.* 5(3), e27976.

Sachs-Ericsson, N., Collins, N., Schmidt, B., Zvolensky, M., 2011. Older adults and smoking: characteristics, nicotine dependence and prevalence of DSM-IV 12-month disorders. *Aging Ment Health.* 15(1), 132-141.

Sadavoy, J., Fogel, B., 1992. Personality disorders in old age, in: Birren, J., Sloane, R., Cohen, G. (Eds.), *Handbook of Mental Health and Aging* Academic Press, San Diego, pp. 433-462.

Salmon, J.M., Forester, B., 2012. Substance abuse and co-occurring psychiatric disorders in older adults: A clinical case and review of the relevant literature. *J Dual Diagn.* 8(1), 74-84.

Salonoja, M.A., Salminen, M.A., Aarnio, P.E., Vahlberg, T.E.R.O., Kivelä, S.I.I., 2010. One-time counselling decreases the use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling older persons. *Age Ageing.* 39, 313-319.

San, L., Arranz, B., 2002. Trastornos por uso de alcohol y otras sustancias, en: Agüera, L., Martín, M., Cervilla, J. (Eds.), *Psiquiatría Geriátrica*. Masson, pp. 543-565.

Sánchez-Hervás, E., Secades-Villa, R., Santonja Gómez, F.J., Zacarés Romaguera, F., García-Rodríguez, O., 2009. Addictive severity in cocaine addicts measured with the EuropASI: differences between composite scores and severity ratings. *Am J Addict.* 18(5), 375-8.

Sánchez-Hervás, E., Secades-Villa, R., Gómez, F.J., Romaguera, F.Z., García-Rodríguez, O., Yanez, E.M., Francés, M.C., Fernández, G.G., 2010. [Treatment dropout in cocaine addicts] *Adicciones*. 22(1), 59-64.

Sánchez, L., Díaz-Morán, S., Grau-López, L., Moreno, A., Eiroa-Orosa, F.J., Roncero, C., Gonzalvo, B., Colom, J., Casas, M., 2011. [Ambulatory group treatment for cocaine dependent patients combining cognitive behavioral therapy and motivational interviewing]. *Psicothema*. 23(1), 107-13.

Sánchez-Turet, M., Arroyo, S., 2000. Epidemiología del abuso de drogas en la tercera edad. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*. 27(5), 286-90.

San-José, A., Agustí, A., Vidal, X., Formiga, F., Gómez-Hernández, M., García, J., López-Soto, A., Ramírez-Duque, N., Torres, O.H. Barbé, J., 2015. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr*. 15, 42.

Santos, P., Palomares, J.V., Pastor, M.A., 2000. Variables predictoras de evolución en una unidad de deshabitación residencial. *Adicciones*. 12, 487-91.

Sarfraz, M.A., 2003. Alcohol misuse among elderly psychiatric patients: a pilot study. *Subst Use Misuse*. 38(11-13), 1883-9.

Satre, D.D., Blow, F.C., Chi, F.W., Weisner, C., 2007. Gender differences in seven year alcohol and drug treatment outcomes among older adults. *Am J Addict*. 16(3), 216-221.

Satre, D.D., Knight, B.G., Dickson-Fuhrmann, E., Jarvik, L.F., 2004a. Substance abuse treatment initiation among older adults in the GET SMART program: effects of depression and cognitive status. *Aging Ment Health*. 8(4), 346-354.

Satre, D.D., Knight, B.G., David, S., 2006. Cognitive-behavioral interventions with older adults: Integrating clinical and gerontological research. *Professional Psychology Research and Practice*. 37(5), 489–498.

Satre, D.D., Mertens, J., Areán, P.A., Weisner, C., 2003. Contrasting outcomes of older versus middle-aged and younger adult chemical-dependency patients in a managed care program. *J Stud Alcohol*. 64, 520-530.

Satre, D.D., Mertens, J.R., Areán, P.A., Weisner, C., 2004b. Five-year alcohol and drug treatment outcomes of older adults versus middle-aged and younger adults in a managed care program. *Addiction*. 99(10), 1286-97.

Satre, D.D., Mertens, J.R., Weisner, C., 2004c. Gender differences in treatment outcomes for alcohol dependence among older adults. *J Stud Alcohol*. 65(5), 638-42.

Sattar, S.P., Petty, F., Burke, W.J., 2003. Diagnosis and treatment of alcohol dependence in older alcoholics. *Clin Geriatr Med*. 19(4), 743-61.

