



RESUMEN CIENTÍFICO-TÉCNICO FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2016I024

TÍTULO DEL PROYECTO: Biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol tras consumo en atracón-binge drinking en jóvenes y menores

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esther Papaseit Fontanet

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

Magin Farré Albaladejo

Ana Lucía Arellano Andrino

Crisanto Díez Quevedo

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP)

Centro: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP)

RESUMEN (1) (2):

El consumo de alcohol en “atracción” o “binge drinking” (≥ 5 UBE en hombres y ≥ 4 en mujeres en un periodo de 2 horas) constituye un patrón de consumo de alcohol de alto riesgo muy extendido entre jóvenes y menores (población vulnerable). A pesar de su elevada prevalencia y la morbi-mortalidad asociada no existen estudios experimentales previos que evalúen las concentraciones de alcohol con el patrón de consumo en “atracción-binge drinking” ni de sus efectos sobre biomarcadores de daño agudo y exposición, ni estudios de estos biomarcadores en consumidores de alcohol con este patrón. El objetivo de este proyecto es establecer en condiciones experimentales de “atracción-binge drinking” las concentraciones de alcohol y su relación temporal con biomarcadores de consumo y de daño, para poder evaluar en situaciones reales de consumo habitual con patrón de atracción el posible valor de estos biomarcadores de daño orgánico.

ABSTRACT (English):

The consumption of alcohol in “binge drinking” (≥ 5 UBE in men and ≥ 4 in women in a period of 2 hours) constitutes a pattern of high-risk alcohol consumption that is very widespread among young people and minors (vulnerable population). Despite its high prevalence and associated morbidity and mortality, there are no previous experimental studies evaluating alcohol concentrations with the pattern of “binge-drinking” or its effects on biomarkers of acute damage and exposure, nor studies of these biomarkers in alcohol users with this pattern. The objective of this project is to establish in



experimental conditions of “binge-drinking” the alcohol concentrations and their temporal relationship with biomarkers of consumption and damage, in order to be able to evaluate in real situations of usual binge drinking pattern the possible value of these biomarkers of organ damage.

PALABRAS CLAVE (3):

“atración de alcohol”, “biomarcadores de alcohol”, “adultos jóvenes”

KEY WORDS (English):

“binge drinking”, “biomarkers of alcohol”, “young people”

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

No existen estudios experimentales previos que evalúen las concentraciones de alcohol con el patrón de atración o “binge drinking” ni de sus efectos sobre biomarcadores de consumo y de daño. No existen tampoco estudios de seguimiento de estos biomarcadores en consumidores crónicos de este patrón de consumo en atracones. Este proyecto pretende establecer en condiciones experimentales de “atración-binge drinking” las concentraciones de alcohol y su relación temporal con biomarcadores de consumo y de daño, para poder evaluar en situaciones reales de consumo habitual con patrón de “atración-binge drinking” el posible valor de estos biomarcadores de daño orgánico.

OBJETIVOS:

El objetivo de este proyecto es establecer en condiciones experimentales de “atración-binge drinking” las concentraciones de alcohol y su relación temporal con biomarcadores de consumo y de daño, para poder evaluar en situaciones reales de consumo habitual con patrón de “atración-binge drinking” el posible valor de estos biomarcadores de daño orgánico. Para ello se realizarán tres estudios cuyos objetivos serán:

Objetivo 1. Conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol tras la administración experimental de alcohol simulando un patrón en “atración-binge drinking” en adultos jóvenes. Determinar los parámetros farmacocinéticos y evaluar los efectos agudos del alcohol y su relación con los biomarcadores.

Se corresponde al estudio 1 (estudio experimental).

Objetivo 2. Conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en menores de edad y adultos jóvenes consumidores de alcohol que solicitan atención médica urgente por intoxicación aguda tras el consumo de alcohol en “atración-binge drinking”.

Se corresponde al estudio 2 (estudio observacional).

Objetivo 3. Conocer el perfil de los biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en adultos jóvenes que se auto-administran de forma voluntaria dosis repetidas de alcohol en un intervalo corto de tiempo (patrón de consumo “atración-binge drinking”) en condiciones reales (botellón).

Se corresponde al estudio 3 (estudio observacional naturalístico).

