



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2016I036

TÍTULO DEL PROYECTO: Efecto de los polimorfismos de genes implicados en el perfil farmacodinámico y farmacocinético de la metadona sobre la satisfacción con este medicamento en pacientes dependientes de heroína con mala respuesta terapéutica

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Pérez de los Cobos Peris

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

Saül Alcaraz Garcia

Francesca Batlle Batlle

Santiago Duran-Sindreu Terol

Núria Mallorquí Bagué

Juliana Salazar Blanco

Joan Trujols Albet

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

RESUMEN (1) (2):

Antecedentes: El tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) de la adicción a la heroína es el abordaje farmacológico de esta adicción más frecuentemente utilizado en nuestro ámbito. Aunque el TMM ha demostrado ser eficaz, un grupo significativo de pacientes consume compulsivamente heroína o sustancias opioides durante el mismo. Esta mala respuesta terapéutica se asocia con un déficit de satisfacción con la metadona como un medicamento para tratar la adicción a la heroína. Las variantes de los genes implicados en los efectos de la metadona podrían influir sobre la satisfacción con este medicamento. Objetivo: Identificar en población española, los polimorfismos de genes implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de la metadona que son predictores independientes de la satisfacción con este medicamento. Metodología: Los participantes fueron pacientes dependientes de heroína en tratamiento hospitalario de desintoxicación por consumo compulsivo de sustancias opioides, no opioides o ambas. La satisfacción con la metadona se evaluó mediante la Escala para Valorar la Satisfacción con las Medicaciones para el Tratamiento de las Adicciones - Metadona para la adicción a la Heroína (SASMAT-METHER). Este instrumento incluye las siguientes subescalas: Funcionamiento Personal y Bienestar, Efecto Antiadictivo sobre Heroína y Efecto Antiadictivo sobre otras Sustancias. Los genes cuyos polimorfismos han sido evaluados son *CYP2B6*, *CYP3A4*, y *ABCB1* en la vertiente farmacocinética y *OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1* y *DRD2/ANKK1* en la vertiente farmacodinámica. Resultados: Se reclutaron 331 pacientes de los que se excluyeron 18 pacientes por no cumplir con los criterios de selección de la muestra o no poderse obtener la muestra de ADN. En los 298 pacientes en los que el ADN ya ha sido analizado las asociaciones estadísticamente significativas entre los



polimorfismos genéticos y las valoraciones SASMAT-METHER fueron las siguientes: 1) Funcionamiento Personal y Bienestar con polimorfismo rs9479757 de *OPRM1*; 2) Efecto Antiadictivo sobre Heroína con los polimorfismos rs6961419, rs1202184, rs1858923 y rs13233308rs del gen *ABCB1*; 3) Efecto Antiadictivo sobre otras Sustancias con el polimorfismo rs3745274 del gen *CYP2B6*; Puntuación total de la SASMAT-METHER con el polimorfismo rs13233308 de *ABCB1*. Conclusiones: los resultados del presente estudio sugieren que existen polimorfismos genéticos relacionados con la farmacocinética y la farmacodinámica de la metadona que influyen sobre la satisfacción del paciente con la metadona como un medicamento.

ABSTRACT (English):

Background: Methadone maintenance treatment (TMM) for heroin addiction is the most frequently used pharmacological approach for this addiction. Although the TMM has proved to be effective, a significant group of patients compulsively consume heroin or opioid substances during it. This poor therapeutic response is associated with a low satisfaction with methadone as a medication to treat heroin addiction. Variants of genes involved in the effects of methadone may influence satisfaction with this medication. Objective: To identify the polymorphisms of genes involved in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in the Spanish population which are independent predictors of satisfaction with this medication. Methodology: Participants were heroin-dependent patients undergoing inpatient detoxification for compulsive use of opioid, non-opioid, or both substances. Satisfaction with methadone was assessed using the Scale to Assess Satisfaction with Medications for the Treatment of Addictions - Methadone for Heroin Addiction (SASMAT-METHER). This instrument includes the following subscales: Personal and Well-being, Anti-Addictive Effect on Heroin and Anti-Addictive Effect on other Substances. The genes whose polymorphisms have been evaluated are *CYP2B6*, *CYP3A4*, and *ABCB1* on the pharmacokinetic side and *OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1* and *DRD2 / ANKK1* on the pharmacodynamic side. Results: 331 patients were recruited from which 18 patients were excluded due to not meeting the sample selection criteria or not obtaining the DNA sample. Among the 298 patients in whom DNA has already been analyzed, the statistically identified associations between genetic polymorphisms and SASMAT-METHER measurements were as follows: 1) Personal functions and well-being with *OPRM1* rs9479757 polymorphism; 2) Antiaddictive effect on heroin with the polymorphisms rs6961419, rs1202184, rs1858923 and rs13233308rs of the *ABCB1* gene; 3) Antiaddictive effect on other substances with the rs3745274 polymorphism of the *CYP2B6* gene; Total SASMAT-METHER score with the *ABCB1* rs13233308 polymorphism. Conclusions: the results of the present study suggest that there are genetic polymorphisms related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone that influence patient satisfaction with methadone as a drug.