Scheid, T.L., Brown, T.N., 2010. *A Handbook for the Study of Mental Health* (Second ed.). Cambridge University Press, New York.

Scheurich, A., 2005. Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 18(3), 319–323.

Schlaerth, K.R., Splawn, R.G., Ong, J., Smith, S.D., 2004. Change in the pattern of illegal drug use in an inner city population over 50: an observational study. *J Addict Dis*. 23, 95-107.

Schmidt, K.S., Libon, D.J., 2005. Alcohol and cognitive function in older women. *N Engl J Med*. 352(17), 1817–1819.

Schneider, J.P., 2005. Chronic pain management in older adults: with coxibs under fire, what now. *Geriatrics*. 60(5), 26-8.

Schoenbord, C.A., Adams, P.F., 2001. Alcohol use among adults: United States 1997-98. *Advance Data from Vital and Health Statistics*, 324. Hyattsville. MD: DHHS/CDC/National Center for Health Statistics.

Schonfeld, L., Dupree, L.W., 1991. Antecedents of drinking for early-and late-onset elderly alcohol abusers. *J Stud Alcohol*. 52, 587-592.

Schonfeld, L., Dupree, L.W., Dickson-Euhrmann, E., Royer, C.M., McDermott, C.H., Rosansky, J.S., Taylor, S., Jarvik, L.F., 2000. Cognitive-behavioral treatment of older veterans with substance abuse problems. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 13, 124-129.

Schonfeld, L., King-Kallimanis, B.L., Duchene, D.M., Etheridge, R.L., Herrera, J.R., Barry, K.L., Lynn, N., 2010. Screening and brief intervention for substance misuse among older adults: the Florida BRITE project. *Am J Public Health*. 100(1), 108-114.

Schulden, J., Lopez, M., Compton, W., 2012. Clinical implications of drug abuse epidemiology. *Psychiatr Clin North Am*. 35(2), 411-423.

Schulte, M.T., Hser, Y.I., 2014. Substance use and associated health conditions throughout the lifespan. *Public Health Rev*. 35(2), 1–27.

Schutte, K.K., Byrne, F.E., Brennan, P.L., Moos, R.H., 2001. Successful remission of late-life drinking problems: a 10-year follow-up. *J Stud Alcohol*. 62, 322-334.

Schwarzinger, M., Thiébaud, S.P., Baillet, S., Mallet, V., Rehm, J., 2017. Alcohol use disorders and associated chronic disease - a national retrospective cohort study from France. *BMC Public Health*. 18(1), 43.

Schulte, M.T., Hser, Y.I., 2014. Substance use and associated health conditions throughout the lifespan. *Public Health Rev*. 35(2), 1–27.

Searby, A., Maude, P., Mc Grath, I., 2015. Dual diagnosis in older adults: a review. *Issues Ment Health Nurs*. 36(2), 104-111.

Secades, R., Fernández, J.R., 2000. Cómo mejorar las tasas de retención en los tratamientos de drogodependencias. *Adicciones*. 12, 353-63.

Shah, A., Fountain, J., 2008. Illicit drug use and problematic use in elderly: is there a case for concern? *Int Psychogeriatr.* 20(6), 1081-1089.

Shallice, T. 1982. Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, London. 298, 199–209.

Shand, F., Gates, J., Fawcett, J., Mattick, R., 2003. The treatment of alcohol problems: a review of the evidence. National Drug and Alcohol Research Centre.

Sherman, J., 2006. Women on methadone. *Aust Fam Physician.* 35, 839.

Shorr, R.I., Robin, D.W., 1994. Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging.* 2, 9-20.

Sim, M., Hulse, G., Khong, E., 2004. Injecting drug use and skin. *Aus Fam Physician.* 33(7), 1-4.

Simoni-Wastila, L., Strickler, G., 2004. Risk factors associated with problem use of prescription drugs. *Am J Public Health.* 94, 266-268.

Simoni-Wastila, L., Yang, H.K., 2006. Psychoactive drug abuse in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 4(4), 380-94.

Simoni-Wastila, L., Zuckerman, I.H., Singhal, P.K., Briesacher, B., Hsu, V.D., 2005. National estimates of exposure to prescription drugs with addiction potential in community-dwelling elders. *Subst Abus.* 26(1), 33-42.