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO :

Objetivo 1 (estudio 1- estudio experimental). Conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol tras la administración experimental de alcohol simulando un patrón en “atración-binge drinking” en adultos jóvenes. Determinar los parámetros farmacocinéticos y evaluar



los efectos agudos del alcohol y su relación con los biomarcadores.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO

Este estudio permitirá conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol tras la administración experimental de alcohol simulando un patrón en “atración-binge drinking” en adultos jóvenes. Determinar los parámetros farmacocinéticos y evaluar los efectos agudos del alcohol y su relación con los biomarcadores. Participaran sujetos adultos jóvenes (18-35 años) y sanos de ambos sexos (n=36). Se trata de un estudio experimental en voluntarios sanos (hombres y mujeres) tras la administración de alcohol simulando un patrón “atración-binge drinking”. La administración de alcohol consistirá en la ingesta por vía oral de dosis repetidas de una combinación de vodka absolut (40% alcohol) y agua con sabor artificial a naranja en menos de dos horas. En total se administrarán seis bebidas de 200 ml (volumen total de 1,2 litros) a intervalos de 20 minutos (tiempos 0-20m, 20-40m, 40-60m, 60-80m, 80-100m y 100-120m) simulando el consumo de alcohol en “atración-binge drinking”.

Variables y datos. Se tomaran muestras de sangre para determinar concentraciones de biomarcadores de consumo y biomarcadores de daño hepático, cardíaco y inflamación/neuroinflamación así como concentraciones de alcohol. Se recogerán muestras de orina para determinar concentraciones de biomarcadores de consumo. Además se analizaran polimorfismos en genes de enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol o sus metabolitos, así como para la expresión de genes relacionados con el metabolismo y efectos del alcohol. Se valorarán efectos fisiológicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura) y efectos subjetivos (escalas analógica visual (EAV)).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Comparación entre los diferentes grupos experimentales mediante ANOVA de medidas repetidas. Estadística no paramétrica para variables categóricas.

Objetivo 2 (estudio 2-estudio observacional). Conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en menores de edad y adultos jóvenes consumidores de alcohol que solicitan atención médica urgente por intoxicación aguda tras el consumo de alcohol en “atración-binge drinking”.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO

Este estudio permitirá conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en menores de edad y adultos jóvenes consumidores de alcohol que solicitan atención médica urgente por intoxicación aguda tras el consumo de alcohol en “atración-binge drinking”. Se trata de un estudio observacional en menores de edad y adultos jóvenes de entre 16 y 35 años de ambos sexos (n=40) consumidores de alcohol que solicitan atención médica urgente por intoxicación aguda tras el consumo de alcohol en “atración-binge drinking”.

Incluirá los siguientes grupos:

- Menores de edad de entre 16 y 17 años (n=20)
- Adultos jóvenes de entre 18 y 35 años (n=20)

Antes de cualquier procedimiento, los sujetos serán informados, verbalmente y mediante una hoja de información al participante, del estudio y firmarán el consentimiento informado. Si aceptan participar se les extraerá una muestra de sangre y se recogerá una muestra de orina para determinar los biomarcadores agudos de daño y de consumo de alcohol. Transcurridos los efectos agudos del alcohol, y antes del alta hospitalaria, se les administrará un cuestionario para determinar el patrón de consumo de alcohol.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Estadística no paramétrica para variables categóricas y paramétrica para continuas. Comparaciones de las poblaciones de los estudios 2 entre ellos y/o 3.



3. Objetivo 3 (estudio 3). Conocer el perfil de los biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en adultos jóvenes que se auto-administran de forma voluntaria dosis repetidas de alcohol en un intervalo corto de tiempo (patrón de consumo en “atación-binge drinking”) en condiciones reales (botellón).

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO

Este estudio permitirá conocer el perfil de los biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en adultos jóvenes que se auto-administran de forma voluntaria dosis repetidas de alcohol en un intervalo corto de tiempo (patrón de consumo en “atación-binge drinking”) en condiciones reales (botellón). Se trata de un estudio observacional naturalístico en adultos jóvenes que se auto-administran de forma voluntaria dosis repetidas de alcohol en un intervalo corto de tiempo (patrón de consumo “atación-binge drinking”) en condiciones reales (botellón). Antes de cualquier procedimiento, los sujetos serán informados, verbalmente y mediante una hoja de información al participante, del estudio y firmarán el consentimiento informado. Si aceptan participar, se les administrará un cuestionario para determinar el patrón de consumo de alcohol. Si cumplen los criterios de inclusión se les extraerá una muestra de sangre y de orina para determinar los biomarcadores de daño agudo y de consumo de alcohol. Además se recogerá una muestra de cabello (biomarcador de consumo crónico de alcohol) y se evaluarán efectos subjetivos del alcohol.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Estadística no paramétrica para variables categóricas y paramétrica para continuas. Comparaciones de las poblaciones de los estudios 2 y 3.

