



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2019I038

TÍTULO DEL PROYECTO: Incremento en el riesgo de adicción a alcohol y opiáceos derivada de la presencia de dolor: estudios clínicos y preclínicos con perspectiva de género

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lucía Teresa Hipólito Cubedo

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):

Yolanda Campos Jurado

Luís Fco. Granero Macia

Maria José Cano Cebrián

Teodoro Zornoza Sabina,

Ana Polache Vengut

Sandra Fernández Rodriguez

Javier Cuitavi Martín

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Universitat de València-Estudi General

Facultat de Farmàcia

RESUMEN (1) (2):

Diversos datos epidemiológicos, clínicos y preclínicos obtenidos durante la última década, apuntan a que, lejos de lo anteriormente defendido, la presencia de dolor puede actuar como un factor de riesgo en el desarrollo, mantenimiento y recaída en el consumo de drogas de abuso, especialmente de opioides por ser utilizados como terapia analgésica en estos y estas pacientes. En este contexto, también se ha observado que el alcohol y los opioides, drogas que actúan a través de mecanismos neurales similares para producir sus efectos reforzantes, se utilizan comúnmente asociados en pacientes con dolor contribuyendo al número de muertes por sobredosis de opioides que actualmente es una crisis de salud en los Estados Unidos. En el presente estudio nos propusimos ahondar en el estudio del dolor como factor que incrementa la vulnerabilidad a sufrir un trastorno de consumo de opioides (TCO) y/o de alcohol (TCA) a través del análisis de las comorbilidades afectivas negativas y su sustrato neural, tanto en humanos como en modelos animales de dolor crónico inflamatorio y de consumo de alcohol y de opioides.

Datos obtenidos gracias a esta financiación demuestran que el dolor crónico es un factor de riesgo para el desarrollo de TCO y TCA. Por un lado, nuestros estudios en pacientes con dolor crónico muestran con claridad la existencia de una correlación positiva y significativa entre el consumo de riesgo de opioides con receta, o de alcohol (sólo en el caso de mujeres), y presencia de ansiedad, depresión o anhedonia. Por otra parte, los resultados obtenidos en modelos animales, además de emular los resultados observados en humanos, revelan que el dolor impacta negativamente en el procesamiento de la



motivación y la recompensa alterando la transmisión dopaminérgica en sistema mesocorticolímbico (SMCL) a través de diversos mecanismos. De hecho, hemos hallado un mecanismo neural no descrito anteriormente (reclutamiento de la vía dinorfinérgica amígdala-núcleo accumbens) que podría explicar, junto con otros fenómenos como por ejemplo neuroinflamatorios, esta triple relación dolor-estados afectivos negativos-trastorno de consumo de drogas. En la misma línea, también hemos observado que el uso controlado de analgesia opioidérgica con morfina (en dosis y tiempo de exposición) en animales con dolor, evita el desarrollo del consumo compulsivo de alcohol posterior observado en estos animales.

Es importante remarcar que en ambos casos (animales y humanos) se ha comprobado la existencia de diferencias de sexo en los efectos observados que, además, son tiempo-dependiente y que se correlacionan con los mecanismos neurales encontrados en los modelos animales.

Aunque hoy día quedan muchas cuestiones por resolver en relación con el efecto del dolor sobre el procesamiento de los refuerzos en el sistema mesocorticolímbico y cómo este afecta al estado afectivo y al consumo compulsivo de alcohol o de opioides, estos resultados pueden contribuir positivamente al tratamiento y manejo terapéutico de los/as pacientes con dolor. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos, se podría mejorar la prevención del desarrollo de TCA o TCO en estos/as pacientes vulnerables o, al menos, detectar e intervenir más efectivamente en los/as pacientes que ya hayan desarrollado algún grado de TCA o TCO.

ABSTRACT (English):

Epidemiological, clinical and preclinical data published during the last decade have pointed to pain as a risk factor contributing to the initiation, maintenance or relapse to compulsive drug consumption, especially in the case of opioids since these are approved analgesics for these patients. Similarly, it has been also shown that alcohol and opioids, drugs that activate similar brain structures to produce its reinforcing properties, are commonly used together by chronic pain patients, thus contributing significantly to the overdose deaths crisis that is currently suffering the United States of America. In the present study, our aim was to investigate pain as a factor that increases the vulnerability to suffer an opioid use disorder (OUD) or an alcohol use disorder (AUD) by combining both clinical and preclinical studies with rodent models of chronic inflammatory pain and alcohol and opioid self-administration. Our data, obtained thanks to this funding, demonstrate that chronic pain is a significantly factor that contributes to OUD and AUD. On the one hand, our data from chronic pain patients clearly show a positive and significant correlation between opioid and alcohol misuse (this latest only in women) and the presence of anxiety, depression or anhedonia. On the other hand, data obtained in the rodent models not only mimicked the observed results in chronic pain patients, but also revealed that pain negatively impact in the processing of the motivated behaviour and reinforcement through alterations in the dopaminergic transmission in the mesocorticolimbic system (MCLS). Indeed, we have uncovered a previously unknown neural mechanism consisting in the recruitment of the dynorfinergic projection from the amygdala to the nucleus accumbens. This mechanism, together with other mechanisms as for example neuroinflammatory phenomena, might explain the triple relationship between pain-negative affective state- drug misuse. Interestingly we have also observed that the controlled use of the opioid analgesia with morphine (dose and exposure time) in a rat model of inflammatory pain impairs the development of a posterior compulsive alcohol drinking behaviour.

It is important to highlight that we have observed similar pain-induced behavioural alterations in both human and rodent studies that are time and sex-dependent and nicely correlate with the neural mechanism proposed to underlie pain effects on OUD and AUD.