Singh, S., Sarkar, S., 2016. Benzodiazepine abuse among the elderly. *J Geriatr Men Health.* 3(2), 123–130.

Sloane, P.D., Gruber-Baldini, A.L., Zimmerman, S., Roth, M., Watson, L., Boustani, M., Magaziner, J., Hebel, J.R., 2004. Medication undertreatment in assisted living settings. *Arch Intern Med.* 164, 2031-7.

Smith, A., 1982. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (Revised). Western Psychological Services, Los Angeles.

Smith, A., 2002. Test de símbolos y dígitos (Symbol and digit modalities test). TEA Ediciones S.A., Madrid.

Smyth, B.P., Barry, J., Keenan, E., Ducray, K., 2010. Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. In *Med J.* 103(6), 176-79.

Sobell, L.C., Sobell, M.B., 1992. Time-line follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption, in: Litten, R., Allen, J., Totowa, N.J. (Eds.), *Measuring Alcohol Consumption*. Humana Press, pp. 41-65.

Sonne, S.C., Back, S.E., Diaz Zuniga, C., Randall, C.L., Brady, K.T., 2003. Gender differences in individuals with comorbid alcohol dependence and post-traumatic stress disorder. *Am J Addict.* 12(5), 412-23.

Sorocco, K.H., Ferrell, S.W., 2006. Alcohol use among older adults. *J Gen Psychol.* 133, 543-67.

Speer, D.C., Bates, K., 1992. Comorbid mental and substance disorders among older psychiatric patients. *J Am Geriatr Soc.* 40(9), 886-90.

Spielberger, C.D., 1989. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography* (2nd ed.). Consulting Psychologists Press, Palo Alto.

Stavro, K., Pelletier, J., Potvin, S., 2012. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict. Biol.* 18 (2), 203–213.

Stoehr, G.P., Ganguli, M., Seaberg, E.C., Echement, D.A., Belle, S., 1997. Over-the-counter medication use in an older rural community: the MoVIES Project. *J Am Geriatr Soc.* 45, 158-165.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2004. Treatment Episode Data Set 2003.

<http://www.dasis.samhsa.gov/teds03/tedsdischweb2k3.pdf>.

(accessed 3 February 2018)

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2006. Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings.

<http://www.oas.samhsa.gov/NSDUH/2k5NSDUH/2k5results.htm#2.4>.

(accessed 3 February 2018)

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2007. Older adults in substance abuse treatment: 2005. Department of Health and Human Services.

[http://download.ncadi.samhsa.gov/prevline\(pdfs/DASISRPT07-1108](http://download.ncadi.samhsa.gov/prevline(pdfs/DASISRPT07-1108)

(accessed 3 February 2018)

Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), 2008. The DAWN Report: Emergency Department Visits Involving Illicit Drug Use by Older Adults.

<http://oas.samhsa.gov/2k10/DAWN015/IllicitAbuse.cfm>.

(accessed 3 February 2018)

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2011. Drug Abuse Warning Network 2008: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. HHS Publication No. SMA 11-4618.

Szerman, N., Martínez-Raga, J., Peris, L., Roncero, C., Basurte, I., Vega, P., Ruiz, P., Casas, M., 2013. Rethinking dual disorders/pathology. *Addict Disord & Their Treat.* 12(1),1-10.

Takada, M., Fujimoto, M., Hosomi, K., 2016. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *Int J Med Sci.* 13(11), 825–834.

Tannenbaum, C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J., Carnahan, R., 2012. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*, 29(8), 639–658.

Tapia-Conyer, R., Cravioto, P., Borges-Yañez, A., de la Rosa, B., 1996. [Consumption of prescription drugs in 60-65 years old population in Mexico. National Survey on Addictions, 1993]. *Salud Pública Mex.* 38(6), 458-465.

Temel, J.S., Greer, J.A., Muzikansky, A., Gallagher, E.R., Admane, S., Jackson, V.A., Dahlin, C.M., Blinderman, C.D., Jacobsen, J., Pirl, W.F., Billings, J.A., Lynch, T.J., 2010. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 363(8), 733-742.

Tetrault, J.M., Fiellin, D.A., 2012. Current and potential pharmacological treatment options for maintenance therapy in opioid-dependent individuals. *Drugs.* 72(2), 217-28.