PALABRAS CLAVE (3):

Satisfacción del paciente, Metadona, Dependencia de heroína, Farmacogenética, Medicina de precisión.

KEY WORDS (English):

Patient satisfaction, Methadone, Heroin dependence, Pharmacogenetics, Precision medicine.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

El informe del PNSD (2015), estudios realizados en otros países (Gossop y cols., 2003; Senbanjo y cols., 2009; White y cols., 2014) y la experiencia clínica muestran que un considerable número de pacientes sigue consumiendo heroína durante el TMM. Aunque este consumo sea muy inferior al existente antes del TMM hay que tener presente que con este tratamiento habitualmente se pretende conseguir la abstinencia total de heroína. Incluso en el contexto altamente estructurado de un ensayo clínico el consumo de heroína es frecuente. Por ejemplo, en uno de los ensayos clínicos que avalan la eficacia de la metadona (Strain y cols., 1993) sólo en el 43% de las muestras de orina



proporcionadas por los pacientes tratados con metadona (50 mg/d) no se detectaron opiáceos (esta proporción fue del 26% en los pacientes tratados placebo).

Las quejas del paciente acerca de efectos perjudiciales de la metadona es otro problema clínicamente significativo durante el TMM. Estas quejas no consisten únicamente en efectos secundarios bien conocidos de la metadona como sudoración excesiva o estreñimiento. Otras veces se trata de molestias no explicables médicamente que se asocian con un elevado malestar. Por ejemplo, algunos pacientes opinan que la metadona reblandece sus huesos, daña el hígado o provoca cefaleas y dolor en general (Fischer y cols., 2002; Kayman et al., 2006; Schwartz et al., 2011). Obviamente, resulta difícil de entender que un agonista mu opiode como la metadona que estimula el sistema cerebral de recompensa induzca malestar y dolor en vez de gratificación y placer.

El repertorio de medidas potencialmente útiles que se aplican actualmente para mejorar la respuesta del TMM es escaso. En su mayoría se basan en regular al alza la dosis de metadona e incrementar la frecuencia de la asistencia al centro de tratamiento en respuesta a la detección de heroína o sustancias no opioides en orina (Henry-Edwards y cols., 2009). Con el fin último de desarrollar nuevas medidas para mejorar los resultados del TMM nos propusimos evaluar la satisfacción del paciente con la metadona como un medicamento para tratar la adicción a la heroína.

La buena práctica médica incluye intentar que los pacientes se sientan satisfechos con el tratamiento global que reciben. Para conseguir este objetivo es un obstáculo decisivo que existan causas de insatisfacción no detectables, y por lo tanto tampoco corregibles, por los clínicos o los pacientes. Los polimorfismos de los genes involucrados en el perfil farmacodinámico y farmacocinético podrían ser una causa muy importante y no detectada de variabilidad en la satisfacción con la metadona. Los genes directamente implicados con la farmacogenética de la metadona son *CYP2B6*, *CYP3A4*, *CYP2D6* y *ABCB1* en la vertiente farmacocinética (Crettol y cols., 2006) y los genes de los receptores opioides mu (*OPRM1*), delta (*OPRD1*) y kappa (*OPRK1*) en la vertiente farmacodinámica (Hajj y cols., 2013). El gen *DRD2/ANKK1* también podría mediar los efectos de la metadona en sistema nervioso central (Lawford y cols., 2000).