Although there still an important number of unresolved questions to completely understand the effect of pain in reward processing in the MCLS and how is the affective state altered to promote opioid and alcohol compulsive consumption, these results can positively contribute to the therapeutical management of chronic pain patients. In fact, taking into account our results, the prevention, detection



and treatment of OUD and AUD in these vulnerable patients could be significantly improved in the health care systems

PALABRAS CLAVE (3):

dolor, desorden de consumo de alcohol, opiode, nucleus accumbens, amígdala, corteza prefrontal

KEY WORDS (English):

Pain, alcohol use disorder, opioid, nucleus accumbens, amygdala, prefrontal cortex

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

Los trastornos de consumo de drogas, incluido el alcohol carecen de tratamientos totalmente efectivos debido a que en parte se desconocen los mecanismos cerebrales y los factores de riesgo que se encuentran implicados en el desarrollo, mantenimiento y recaída en el consumo de estas.

El consumo excesivo de alcohol es uno de los problemas de salud más importantes en Europa, mientras que, en EEUU es el consumo de opiáceos (incluidos los medicamentos analgésicos) el protagonista de una de las crisis de salud más graves sufridas en este país en las últimas décadas. Es por esto por lo que la prevención de los trastornos de consumo de drogas, tanto de alcohol (TCA) como de opiáceos (TCO) es muy importante a nivel mundial. Incrementar el conocimiento de los factores de riesgo que predicen el desarrollo de un trastorno de consumo de drogas, es una estrategia muy interesante que permitiría tomar medidas más exitosas para evitar estos trastornos.

En este sentido, estudios clínicos y epidemiológicos revelan que la presencia de dolor crónico está asociada a TCA o TCO, indicando que este podría ser un factor de riesgo que hasta ahora no hemos investigado en profundidad. Además, en estos estudios, se ha hallado que el alcohol y los opiodes se utilizan comúnmente asociados, especialmente en pacientes con dolor. De hecho, esta asociación, contribuye al número de muertes por sobredosis de opiodes en EEUU.

Datos previos de nuestro laboratorio muestran por primera vez en modelos animales, que el dolor inflamatorio impacta negativamente en el procesamiento de la motivación y la recompensa a través de alteraciones de la transmisión dopaminérgica en sistema mesocorticolímbico (SMCL). Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un estado afectivo negativo que contribuye al incremento del consumo de alcohol o de opiodes a dosis elevadas. Además, estas alteraciones inducidas por el dolor parecen ser sexo-dependientes dependiendo del estadio o de la droga estudiada.

El presente proyecto pretende contribuir a aclarar cuestiones que se desconocen en profundidad (i) los mecanismos neurales que explican cómo el dolor incrementa la vulnerabilidad a sufrir un TCO o TCA, (ii) por qué machos y hembras muestran diferente sensibilidad según si poseen o no historia previa de consumo de alcohol y (iii) si existe una relación entre opiáceos y alcohol en el contexto del dolor crónico, de manera que la exposición a una de estas dos drogas incremente el riesgo del consumo compulsivo de la otra.

Con la finalidad de aportar información a dichas cuestiones, nuestra propuesta se centra en el sistema dopaminérgico y en el control de éste a través de la señalización del sistema opiode endógeno del SMCL, ya que el dolor y los comportamientos motivados comparten estos sustratos neurales. Así pues, el objetivo principal de este proyecto es explorar la naturaleza de las alteraciones del funcionamiento del SMCL inducidas por dolor y sus consecuencias sobre el TCA y TCO, combinando estudios clínicos y preclínicos con perspectiva de género. Además, proponemos analizar si el correcto manejo de la situación dolorosa es capaz de impactar de forma positiva o negativa sobre el desarrollo del TCA.

Conocer como el dolor actúa como factor de riesgo induciendo un TCA o TCO o precipitando la recaída en el consumo, podría traducirse en dos acciones de gran repercusión. Por una parte, sabremos que los pacientes con dolor necesitan un tratamiento y un seguimiento, especialmente si se les han prescrito fármacos opiodes para el control de la situación dolorosa y presentan comorbilidades afectivas. Por otra parte, al conocer el mecanismo podríamos en un futuro diseñar herramientas que nos permitan discernir qué pacientes con dolor son más vulnerables para realizar acciones preventivas en esta población.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:



Para la realización de este proyecto se han utilizado metodologías aplicadas a estudios con humanos y con modelos animales. En los estudios en humanos, utilizamos una muestra de pacientes admitidos en la Unidad de tratamiento multidisciplinar del dolor en los que, a través de autoinforme, se recogieron datos de ansiedad, depresión, anhedonia y consumo de riesgo de alcohol y de opioides utilizando cuestionarios y escalas validadas (Inventario de ansiedad de Beck "BAI", Inventario de depresión de Beck "BDI", Escala de placer de Snaith-Hamilton SHAPS, AUDIT, COMM).

En el caso de los experimentos en modelos animales se han utilizado un amplio abanico de técnicas experimentales características de ámbitos de la Neurociencia tan amplios como la neurofarmacología de la conducta, inmunohistoquímica, microscopía confocal, optogenética y electrofisiología.

El proyecto se ha desarrollado en paralelo, de manera que tanto los estudios en humanos como en animales se han realizado durante todo el periodo de ejecución. De esta manera, hemos podido verter información de una y otra parte que han servido para confirmar los resultados y el desarrollo del proyecto.

El análisis estadístico se ha realizado a través del uso de la herramienta SPSS (IBM). Se han utilizado las herramientas estadísticas adecuadas (ANOVA, MANOVA, comparaciones múltiples de Bonferroni...) según el origen de los datos y sus características (número de grupos, variables a estudio, covarianza, normalidad).

PRINCIPALES RESULTADOS:

De la realización del presente proyecto se han obtenido unos resultados que en conjunto (resultados en humanos y en ratas) indican que el dolor crónico que se correlaciona con estados afectivos negativos también presenta una correlación significativa y positiva con consumos de riesgo de alcohol y opioides. Además, estos resultados muestran ser sexo y tiempo dependientes, siendo en algunos casos más sensible el sexo masculino y otros el femenino.