Tice, J.A., Kanaya, A., Hue, T., Rubin, S., Buist, D.S., Lacroix, A., Lacey, J.V. Jr, Cauley, J.A., Litwack, S., Brinton, L.A., Bauer, D.C., 2006. Risk factors for mortality in middle-aged women. *Arch Intern Med.* 166(22), 2469-77.

Torrens, M., 2008. [Dual Diagnosis]. *Adicciones.* 20(4), 315-19.

Torrens, M., Gilchrist, G., Domingo-Salvany, A., 2011. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend.* 113(2-3), 147-56.

Torrens, M., Martin-Santos, R., Samet, S., 2006. Importance of clinical diagnoses for comorbidity studies in substance use disorders. *Neurotox Res.* 10, 253-61.

Torrens, M., Serrano, D., Astals, M., Perez-Dominguez, G., Martin-Santos, R., 2004. 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*. 161(7), 1231-37.

Trescot, A.M., Boswell, M.V., Atluri, S.L., Hansen, H.C., Deer, T.R., Abdi, S., Jasper, J.F., Singh, V., Jordan, A.E., Johnson, B.W., Cicala, R.S., Dunbar, E.E., Helm, S. 2nd, Varley, K.G., Suchdev, P.K., Swicegood, J.R., Calodney, A.K., Ogoke, B.A., Minore, W.S., Manchikanti, L., 2006. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 9(1), 1-39.

Truelsen, T., Thudium, D., Gronbaek, M., 2002. Amount and type of alcohol and risk of dementia. The Copenhagen City Heart Study. *Neurology*. 59, 1313-1319.

Tveito, M., Lorentzen, B., Engedal, K., Tanum, L., Bramness, J.G., Refsum, H., Høiseth, G., 2014. Changes in cognitive function during psychogeriatric treatment in relation to benzodiazepine cessation. *Pharmacopsychiatry*. 47(4-5), 145–150.

U.S. Department of Health and Human Services, 2014. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.

Van de Steeg-Van Gompel, C.H.P., Wensing, M., de Smet, P., 2009. Implementation of a discontinuation letter to reduce long-term benzodiazepine use-a cluster randomized trial. *Drug Alcohol Depend*. 99 (1-3), 105-114.

Vega, W.A., Aguilar-Gaxiola, S., Andrade, L., Bijl, R., Borges, G., Caraveo-Anduaga, J.J., DeWit, D.J., Heeringa, S.G., Kessler, R.C., Kolody, B., Merikangas, K.R., Molnar, B.E., Walters, E.E., Warner, L.A., Wittchen, H.U., 2002. Prevalence and age of onset for drug use in seven international sites: results from the international consortium of psychiatric epidemiology. *Drug Alcohol Depend.* 68(3), 285-97.

Vermeeren, A., 2004. Residual effects of hypnotics. *Epidemiology and clinical implications.* *CNS Drugs.* 18 (5), 297-328.

Vicario, H., Romero, R., 2007. Adolescentes y drogas. Un reto para los profesionales sanitarios. *Evid Pediatr.* 3, 60.

Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., Swanson, J.M., 2010. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage.* 49(3), 2536-43.

Volkow, N.D., Li, T.K., 2004. Drug addiction: the neurobiology of behavior gone awry. *Nat Rev Neurosci.* 5(12), 963-70.

Volpicelli J, Pettinati, H.M., Mc Lellan, A.T., 2001. Combining medication and psychosocial treatments for addictions: the BRENDA approach. Guilford Press, New York.

Woo, B.K.P., Chen, W., 2010. Substance misuse among older patients in psychiatric emergency service. *Gen Hosp Psychiatry.* 32, 99-1010.

Voyer, P., Prévile, M., Cohen, D., Berbiche, D., Béland, S.G., 2010. The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. *Can J Aging.* 29(2), 205-213.

Voyer, P., Prévaille, M., Roussel, M.E., Berbiche, D., Beland, S.G., 2009. Factors associated with benzodiazepine dependence among community-dwelling seniors. *J Community Health Nurs.* 26(3), 101-113.

Waern, M., 2002. Alcohol dependence and misuse in elderly suicides. *Am J Geriatr Psychiatry.* 10, 398-406.

Waern M., 2003. Alcohol dependence and misuse in elderly suicides. *Alcohol Alcohol.* 38(3), 249-54.

Wagman, A.M., Allen, R.P., Upright, D., 1977. Effects of alcohol consumption upon parameters of ultradian sleep rhythms in alcoholics. *Adv Exp Med Biol.* 85A, 601-616.