Objetivo general

- Identificar los predictores farmacogenéticos de la satisfacción con la metadona como un medicamento para tratar la adicción a la heroína en pacientes con mala respuesta terapéutica.

Objetivos específicos

Identificar en pacientes dependientes de heroína que presentan consumo compulsivo de sustancias de abuso durante el TMM, el efecto de los polimorfismos de los genes *OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*, *DRD2/ANKK1*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4* y *ABCB1* sobre:

- las puntuaciones totales de la SASMAT-METHER.
- las puntuaciones de la subescala Funcionamiento Personal y Bienestar de la SASMAT-METHER.
- las puntuaciones de la subescala Efectos Antiadictivos sobre la Heroína de la SASMAT-METHER.
- las puntuaciones de la subescala Efectos Antiadictivos sobre otras Sustancias de la SASMAT-METHER.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Sujetos

Se reclutaron 331 pacientes y se excluyeron 18 por no cumplir con los criterios de selección de la muestra (por ejemplo, se detectó que uno de los abuelos no era de origen español) o no poderse



obtener la muestra de ADN. Los resultados que se presentan corresponden a los 298 pacientes cuyas muestras de ADN ya han sido genotipadas.

Criterios de inclusión

- 1) Edad igual o superior a los 18 años.
- 2) Diagnóstico de dependencia de heroína según criterios DSM-IV (APA, 1994).
- 3) En TMM durante los 3 meses previos al menos.
- 4) En tratamiento hospitalario de desintoxicación debido a consumo compulsivo de heroína o sustancias no opioides.
- 5) Los cuatro abuelos de origen español caucásico.

Criterios de exclusión

- 1) Presencia de trastornos mentales que impidan las valoraciones clínicas (p.e., intoxicación por sustancias o trastornos neurocognitivos).
- 2) Rechazo a cumplir con los procedimientos del estudio como, por ejemplo, la firma del consentimiento informado para participar en el mismo.

Variables

- Escala para valorar la Satisfacción con los Medicamentos para el Tratamiento de las Adicciones – Metadona para la adicción a la heroína (Scale to Assess Satisfaction with Medications for Addiction Treatment – methadone for heroin addiction (SASMAT-METHER) (Pérez de los Cobos y cols. 2014, Drug Alcohol Depend. 142:79-85)
- Escala Visual Analógica para la Dosis de Metadona (VAS-MD) (Pérez de los Cobos y cols. 2005, 79:405-12)
- Influencia percibida en la regulación de la dosis de metadona (Pérez de los Cobos y cols. 2005, 79:405-12)
- Genotipado: realizado en ADN genómico extraído a partir de sangre periférica por el método de salting-out (Autopure, Qiagen).

El genotipado se realiza mediante discriminación alélica con PCR a tiempo real con los chips dinámicos 48.48 en el equipo BioMark™ (Fluidigm).

Análisis estadístico

Para evaluar las asociaciones bivariadas entre las puntuaciones de la SASMAT-METHER (subescalas y puntuación total) y las variables genéticas se utilizaron regresiones lineales. Tales análisis se realizaron mediante el programario estadístico IBM® SPSS® Statistical software (v22.0).

PRINCIPALES RESULTADOS:

En la Tabla 1 se presentan las características principales del TMM realizado por los 298 participantes cuyas muestras de ADN ya han sido genotipadas. En la Tabla 2 se recogen las puntuaciones de la SASMAT-METHER en dichos participantes.

Tabla 1. Características principales del tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM).

<i>TMM actual</i>	
Dosis diaria (mg)	64,3 (71,2)
Ajuste deseado por el paciente de la dosis ^a (% pacientes)	
Ajuste correcto	35,4
Ajuste al alza	8,9



Ajuste a la baja	55,7
Influencia sobre cambios en la dosis (puntuación 1-5)	3,8 (1,2)
<i>Historia del TMM</i>	
Duración a lo largo de la vida (meses)	4,6 (24,0)
Número de episodios	2,0 (1,9)

Los valores son media (desviación estándar) excepto cuando se especifica que se presentan porcentajes. ^a(VAS-MD: entre -10 y 0 ajuste a la baja, 0 ajuste correcto, entre 0 y + 10) ajuste al alza.

Table 2. Satisfacción de los pacientes con la metadona como un medicamento: resultados SASMAT-METHER.