A nivel neuroquímico, los experimentos realizados en modelos de rata de consumo de alcohol nos han permitido establecer alteraciones en la transmisión dopaminérgica causada por alteraciones sobre la señalización opioidérgica inducida por la presencia de dolor. Estas alteraciones en la señalización opioidérgica se han observado principalmente en la transmisión mediada por el receptor mu y por el receptor kappa. Es también interesante remarcar, que hemos observado patrones sexo y tiempo dependiente en estas alteraciones de la función y/o expresión de los receptores mu y kappa. Además, también hemos observado que estas alteraciones se correlacionan con cambios en receptores del factor liberador de corticotropina y de cortisol plasmático, abriendo una nueva vía a investigar sobre los mecanismos neurales implicados en cómo el dolor modifica la actividad del sistema opioidérgico que finalmente controla la actividad y función del sistema dopaminérgico mesolímbico.

Finalmente, es muy importante remarcar que, en nuestros estudios preclínicos, lejos de observar una interacción negativa entre el consumo de opioides y de alcohol, en el caso en que la autoadministración de morfina se encuentra restringida al ámbito de dosis y pautas posológicas analgésicas, ésta confiere un efecto protector sobre el consumo compulsivo de alcohol posterior. De manera que, podemos concluir que el adecuado manejo terapéutico de la condición dolorosa restringiendo dosis y acceso a los opioides podría evitar o revertir las alteraciones que el dolor produce sobre las conductas motivadas.

Así pues, en concreto, de la consecución de los objetivos planteados en el proyecto financiado anteriormente, se han extraído una serie de datos y conclusiones que nos han permitido:

- 1) Evidenciar la relación de consumo de riesgo de opioides con receta y presencia de ansiedad, depresión o anhedonia en pacientes con dolor crónico.
- 2) Caracterizar el desarrollo de estados afectivos negativos como consecuencia de dolor inflamatorio y su relación con el incremento de consumo de alcohol en modelos animales de recaída y de consumo en atracón.
- 3) Demostrar que la presencia de dolor da lugar alteraciones en la función del sistema dopaminérgico mesolímbico. De hecho, la liberación de dopamina inducida por alcohol es menor tanto en animales con dolor inflamatorio, hecho que se relaciona con las conductas observadas.
- 4) Hallar un mecanismo neural desconocido (reclutamiento de la vía dinorfinérgica amígdala-núcleo



accumbens) en esta triple relación dolor-estados afectivos negativos- trastorno de consumo de drogas en modelos animales de dolor

5) Mostrar que el uso controlado de la analgesia opioidérgica en animales con dolor evita el desarrollo del consumo compulsivo de alcohol.

6) Demostrar que existen diferencias de sexo en los efectos observados, que además correlacionan con mecanismos neurales encontrados.

DISCUSIÓN:

Los presentes resultados expuestos aportan evidencia científica en línea con las últimas investigaciones publicadas que subrayan al dolor crónico como un factor de riesgo implicado en el desarrollo de TCA y/o TCO. Los datos en pacientes con dolor crónico, probablemente los primeros datos en población española, muestran claramente esta relación entre dolor-estados afectivos negativos-patrones de riesgo en el consumo de alcohol y de analgésicos opioides.

Paralelamente, los estudios realizados en modelos de roedor han permitido analizar en profundidad esta triple relación al ser capaces de representar parcialmente y de modo aislado las situaciones observadas en los pacientes con dolor. En nuestros modelos animales hemos observado que el dolor aumenta el consumo de alcohol a dosis elevadas especialmente en hembras, correlacionándose con desarrollo de estas afectivos negativos (anhedonia y ansiedad). Si bien todavía, incluyendo los datos obtenidos, no se ha dilucidado la contribución de los diferentes mecanismos subyacentes que pueden hallarse implicados, la desregulación de la señalización dopaminérgica en el núcleo accumbens a partir de alteraciones en el sistema opioide endógeno, respuesta al estrés y/o procesos neuroinflamatorios (estudiado también en nuestro laboratorio en un proyecto independiente al presente), si puede iniciarse un camino en la explotación de estos datos como medida preventiva en la atención médica de pacientes con dolor.

En consonancia con resultados publicados tanto en humanos como en modelos animales, la presencia de dolor disminuye el tono dopaminérgico en el sistema mesocorticolímbico como resultado de la desregulación del sistema opioide endógeno, del sistema de regulación del estrés y de la neuroinflamación, dando lugar a alteraciones en el procesamiento de los refuerzos y de las conductas motivadas. Estos resultados explican por qué habitualmente se presentan estados afectivos negativos en pacientes con dolor. Estos estados afectivos negativos, a su vez, se correlacionan con cambios en los patrones de consumo de opioides, pero también de alcohol. De hecho, dosis más elevadas de estas sustancias son necesarias para activar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo cual desemboca en el incremento del consumo cuando las dosis presentadas son elevadas.

Una regularización de esta transmisión dopaminérgica, a través del bloqueo de los receptores kappa locales, o a través del adecuado manejo de la condición dolorosa (con dosis y tiempos limitados de acceso a morfina) también se ha mostrado como una herramienta efectiva para evitar el consumo compulsivo de alcohol inducido por dolor. Estas dos vías no solo han permitido mostrar opciones terapéuticas que limiten el desarrollo de conductas de consumo compulsivo de alcohol en presencia de dolor en nuestros modelos animales, sino que también permiten comprobar farmacológicamente la relación entre estas alteraciones inducidas por dolor y los cambios en los patrones de consumo de drogas.