PRINCIPALES RESULTADOS:

Objetivo 1. Conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol tras la administración experimental de alcohol simulando un patrón en “atación-binge drinking” en adultos jóvenes. Determinar los parámetros farmacocinéticos y evaluar los efectos agudos del alcohol y su relación con los biomarcadores.

Se ha realizado íntegramente el estudio tal y como estaba planificado. Se amplió el número de sujetos de 36 a 40.

Se ha incluido:

-Un grupo de 28 sujetos (hombres n=16 y mujeres n=12) a los que se administraron una dosis total acumulada de 70 gramos de alcohol

-Un grupo de 12 hombres 100 gramos de alcohol a los que se administró una dosis total acumulada de 70 gramos de alcohol.

La administración de alcohol de 70 g en adultos jóvenes durante 2 horas produce unas concentraciones plasmáticas de alcohol >80 mg/L, y por tanto, alcanzan las definidas para un patrón de atación-“binge drinking” experimental. El curso temporal de las concentraciones de alcohol y los efectos fueron similares. Tras la administración de la misma dosis de alcohol (70 g), las mujeres alcanzaron concentraciones plasmáticas más elevadas y experimentaron mayor sensación de borrachera y mayor sedación. Las mujeres experimentaron con mayor frecuencia náuseas, mareo y dolor de cabeza que los hombres.

Hacer constar que queda pendiente el resultado de los análisis de los biomarcadores de alcohol en sangre y orina y ninguno se ha publicado.

Objetivo 2. Conocer el perfil de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en menores de edad y adultos jóvenes consumidores de alcohol que solicitan atención médica urgente por intoxicación aguda tras el consumo de alcohol en “atación-binge drinking”.

No se alcanzado este objetivo, aunque la ampliación del objetivo 3 permite una aproximación al mismo. En el contexto de la pandemia ocasionada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2) y del estado de alarma y medidas de confinamiento para la gestión de la situación de crisis sanitaria (implantadas desde el 15 de marzo hasta el 20 de junio de 2020), así como el confinamiento y las posteriores restricciones ocasionada por el COVID-19 a la entrada de



pacientes en los centros sanitarios, el reclutamiento ha sido inviable y el estudio no se ha podido ejecutar.

Objetivo 3. Conocer el perfil de los biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en adultos jóvenes que se auto-administran de forma voluntaria dosis repetidas de alcohol en un intervalo corto de tiempo (patrón de consumo “atración-binge drinking”) en condiciones reales (botellón).

Se han reclutado una muestra de 136 jóvenes universitarios en condiciones reales (fiesta-botellón), un número mucho mayor del previsto inicialmente (n=20). En una muestra de 136 jóvenes universitarios en condiciones reales (fiesta-botellón), el 86,76% se auto-administraron alcohol de forma voluntaria y el 29,66% (35 sujetos) lo consumieron en patrón “atración-binge drinking” (dosis repetidas en un intervalo corto de tiempo-2 últimas horas) siendo las concentraciones de alcohol en aliento de 54 ± 1.2 g/L, superiores a 40 g/L el equivalente en sangre a 80 g/L (definición de “atración-binge drinking” por el Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo de los Estados Unidos (NIAAA)).

Hacer constar que queda pendiente el resultado de los análisis de los biomarcadores de alcohol en orina y saliva y ninguno se ha publicado.

DISCUSIÓN:

Se han establecido en condiciones experimentales de “atración-binge drinking” las concentraciones plasmáticas de alcohol >80 mg/l de alcohol tras la administración de 70 g de alcohol durante 2 horas. Se han confirmado que la administración de alcohol en patrón atración-“binge drinking” experimental produce los efectos prototípicos del alcohol. Los resultados sobre las concentraciones de biomarcadores de alcohol de consumo y daño están pendientes así como su relación temporal con las concentraciones de alcohol, para poder evaluar en situaciones reales de consumo habitual con patrón de “atración-binge drinking” el posible valor de estos biomarcadores de daño orgánico.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Disponer de estudios experimentales con la batería completa de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en voluntarios sanos así como de estudios observacionales en consumidores de alcohol en “atración-binge drinking” ayudará a comprender la neurobiología del consumo abusivo de alcohol. Cabe destacar que no existen estudios sobre biomarcadores de daño agudo y de exposición tras el consumo de alcohol en “atración-binge-drinking”. Es de especial interés el estudio en menores y jóvenes ya que además de no existir datos publicados, esta población es potencialmente más vulnerable a los efectos del alcohol. Los resultados globalmente serán de una enorme utilidad práctica en los recursos sociales y sanitarios involucrados en la prevención y tratamiento del consumo de alcohol y un avance en la detección precoz de sujetos en riesgo.