<i>SASMAT-METHER (puntuación 1-5)</i>	
Funcionamiento Personal y Bienestar	3,47 (1,16)
Efecto Antiadictivo sobre Heroína	3,82 (0,81)
Efecto Antiadictivo sobre otras Sustancias	2,98 (1,03)
Puntuación total	3,45 (0,74)

Los valores son media (desviación estándar).

El genotipado, todas las variantes genéticas estudiadas presentan frecuencias alélicas comparables a las reportadas por el Proyecto 1000 Genomas en población de origen europeo. Las asociaciones estadísticamente significativas halladas entre los polimorfismos genéticos y las valoraciones SASMAT-METHER fueron las siguientes (los valores de *F* y *p* se especifican en cada caso):

- 1) Funcionamiento Personal y Bienestar con polimorfismo rs9479757 de *OPRM1* ($F=3,87$; $p=0,02$).
- 2) Efecto Antiadictivo sobre Heroína con los polimorfismos rs6961419 ($F=3,29$; $p=0,039$), rs1202184 ($F=4,82$; $p=0,009$), rs1858923 ($F=4,67$; $p=0,01$) y rs13233308 ($F=4,67$; $p=0,01$) de *ABCB1*.
- 3) Efecto Antiadictivo sobre otras Sustancias con el polimorfismo rs3745274 de *CYP2B6* ($F=3,34$; $p=0,037$).
- 4) Puntuación total de la SASMAT-METHER con el polimorfismo rs13233308 de *ABCB1* ($F=3,44$; $p=0,033$)

DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos sugieren que la satisfacción del paciente con la metadona está más influenciada por variaciones de genes implicados en su farmacocinética (*ABCB1* y *CYP2B6*) que por variaciones de genes implicados en su farmacodinámica (*OPRM1*). Es notable que varios polimorfismos *ABCB1* aparecen asociados con el efecto antiadictivo de la metadona sobre la heroína, que es la principal diana terapéutica del medicamento. Además, solo el polimorfismo rs13233308 de *ABCB1* se asocia con las puntuaciones globales de la SASMAT-METHER, es decir, con la satisfacción global del paciente con la metadona como un medicamento. *ABCB1* codifica la P-glicoproteína. Esta proteína está implicada en la biodisponibilidad de la metadona en cerebro y ha sido relacionada con la resistencia a los efectos terapéuticos de diferentes medicamentos.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

El trastorno por consumo de heroína es uno de los trastornos mentales más graves. El tratamiento farmacológico del trastorno por consumo de heroína es crucial para reducir sus síntomas y complicaciones. La valoración de los polimorfismos genéticos relacionados con la satisfacción del paciente con la metadona que hemos hallado en este estudio se puede realizar en la minoría de pacientes con mala respuesta al TMM, en el contexto de la práctica clínica habitual. De este modo,



los clínicos podrían disponer de más información para su toma de decisiones, como modificar la dosis de metadona o probar otras alternativas farmacológicas como la buprenorfina.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Nuestros resultados sugieren que existen polimorfismos genéticos relacionados con la farmacocinética y la farmacodinámica de la metadona que influyen sobre la satisfacción del paciente con la metadona como un medicamento.

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

No existen

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

Ninguna

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

Ninguna

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

Ninguno

BIBLIOGRAFÍA (4):

Bleich A, Gelkopf M, Schmidt V, y cols. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 1999;94:1533-40.

Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M, y cols. (2008) Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008;32:1722-27.

Crettol S, Déglon JJ, Besson J, y cols. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006;80:668-81.

Crist RC, Clarke TK, Ang A, y cols. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:2003-10.

Dennis BB, Bawor M, Thabane L, y cols. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9:e86114

Ding S, Chen B, Zheng Y, y cols. Association study of OPRM1 polymorphisms with schizophrenia in Han Chinese population. *BMC Psychiatry* 2013;13:107.

Dobler-Mikola A, Hättenschwiler J, Meili D, y cols. Patterns of heroin, cocaine, and alcohol abuse during long-term methadone maintenance treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 2005;29:259-65.

Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965;193:646-50.

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, y cols. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;(3):CD002208.

Fischer B, Chin AT, Kuo I, y cols. Canadian illicit opiate users' views on methadone and other opiate prescription treatment: an exploratory qualitative study. *Subst. Use Misuse.* 2002;37:495-522.