Finalmente, es de elevada importancia remarcar que tanto el sexo como el tiempo de desarrollo de la condición dolorosa, así como la droga utilizada, son variables cruciales en los efectos observados. En nuestro caso, hemos observado que se producen alteraciones dinámicas en el sistema dopaminérgico tras la inducción de la condición dolorosa iniciándose un episodio anhedónico en las primeras etapas del desarrollo de la condición dolorosa tanto en machos como en hembras, para finalmente desarrollar conductas de tipo ansioso tan solo en hembras. De hecho, son las hembras las que en estadios crónicos muestran mayores consumos de alcohol en protocolos de consumo de alcohol de tipo "atacón" o en modelos de recaída. Curiosamente, datos publicados por nuestros colaboradores muestran estados afectivos similares en machos y hembras, siendo los machos los únicos que desarrollan consumo compulsivo de opioides en protocolos de autoadministración. Quedan por tanto muchas cuestiones pendientes de resolver que garantizan que se siga estudiando este fenómeno con el objetivo de procurar herramientas de prevención y detección precoz de TCA o TCO en pacientes con dolor crónico.



APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Alineado con la Estrategia Nacional de Adicciones 2017-2024, los resultados de este proyecto han aportado evidencia científica independiente que puede ayudar a ofrecer un enfoque y un abordaje multifactorial, intersectorial y multidisciplinar del tratamiento del dolor y la prevención del desarrollo de trastornos de consumo de opioides (TCO) y de alcohol (TCA) en estos pacientes vulnerables, gracias a la reunión de un perfil multidisciplinar en los equipos de investigación y de trabajo del este proyecto. Aspirando a una optimización de esfuerzos y recursos mediante la coordinación y cooperación de los distintos profesionales que participan en este proyecto hemos generado datos en pacientes admitidos en la unidad de tratamiento de dolor y en modelos animales, con la finalidad de aportar datos que ayuden a garantizar una acción preventiva, asistencial, y de reducción de riesgos y daños adaptada a las necesidades de estos pacientes de dolor crónico. Los resultados obtenidos gracias a esta financiación pueden tener una aplicación directa sobre los esquemas terapéuticos aplicados en el sistema nacional de salud al tratamiento del dolor crónico y sus comorbilidades afectivas negativas. Nuestro estudio aporta una visión muy relevante a la hora de prevenir el desarrollo de conductas adictivas en población con dolor que, según nuestros datos es más vulnerable, y que además tiene acceso a opioides (a través de la medicación prescrita) y a alcohol. El dolor debería considerarse un factor de riesgo, especialmente cuando se acompaña de sintomatología ansiosa, depresiva o anhedónica, ya que hemos mostrado a nivel neuroquímico y conductual que puede promover el consumo de alcohol y/o opioides a dosis elevadas, especialmente en el sexo femenino. Dosis que, en el caso de los opioides, son muy superiores a las utilizadas en el ámbito de la analgesia. Por tanto, gracias a nuestros estudios se podría implementar un seguimiento más cercano, y preventivo, a estos pacientes con dolor crónico que presentan comorbilidades afectivas como herramienta de preventiva. Así pues, la aplicación de estos resultados a través del uso racional de los medicamentos analgésicos y el seguimiento multidisciplinar de los pacientes de dolor, podría impactar de manera muy beneficiosa a toda la sociedad.

Estos resultados junto a los posibles resultados que se deriven de ellos en futuras investigaciones, pueden contribuir a la estrategia nacional por una gestión eficiente de los recursos de salud que garanticen la eficacia y la sostenibilidad de las unidades de tratamiento del dolor y de las unidades de conductas adictivas y, en definitiva, del sistema nacional de salud.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Nuestro estudio reafirma que el dolor crónico se acompaña de estados afectivos negativos que no sólo dificultan el tratamiento de estos pacientes y disminuyen su calidad de vida, sino que les pone en riesgo de sufrir trastornos de consumo de drogas, en concreto de alcohol y/u opioides. Además, nuestros datos sugieren una mayor vulnerabilidad a las mujeres en el desarrollo de estas comorbilidades y del desarrollo o recaída en el consumo compulsivo de alcohol.

Estos efectos del dolor crónico sobre la conducta están mediados por alteraciones en la señalización a través de receptores opioides del sistema mesocrotolímbico, de manera que, promueven el uso de dosis más elevadas y la escalada en el consumo de alcohol debido a una desensibilización de éste.

Tanto la neuroinflamación como la alteración de los sistemas del estrés y de la señalización dinorfinérgica a través de una nueva vía descubierta por nuestro grupo, parecen estar implicados, aunque todavía debemos ahondar en la investigación de estos mecanismos que potencialmente podrían dar explicación a las diferencias dependientes del sexo y del tiempo de evolución de la condición dolorosa.

ENLACES O REFERENCIAS PARA AMPLIAR INFORMACIÓN ACERCA DEL PROYECTO (en su caso):

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4) (SI NO LO HA HECHO, LE ROGAMOS ENVÍE JUNTO CON ESTA FICHA COPIA DE CADA UNO DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS)

1. Lorente JD, Cuitavi J, Campos-Jurado Y and Hipólito L (2020) J Neurosci Res. 2022;100:165–182. DOI:



- 10.1002/jnr.24703.
2. Lorente JD, Cuitavi J, Campos-Jurado Y, Motón-Molina R, González-Romero JL and Hipólito L (2022) PAIN 163 (2022) e137–e147.
3. Cuitavi J, Lorente JD, Campos-Jurado Y, Polache A and Hipólito L (2021) Front. Immunol. 12:689453. doi: 10.3389/fimmu.2021.689453.
4. Cuitavi J, Hipólito L, Canals M (2021) Trends in Biochemical Sciences, April 2021, Vol. 46, No. 4. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.10.002>
5. Cuitavi J, Torres-Pérez JV, Lorente JD, Campos-Jurado Y, Andrés-Herrera P, Polache A, Agustín Pavón C and Hipólito L (2023) Neuroscience and Biobehavioral Reviews 145: 105011. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.105011>.
6. Cuitavi J, Andrés-Herrera P, Meseguer D, Campos-Jurado Y, Lorente JD, Caruana H and Hipólito L. (2023) Glia; 71:1906–1920. DOI: 10.1002/glia.24374
7. Lorente JD, Forte A, Cuitavi J, Verdú F and Hipólito L. (2023) MedArxiv.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