La aplicabilidad de los resultados obtenidos será de gran importancia en el campo de la prevención de la exposición del consumo de alcohol con un patrón en “atración-binge drinking” y además tendrá importantes repercusiones en toxicología clínica y médico-legal.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Disponer de estudios experimentales con la batería completa de biomarcadores de daño agudo y exposición al alcohol en voluntarios sanos así como de estudios observacionales en consumidores de alcohol en “atración-binge drinking” ayudará a comprender la neurobiología del consumo abusivo de alcohol. Cabe destacar que no existen estudios sobre biomarcadores de daño agudo y de exposición tras el consumo de alcohol en “atración-binge-drinking”.



Es de especial interés el estudio en menores y jóvenes ya que además de no existir datos publicados, esta población es potencialmente más vulnerable a los efectos del alcohol. Los resultados globalmente serán de una enorme utilidad práctica en los recursos sociales y sanitarios involucrados en la prevención y tratamiento del consumo de alcohol y un avance en la detección precoz de sujetos en riesgo.

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

Los trabajos y las líneas de investigación se encuentran disponibles (primera página) en la web del IGTP (ver página <http://www.germanstria.org/research/medical-consequences-substance-use-disorder/3/clinical-pharmacology-of-substance-use-disorder>) y en una página web específica del grupo de investigación (ver página <https://adiccioneshospitalgermanstria.com/>).

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

- Papaseit E, Muga R, Zuluaga P, Sanvisens A, Farré M. Meconium biomarkers of alcohol prenatal exposure. In: Preedy VR, editor. Neuroscience of alcohol: Mechanisms and treatment. Chapter 60. London: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2019, p. 585-594. ISBN: 978-0-12-813125-1.
- Martínez-Riera R, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, de la Torre R, Pizarro N, Torrens M, Farré M. Soy Isoflavone Extract Does Not Increase the Intoxicating Effects of Acute Alcohol Ingestion in Human Volunteers. Front Pharmacol. 2019 Feb 27;10:131. doi: 10.3389/fphar.2019.00131. PMID: 30873023; PMCID: PMC6400998. (Open Access)
- Papaseit E, Torrens M, Pérez-Mañá C, Muga R, Farré M. Key interindividual determinants in MDMA pharmacodynamics. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Feb;14(2):183-195. doi: 10.1080/17425255.2018.1424832. PMID: 29303006.
- Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Farré A, Torrens M, Farré M. Drug Interactions With New Synthetic Opioids. Front Pharmacol. 2018 Oct 11;9:1145. doi: 10.3389/fphar.2018.01145. PMID: 30364252; PMCID: PMC6193107.

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

Congreso de European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics-EACPT (29/06/2019, Estocolmo).

- Experimental binge drinking episode: are there gender differences in alcohol concentrations and pharmacologicaleffects?

Congreso de la Sociedad de Farmacología Clínica (03/10/2018, Santander).

- Gender differences on alcohol concentrations and effects in an experimental binge drinking episode. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(Suppl. 4):25.
- Experimental administration of two doses of alcohol simulating a binge drinking episode in young adults. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(Suppl. 4):25.

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

No procede

BIBLIOGRAFÍA (4):

- National Institute on Alcohol Abuse, and Alcoholism (NIAAA). NIAAA's Fact Sheet: College Drinking, 2015. Consultado el 15/09/2016.
- Peterson K. Biomarkers for Alcohol Use and Abuse—A Summary. NIAAA: Understanding the impact of alcohol on human health and well-being. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh28-1/30->



37.htm. Consultado el 15/09/2016.

- Kechagias S, Dernroth DN, Blomgren A, Hansson T, Isaksson A, Walther L, Kronstrand R, Kågedal B, Nystrom FH. Phosphatidylethanol Compared with Other Blood Tests as a Biomarker of Moderate Alcohol Consumption in Healthy Volunteers:A Prospective Randomized Study. Alcohol Alcohol. 2015 Jul;50(4):399-406.

- Gnann, H.; Weinmann, W.; Thierauf, A. Formation of phosphatidylethanol and its subsequent elimination during an extensive drinking experiment over 5 days. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2012.

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

No procede

AGRADECIMIENTOS:

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

epapaseit.germanstrias@gencat.cat

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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).