Fonseca F, Gratacòs M, Escaramís G, y cols. Response to methadone maintenance treatment is associated with the MYOCD and GRM6 genes. *Mol. Diag. Ther.* 2010; 14:171-8.

Fonseca F, de la Torre R, Díaz L, y cols. Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PLoS One* 2011;6:e19527

Hajj A, Khabbaz L, Laplanche JL, y cols. Pharmacogenetics of opiates in clinical practice: the visible tip



- of the iceberg. *Pharmacogenomics* 2013;14:575–85.
- Henry-Edwards S, Gowing L, White J, y cols. Clinical guidelines and procedures for the use of methadone in the maintenance treatment of opioid dependence. En: *Pharmacotherapies for the Treatment of Opioid Dependence*. RP Mattick, R Ali y N Lintzeris (eds), pp 354–389. Informa Healthcare, New York, 2009.
- Iraurgi I, Aizpuru A, Pinilla E, y cols. Consumo de sustancias durante un programa de mantenimiento con metadona. *Psiqu. Biol.* 2002;9:109–15.
- Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995;56:PL45–50.
- Lawford BR, Young RM, Noble EP, y cols. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet.* 2000;96:592-8.
- Mattick R, Breen C, Kimber J, y cols. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;(3):CD002209.
- Pérez de los Cobos, J, Trujols J, Siñol N, y cols. Satisfaction with methadone and opioid receptor genes polymorphisms in treatment-refractory heroin-dependent patients. (remitido para publicación).
- Pérez de los Cobos, J, Trujols J, Siñol N, y cols. Development and validation of the scale to assess satisfaction with medications for addiction treatment-methadone for heroin addiction (SASMAT-METHER). *Drug Alcohol Depend.* 2014;142:79–85.
- Pérez de los Cobos J, Trujols J, Siñol N, y cols. Satisfaction with methadone among heroin-dependent patients with current substance use disorders during methadone maintenance treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2016;36:157-62.
- Peterson JA, Schwartz RP, Mitchell SG, y cols. Why don't out-of-treatment individuals enter methadone treatment programmes? *Int. J. Drug Policy* 2010;21:36–42.
- Plan Nacional sobre Drogas (PNSD). Plan de Acción sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Madrid, 2016.
- Plan Nacional sobre Drogas (PNSD). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Madrid, 2015.
- Reisinger HS, Schwartz RP, Mitchell SG, y cols. Premature discharge from methadone treatment: patient perspectives. *J. Psychoactive Drugs* 2009;41:285–96.
- Ruggieri M. Patients' and relatives' satisfaction with psychiatric services: the state of art and its measurement. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1994;29:212-27.
- Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, y cols. Antecedents and correlates of methadone treatment entry: a comparison of out-of-treatment and in-treatment cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115:23-9.
- Senbanjo R, Wolff K, Marshall EJ, y cols. Persistence of heroin use despite methadone treatment: poor coping self-efficacy predicts continued heroin use. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28:608-15.
- Shikhar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value Health* 2004;7:204–15.
- Stancliff S, Myers JE, Steiner S, Drucker E. Beliefs about methadone in an inner-city methadone clinic. *J. Urban Health* 2002;79:571–8.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, y cols. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:23–7.
- Villafranca SW, McKellar JD, Trafton JA, y cols. Predictors of retention in methadone programs: A signal detection analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83:218-24.
- Wang SC, Tsou HH, Chen CH, y cols. Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012;22:695-703.
- Wang SC, Tsou HH, Ho IK, y cols. Pharmacogenomics study in a Taiwan methadone maintenance cohort. *J. Food Drug Anal.* 2013;21: S62–S8.
- Wang SC, Tsou HH, Chung RH. The association of genetic polymorphisms in the kappa-opioid receptor 1



gene with body weight, alcohol use, and withdrawal symptoms in patients with methadone maintenance. J. Clin. Psychopharmacol. 2014;34:205–11.

White WL, Campbell MD, Spencer RD, y cols. Patterns of abstinence or continued drug use among methadone maintenance patients and their relation to treatment retention. J. Psychoactive Drugs 2014;46:114–22.

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

No.

AGRADECIMIENTOS:

A los pacientes que aceptaron participar en es este estudio.

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

jperezc@santpau.cat

nmallorqui@santpau.cat

jsalazar@santpau.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>).