1. Nombre del congreso: A taste of INRC 2020
Lugar: online
Tipo de comunicación: Oral
Autores: Javier Cuitavi; Jesús D Lorente; Yolanda Campos-Jurado; Natalia Landsberg; Lucia Hipólito.
Título: Microglia-mediated Mu Opioid Receptor alterations? A new insight into pain-induced alcohol relapse in female rats.
2. Nombre del congreso: Meeting of the Federation of European Neuroscience Societies 2020.
Lugar: online
Tipo de comunicación: Póster
Autores: J Javier Cuitavi; Jesús D Lorente; Yolanda Campos-Jurado; Natalia Landsberg; Lucia Hipólito
Título: Effects of inflammatory pain on motivation and its impact on alcohol relapse in female rats.
3. Nombre del congreso: 10º Congreso de Estudiantes de Farmacia 2020
Lugar: Valencia
Tipo de comunicación: Póster
Autores: Natalia Landsberg
Título: Recaída en el consumo de alcohol inducida por dolor: papel del sistema dinorfina/receptores opioides kappa.
4. Nombre del congreso: ViDA 2021 (Virtual Dopamine Conference)
Lugar: online
Tipo de comunicación: Póster
Autores: J. D. Lorente*, Y. Campos-Jurado*, N. Landsberg, J. Cuitavi, P. Andres-Herrera, J. Lebrero-Tatay and L. Hipólito.
Título: Role of inflammatory pain on ethanol-induced dopamine release and acquisition of ethanol intake in female rats: implication of the opioid system.
5. Nombre del congreso: XI Congreso de Estudiantes de Farmacia 2021
Lugar: online
Tipo de comunicación: Póster
Autores: Paula Andrés Herrera
Título: Pain-induced alcohol relapse in female rats: role of microglia activation.
6. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference 2021
Lugar: online



Tipo de comunicación: oral y póster

Autores: Javier Cuitavi, Pere Duart-Abadia, Julie Sanchez, Jesús D. Lorente, Isabel Fariñas, Meritxell Canals and Lucía Hipólito

Título: Microglial activation alters mu-opioid receptor internalization, activity and expression

7. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference 2021

Lugar: online

Tipo de comunicación: póster

Autores: Yolanda Campos-Jurado, Jesús D. Lorente, Natalia Landsberg, Julia Lebrero, Javier Cuitavi, Paula Andrés-Herrera, Lucía Hipólito

Título: Effect of inflammatory pain on the acquisition of alcohol-drinking behavior: implications of sex and age variables

8. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference 2021

Lugar: online

Tipo de comunicación: póster

Autores: Rullo L., Filippini M., Cuitavi J., Lorente J. D., Candeletti S., Hipolito L., Romualdi P.

Título: Involvement of neuropeptidergic systems in the periaqueductal grey in the effect of alcohol withdrawal in a rat model of inflammatory pain

9. Nombre del congreso: 18th European society for biomedical research on alcoholism conference 2021

Lugar: Timisoara (Rumanía)

Tipo de comunicación: poster

Autores: Javier Cuitavi, Jesús D. Lorente, Yolanda Campos-Jurado, Ana Polache, Paula Andrés-Herrera, Lucía Hipólito

Título: Inflammatory pain induces dysregulation of the KORS and MORS within mesocorticolimbic system: impact on heroin and alcohol self-administration

10. Nombre del congreso: 14th European Congress in Heroin addiction and related clinical problems 2021. European Opioid Addiction Treatment Association - EUROPAD

Lugar: Grenoble (Francia)

Tipo de comunicación: Invitada

Autores: Lucía Hipólito

Título: Inflammatory pain induces dysregulation of the KORS and MORS within mesocorticolimbic system: impact on heroin and alcohol self-administration.

11. Nombre del congreso: Society for Neuroscience 2021

Lugar: online

Tipo de comunicación: póster

Autores: Yolanda Campos Jurado, Jesús Lorente. Lucía Hipólito, Jose Morón Concepción.

Título: Study of inflammatory pain impact on alcohol-drinking and seeking behavior: implication of sex differences.

12. Nombre del congreso: European Neuroscience Conference by Doctoral Students 2021

Lugar: Reino Unido

Tipo de comunicación: póster

Autores: Javier Cuitavi; Pere Duart-Abadia; Julie Sanchez; Jesús D. Lorente; Isabel Fariñas; Meritxell Canals; Lucía Hipólito.

Título: Microglia-Neuron interaction: the role of neuroimmunity in Mu-Opioid Receptor regulation



13. Nombre del congreso: Alcohol and the Nervous System Gordon Research Conference 2022
Lugar: Estados Unidos de América
Tipo de comunicación: ponencia invitada/keynote
Autores: Lucía Hipólito.
Título: Pain Recruitment of the Dynorphinergic System in the Nucleus Accumbens Impacts Negative Affect and Alcohol Relapse-like Behavior in Rodents
14. Nombre del congreso: 8TH BIENNIAL INTERNATIONAL DRUG ABUSE RESEARCH SOCIETY 2022
Lugar: Francia
Tipo de comunicación: ponencia invitada/keynote
Autores: Lucia Hipolito.
Título: Inflammatory pain induces alcohol intake increase after forced abstinence in female rats: unravelling the role of the mu opioid receptor and neuroinflammation crosstalk.
15. Nombre del congreso: XV Congrés de l'Associació d'Infermeria Familiar i comunitaria de Catalunya 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: mesa redonda
Autores: Lucía Hipólito
Título: El cervell addicte
16. Nombre del congreso: IV International Congress of Psychobiology 2022
Lugar: Valencia, España
Tipo de comunicación: participación oral
Autores: Andrés-Herrera P; Lorente J D; Cuitavi J; Meseguer D; Polache A; Hipólito L.
Título: Inflammatory pain impacts motivated behaviour and neuroinflammation in a sex and time-dependent manner
17. Nombre del congreso: IV International Congress of Psychobiology 2022
Lugar: Valencia, España
Tipo de comunicación: participación oral
Autores: Lorente J D; Campos-Jurado Y; Ibrahim K; Rullo L; Cuitavi J; Massaly N; Candelletti S; Romualdi P; Moron J A; Hipólito L.
Título: Sex differences in the role of the dynorphinergic system on negative affect induced by inflammatory pain: Uncovering the dynorphinergic projection of central amygdala to Nucleus Accumbens
18. Nombre del congreso: IV International Congress of Psychobiology 2022
Lugar: Valencia, España
Tipo de comunicación: póster
Autores: Lorente J D; Cuitavi J; Andrés-Herrera P; Hipólito L.
Título: Inflammatory pain alters alcohol consumption in a sex-dependent manner after morphine self-administration
19. Nombre del congreso: Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2022
Lugar: París, Francia
Tipo de comunicación: póster
Autores: Cuitavi J; Andrés-Herrera P; Meseguer D; Duart-Abadia P; Sanchez J; Lorente J D; Fariñas I; Canals M; Hipólito L.
Título: Inflammatory pain induces microglial deregulation within the mesocorticolimbic system: impact on mu-opioid receptor internalisation and activation



20. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference (INRC) 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: Ponencia oral (comunicación oral)
Autores: Cuitavi J; Lorente J D; Meseguer D; Andrés-Herrera P; Sanchez J; Duart-Abadia P; Fariñas I; Canals M; Hipólito L.
Título: Which comes first, neuroimmunity or Mu-Opioid receptors? A pivotal relationship to unravel inflammatory pain-induced Alcohol Use Disorders
21. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference (INRC) 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: póster
Autores: Andrés-Herrera P, Cuitavi J; Hipólito L.
Título: Alterations in astrocytes and the glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex induced by inflammatory pain: Sex perspective
22. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference (INRC) 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: póster
Autores: Meseguer D; Cuitavi J; Campos-Jurado Y; Hipólito L.
Título: Mu-Opioid receptor activation in the ventral tegmental area and its impact on microglial proliferation: Role of inflammatory pain
23. Nombre del congreso: WOSMOR 2022
Lugar: España
Tipo de comunicación: póster
Autores: Helena Sánchez; Antonio José Guillot; Jesús David Lorente; Lucía Hipólito; Ana Melero.
Título: Development of an intranasal nanoparticulate system for prevention of alcohol relapse
24. Nombre del congreso: 8th Galenus International Workshop 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: ponencia invitada/keynote
Autores: Landsberg N; Riera A; Cuitavi J; Lorente J D; Polache A; Melero A; Hipólito L.
Título: Targeting the brain from a neurobiological point of view: a challenge for the pharmacotherapy
25. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference (INRC) 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: póster
Autores: Riera-Calabuig A; Cuitavi J; Landsberg N; Lorente J D; Polache A; Hipólito L.
Título: Ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens core in pre-exposed animals to alcohol: Role of inflammatory pain
26. Nombre del congreso: International Narcotics Research Conference (INRC) 2022
Lugar: València, España
Tipo de comunicación: póster
Autores: Lorente J D; Cuitavi J; Rullo L; Candeletti S; Romualdi P; Hipólito L.
Título: Inflammatory pain induces anxiety- and anhedonia-like behavior in a sex-dependent manner: Role of dynorphinergic and corticotropin-releasing systems in the MCLS
27. Nombre del congreso: Alcoholism and Stress Volterra Conference 2023
Lugar: Italia
Tipo de comunicación: ponencia invitada/keynote
Autores: Lucía Hipólito



Título: Pain promotes anxiety-related behaviors, opioid misuse and alcohol relapse: Involvement of a dynorphinergic projection from central amygdala to nucleus accumbens

28. Nombre del congreso: 7th Conference on the Therapeutic Potential of Kappa Opioids 2023

Lugar: Estados Unidos de América

Tipo de comunicación: ponencia invitada/keynote

Autores: Landsberg N; Guillot A; Riera-Calabuig; Cervera-Sospedra M; Polache A; Morón JA; Melero A; Hipólito L.

Título: Development and characterization of a new nose-to-brain liposomal Pharmaceutical formulation targeting the kappa opioid receptor.

29. Nombre del congreso: 7th Conference on the Therapeutic Potential of Kappa Opioids 2023

Lugar: Estados Unidos de América

Tipo de comunicación: ponencia invitada/keynote

Autores: Morón-Concepcion J.A; Lorente, J.D.; Campos-Jurado, Y.; Ibrahim, K.M.; Massaly, N.; Hipólito, L.

Título: Dissecting the role of a central amygdala to nucleus accumbens dynorphinergic projection in pain-induced negative affect

30. Nombre del congreso: European Society for Biomedical Research on Alcoholism 2023

Lugar: Graz, Austria

Tipo de comunicación: póster

Autores: Paula Andrés-Herrera; Javier Cuitavi; Yolanda Campos-Jurado; Jesus Lorente; Julie Sanchez; Victor Ferrís-Vilar; Ana Polache; Meritxell Canals; Lucia Hipólito.

Título: Role of ethanol metabolism in the development of an alcohol drinking behavior: focussing on sex and age

31. Nombre del congreso: European Society for Biomedical Research on Alcoholism 2023

Lugar: Graz, Austria

Tipo de comunicación: póster

Autores: Jesus Lorente; Maria Ros Ramirez de Arellano; Nuria Rosell Saiz; Paula Andrés- Herrera; Javier Cuitavi; Victor Ferrís-Vilar; Lucia Hipólito

Título: The exposure to short access morphine self-administration impairs inflammatory pain-induced alcohol drinking under a drinking in the dark paradigm in female rats.

32. Nombre del congreso: European Society for Biomedical Research on Alcoholism 2023

Lugar: Graz, Austria

Tipo de comunicación: póster

Autores: Paula Andrés-Herrera; Javier Cuitavi; Marta Cervera-Sospedra; Ana Polache; Lucia Hipólito.