Walton, M.A., Reischl, T.M., Ramanathan, C.S., 1995. Social settings and addiction relapse. *J Subst Abuse.* 7(2), 223-33.

Ware, J.E. Jr, Sherbourne, C.D., 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 30(6), 473-83.

Ware, J. E., Kosinski, M., 2001. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res.* 10 (5), 405–413.

Weschules, D.J., Bain, K.T., Richeimer, S., 2008. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med.* 9, 315–344.

West, N.A., Severtson, S.G., Green, J.L., Dart, R.C., 2015. Trends in abuse and misuse of prescription opioids among older adults. *Drug Alcohol Depend.* 149, 117-121.

Whelan, G., 1995. Alcohol related health problems in the elderly. *Med J Aust.* 162, 325-327.

Whelan, G., 2003. Alcohol: a much-neglected risk factor in elderly mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 16, 609-614.

Widlitz, M., Marin, D.B., 2002. Substance abuse in older adults. An overview. *Geriatrics*. 57(12), 29-34.

Wilkins, J.N., Danovitch, I., Gorelick, D.A., 2009. Management of stimulant, hallucinogen, marijuana, phencyclidine, and club drug intoxication and withdrawal in: Ries, R.K., Miller, S.C., Fiellin, D.A. (Eds.), *Principles of Addiction Medicine*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 607-628.

Williams, E.C., Kivlahan, D.R., Saitz, R., Merrill, J.O., Achtmeyer, C.E., McCormick, K.A., Bradley, K.A., 2006. Readiness to change in primary care patients who screening positive for alcohol misuse. *Ann Fam Med*. 4, 213-220.

Williamson, E.M., Evans, F.J., 2000. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 60, 1303-1314.

Winick, C., 1962. Maturing out of narcotic addiction. *Bull Narc*. 14, 1-7.

Wittchen, H.U., Perkonigg, A., Reed, V., 1996. Comorbidity of mental disorders and substance use disorders. *Eur Addict Res*. 2, 36-47.

Woods, A.J., Porges, E.C., Bryant, V.E., Seider, T., Gongvatana, A., Kahler, C.W., de la Monte, S., Monti, P.M., Cohen, R.A., 2016. Current heavy alcohol consumption is associated with greater cognitive impairment in older adults. *Alcohol Clin Exp Res*. 40(11), 2435–2444.

Woods, R.T., Nelis, S.M., Martyr, A., Roberts, J., Whitaker, C.J., Markova, I., Roth, I., Morris, R., Clare, L., 2014. What contributes to a good quality of life in early dementia? Awareness and the QoL- AD: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 12, 94.

World Health Organization. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project.

<http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>

(accessed 13 august 2018).

World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 310(20), 2191-4.

Wu, L.T., Blazer, D.G., 2011. Illicit and nonmedical drug use among older adults: a review. *J Aging Health*. 23(3), 481-504.

Wu, L.T., Blazer, D.G., 2014. Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review. *Int J Epidemiol*. 43(2), 304–317.

Wunsch, M.J., Nakamoto, K., Behonick, G., Massello, W., 2009. Opioid deaths in rural Virginia: a description of the high prevalence of accidental fatalities involving prescribing medications. *Am J Addic*. 18, 5-14.

Wurst, F.M., 2013. Alkohound Benzodiazepinkonsum im Alter. 11 Kongress der DGGPP Essen. *Neurogeriatrie*. 10, 17.

Xie, H., Mc Hugo, G.J., Fox, M.B., Drake, R.E., 2005. Substance abuse relapse in a ten-year prospective follow-up of clients with mental and substance use disorders. *Psychiatr Serv*. 56(10), 1282-87.

Xu, W., Wang, H., Wan, Y., Tan, C., Li, J., Tan, L., Yu, J.T., 2017. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 32(1), 31–42.

Zarowitz, B.J., 2006. Medication overuse and misuse. *Geriatr Nurs*. 4, 204-206.

Zbikowski, S.M., Mgnusson, B., Pockey, J.R., Tindle, H.A., Weaver, K.E., 2012. A review of smoking cessation interventions for smokers aged 50 and older. *Mauritas*. 71(2), 131-141.

Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Zhao, Y., 2015. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. PLoS One. 10(5), e0127836.

Zhou, H., Deng, J., Li, J., Wang, Y., Zhang, M., He, H., 2003. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China. Age Ageing. 32, 205-210.