Título: Chronic pain as a risk factor to suffer alcohol use disorder: alterations in astrocytes and microglia in the mesocorticolimb system

33. Nombre del congreso: European Society for Biomedical Research on Alcoholism 2023

Lugar: Graz, Austria

Tipo de comunicación: póster

Autores: Jesús D. Lorente; Félix Padilla; Diana Serrano-Herrera; José De Andrés; Monsalve-Dolz Vicente; Dr. Ana Mínguez- Martí; Dr. Miguel Ángel Serrano; Prof. Dr. Lucia Hipólito

Título: Negative affective states are associated to higher AUDIT score and opioid misuse in women suffering from chronic non-cancer pain

34. Nombre del congreso: International Brain Research Organization World congress 2023

Lugar: Granada, España

Tipo de comunicación: póster



Autores: Jesús D. Lorente, Yolanda Campos-Jurado, Khairunisa M. Ibrahim, Nicolas Massaly, Jose A. Moron-Concepcion and Lucía Hipólito

Título: Uncovering the dynorphinergic projection of central amygdala to nucleus accumbens: role on pain-induced negative affect

35. Nombre del congreso: International Brain Research Organization World congress 2023

Lugar: Granada, España

Tipo de comunicación: póster

Autores: Jesús D. Lorente, Javier Cuitavi, Paula Andrés-Herrera, María Ros-Ramírez de Arrellano, Nuria Rosell, and Lucía Hipólito.

Título: Inflammatory pain alters alcohol consumption in a sex-dependent manner after morphine self-administration: role of opioid receptors

36. Nombre del congreso: International Brain Research Organization World congress 2023

Lugar: Granada, España

Tipo de comunicación: póster

Autores: Paula Andrés-Herrera; Javier Cuitavi; Jesús D. Lorente; Ana Polache; Lucia Hipólito.

Título: Sex differences in motivated behaviour and neuroinflammation-induced by the presence of inflammatory pain.

37. Nombre del congreso: International Brain Research Organization World congress 2023

Lugar: Granada, España

Tipo de comunicación: póster

Autores: Paula Andrés-Herrera; Javier Cuitavi; David Meseguer; Yolanda Campos-Jurado Jesús D. Lorente; Hannah Caruana; Lucia Hipólito

Título: Mu opioid receptor activation and its impact on neuroinflammation and microglial activation: role of inflammatory pain.

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

BLOGRAFÍA (4):

Burek, D.J., Massaly, N., Yoon, H.J., Doering, M., Morón, J.A., 2022. Behavioral outcomes of complete

Freund adjuvant-induced inflammatory pain in the rodent hind paw: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 163, 809–819. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002467>

Cáceda, R., Kim, D.J., Carbajal, J.M., Hou, W., 2021. The Experience of Pain is Strongly Associated With

Poor Sleep Quality and Increased Risk for Suicide. *Arch. Suicide Res.* 0, 1–15.
<https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1939208>

Campos-Jurado, Y., Lorente, J.D., González-Romero, J.L., Granero, L., Polache, A., Hipólito, L., 2020.

Impaired alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in an inflammatory pain model: behavioral implications in male rats. *Pain* 161, 2203–2211.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001915>



-
- Csupak, B., Sommer, J.L., Jacobsohn, E., El-Gabalawy, R., 2018. A population-based examination of the co-occurrence and functional correlates of chronic pain and generalized anxiety disorder. *J. Anxiety Disord.* 56, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.04.005>
- Cuitavi, J., Lorente, J.D., Campos-Jurado, Y., Polache, A., Hipólito, L., 2021. Neuroimmune and Mu-Opioid Receptor Alterations in the Mesocorticolimbic System in a Sex-Dependent Inflammatory Pain-Induced Alcohol Relapse-Like Rat Model. *Front. Immunol.* 12, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689453>
- Edwards, R.R., Doleys, D.M., Lowery, D., Fillingim, R.B., 2003. Pain tolerance as a predictor of outcome following multidisciplinary treatment for chronic pain: differential effects as a function of sex. *Pain* 106, 419–426.
- Fu, Y., Neugebauer, V., 2008. Differential Mechanisms of CRF1 and CRF2 Receptor Functions in the Amygdala in Pain-Related Synaptic Facilitation and Behavior. *J. Neurosci.* 28, 3861–3876. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0227-08.2008>
- Hein, M., Ji, G., Tidwell, D., D’Souza, P., Kiritoshi, T., Yakhnitsa, V., Navratilova, E., Porreca, F., Neugebauer, V., 2021. Kappa opioid receptor activation in the amygdala disinhibits CRF neurons to generate pain-like behaviors. *Neuropharmacology* 185, 108456. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108456>
- Hipolito, L., Wilson-Poe, A., Campos-Jurado, Y., Zhong, E., Gonzalez-Romero, J., Virag, L., Whittington, R., Comer, S.D., Carlton, S.M., Walker, B.M., Bruchas, M.R., Moron, J.A., 2015. Inflammatory Pain Promotes Increased Opioid Self-Administration: Role of Dysregulated Ventral Tegmental Area Opioid Receptors. *J. Neurosci.* 35, 12217–12231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1053-15.2015>
- Jakubczyk, A., Ilgen, M.A., Kopera, M., Krasowska, A., Klimkiewicz, A., Bohnert, A., Blow, F.C., Brower, K.J., Wojnar, M., 2016. Reductions in physical pain predict lower risk of relapse following alcohol treatment. *Drug Alcohol Depend.* 158, 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.020>
- Ji, G., Fu, Y., Ruppert, K.A., Neugebauer, V., 2007. Pain-Related Anxiety-Like Behavior Requires CRF1
-



-
- Receptors in the Amygdala. *Mol. Pain* 3, 1744-8069-3-13. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-13>
- Koob, G.F., Buck, C.L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P.E., Schlosburg, J.E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L.F., Wade, C.L., Whitfield, T.W., George, O., 2014. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology* 76, 370-382. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.024>
- Kremer, M., Becker, L.J., Barrot, M., Yalcin, I., 2021. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? *Eur. J. Neurosci.* 53, 236-270. <https://doi.org/10.1111/ejn.14686>
- Liu, S.S., Pickens, S., Burma, N.E., Ibarra-Lecue, I., Yang, H., Xue, L., Cook, C., Hakimian, J.K., Severino, A.L., Lueptow, L., Komarek, K., Taylor, A.M.W., Olmstead, M.C., Carroll, F.I., Bass, C.E., Andrews, A.M., Walwyn, W., Trang, T., Evans, C.J., Leslie, F.M., Cahill, C.M., 2019. Kappa Opioid Receptors Drive a Tonic Aversive Component of Chronic Pain. *J. Neurosci.* 39, 4162-4178. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0274-19.2019>
- Liu, Y., Yang, L., Yu, J., Zhang, Y.Q., 2015. Persistent, comorbid pain and anxiety can be uncoupled in a mouse model. *Physiol. Behav.* 151, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.004>
- Lorente, J.D., Cuitavi, J., Campos-Jurado, Y., Montón-Molina, R., González-Romero, J.L., Hipólito, L., 2022a. Kappa opioid receptor blockade in the nucleus accumbens shell prevents sex-dependent alcohol deprivation effect induced by inflammatory pain. *Pain* 163, e137-e147. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002332>
- Lorente, J.D., Cuitavi, J., Campos-Jurado, Y., Hipólito, L., 2022b. Pain-induced alterations in the dynorphinergic system within the mesocorticolimbic pathway: Implication for alcohol addiction. *J. Neurosci. Res.* 100, 165-182. <https://doi.org/10.1002/jnr.24703>
- Markovic, T., Pedersen, C.E., Massaly, N., Vachez, Y.M., Ruyle, B., Murphy, C.A., Abiraman, K., Shin, J.H., Garcia, J.J., Yoon, H.J., Alvarez, V.A., Bruchas, M.R., Creed, M.C., Morón, J.A., 2021. Pain induces adaptations in ventral tegmental area dopamine neurons to drive anhedonia-like behavior. *Nat. Neurosci.* 24, 1601-1613. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00924-3>
- Massaly, N., Copits, B.A., Wilson-Poe, A.R., Hipólito, L., Markovic, T., Yoon, H.J., Liu, S., Walicki, M.C., Bhatti, D.L., Sirohi, S., Klaas, A., Walker, B.M., Neve, R., Cahill, C.M., Shoghi, K.I., Gereau, R.W.,
-



-
- McCall, J.G., Al-Hasani, R., Bruchas, M.R., Morón, J.A., 2019. Pain-Induced Negative Affect Is Mediated via Recruitment of The Nucleus Accumbens Kappa Opioid System. *Neuron* 102, 564-573.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.029>
- Mazzitelli, M., Yakhnitsa, V., Neugebauer, B., Neugebauer, V., 2022. Optogenetic manipulations of CeA-CRF neurons modulate pain- and anxiety-like behaviors in neuropathic pain and control rats. *Neuropharmacology* 210. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109031>
- Metcalf, M.D., Coop, A., 2008. Kappa Opioid Antagonists: Past Successes and Future Prospects, in: *Drug Addiction*. Springer New York, New York, NY, pp. 395–431. https://doi.org/10.1007/978-0-387-76678-2_25
- Navratilova, E., Ji, G., Phelps, C., Qu, C., Hein, M., Yakhnitsa, V., Neugebauer, V., Porreca, F., 2019. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain. *Pain* 160, 824–832. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001458>
- Schwartz, N., Temkin, P., Jurado, S., Lim, B., Heifets, B., Polepalli, J., Malenka, R., 2014. Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens. *Science* (80-.). 344, 535–542. <https://doi.org/10.1126/science.1253994>
- Tsang, A., Von Korff, M., Lee, S., Alonso, J., Karam, E., Angermeyer, M.C., Borges, G.L.G., Bromet, E.J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Gureje, O., Lepine, J.-P., Haro, J.M., Levinson, D., Oakley Browne, M.A., Posada-Villa, J., Seedat, S., Watanabe, M., 2008. Common Chronic Pain Conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity With Depression-Anxiety Disorders. *J. Pain* 9, 883–891. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.05.005>
- Yakhnitsa, V., Ji, G., Hein, M., Presto, P., Griffin, Z., Ponomareva, O., Navratilova, E., Porreca, F., Neugebauer, V., 2022. Kappa Opioid Receptor Blockade in the Amygdala Mitigates Pain Like-Behaviors by Inhibiting Corticotropin Releasing Factor Neurons in a Rat Model of Functional Pain. *Front. Pharmacol.* 13, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.903978>

COFINANCIACIÓN (APARTE DE LA DELGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS), en su caso:



AGRADECIMIENTOS:

Queremos agradecer en primer lugar a la financiación otorgada por la DG para el Plan Nacional sobre Drogas y a las instituciones (Universitat de València, Hospital General Universitario de Valencia y la Washington University in St. Louis) y equipos humanos que han hecho posible la presente investigación. Así pues, es imprescindible agradecer al equipo de la Unidad de Tratamiento multidisciplinar del dolor (Dr. De Andrés, Dra. Mínguez y Dr. Monsalve), así como al laboratorio del Dr. Morón-Concepción. Finalmente agradecer al equipo administrativo del Dpt. de Farmacia y Tec. Farmacéutica y Parasitología y del Servicio de Investigación de la Universidad de Valencia, y al equipo técnico del servicio de producción y experimentación animal del Servei Central de Suport a la Investigació i a la experimentació (SCSIE).

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):

Lucia.hipolito@uv.es; doreallabo@gmail.com

NOTAS:

(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales, archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7250/>)