



ANEXO IV

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD  2ª ANUALIDAD  3ª ANUALIDAD  FINAL

Nº Expediente: 201 11064

**Investigador principal:** Ana María González Pinto

**Otros investigadores:**

- Sara Barbeito. Licenciada en psicología. Cargo investigadora asociada. 72736646C
- Amaia Ugarte. Licenciada en psicología. Cargo investigadora asociada. 72312489Y
- Itxaso Gonzalez. Licenciada en psicología. Cargo investigadora asociada. 72719484Q
- Cristina González. Licenciada en psicología. Cargo investigadora asociada. 13151159N
- Manuel Martín. Licenciado en medicina. Cargo investigador asociado. 29474120B
- Margarita Sáenz. Licenciada en medicina. Cargo investigadora asociada 43775523Z
- José Luís Pedraz. Doctor en farmacia. Cargo investigador asociado. 8100938Q
- Carlos Matute. Doctor en biología. Cargo investigador asociado. 17140694J

**Título del Proyecto o subproyecto:**

Estudio longitudinal (1año) de factores neurotróficos NGF y BDNF en primeros episodios psicóticos de inicio temprano consumidores de cannabis y alcohol y su repercusión a nivel de funcionalidad y sintomatología

**Título del Proyecto Coordinador en el que se integra (sólo en caso de ser un subproyecto):**

**Organismo:**

Osakidetza

**Centro:**

Hospital Universitario Araba-Sede Santiago

**Departamento:**

Psiquiatría

**Comunidad Autónoma:**

País Vasco

**Duración:** 2011- 2014

**Fecha de inicio:** 2011

**Fecha de finalización:** 2015

**Año Convocatoria:**2011

**Área Temática:** Línea de investigación sobre determinantes biológicos y culturales al policonsumo de drogas.



**RESUMEN:** (objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2000 palabras).  
(Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

**OBJETIVOS:**

1. Determinar los niveles de los factores neurotróficos NGF y BDNF y niveles de  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) y de cannabidiol (CBD) así como de alcohol en 90 sujetos jóvenes entre 12 a 25. [30 primeros episodios psicóticos (PEP) con consumo de cannabis y alcohol, que se comparan con 30 controles PEP no consumidores y 30 controles sanos, pareados por sexo y edad].
2. Comparar el funcionamiento cognitivo entre los tres grupos y determinar la asociación con los factores neurotróficos.
3. Valorar la influencia de NGF y BDNF en la sintomatología negativa y la funcionalidad de los PEP a los seis meses y al año.
4. Valorar la influencia del NGF y de la suma de NGF y BDNF en la funcionalidad de los dos grupos combinados de pacientes.
5. Comparar la influencia de  $\Delta$ 9-THC y CBD en los niveles de BDNF y NGF, en los pacientes consumidores de cannabis y alcohol.
6. Comparar los niveles de NGF entre los pacientes consumidores y los no consumidores.

**METODOLOGÍA:**

**DISEÑO:** 1-Estudio tipo caso (N=30) /control(N=60). 2-Estudio longitudinal de sujetos-caso. **VARIABLES.** Variables genéticas (polimorfismos BDNF, NFG), cognitivas y biológicas ( $\Delta$ 9-THC, CBD y alcohol)

**ANÁLISIS:**

- 1- Estudio caso-control: Se calcularán las odds ratio (OR-IC95%) de padecer la enfermedad según cada factor de riesgo estudiado.
2. Estudio longitudinal: se evaluarán los cambios de los factores neurotróficos, clínicos, funcionales y de consumo de sustancias en el seguimiento mediante análisis bivalente y multivalente.

**ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN:** Se adjuntará una separata de cada uno de ellos y se remitirá una copia en formato digital a [pdinvestigacion@msssi.es](mailto:pdinvestigacion@msssi.es) para el fondo documental de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

La convocatoria regula en su artículo décimo, punto 3 que la producción científica derivada del proyecto financiado debe ser comunicada a la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas y en cualquier tipo de publicación a que dé lugar, incluso páginas web, **se hará constar expresamente, de forma visible y preferencial que el proyecto se ha realizado con financiación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.**

Título: Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study.

Autores: Barbeito S, Vega P, Ruiz de Azúa S, Saenz M, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Bermudez C, Hernanz M, de Corres BF, González-Pinto A.

Revista: BMC Psychiatry. 2013 Dec 1; 13(1):326. PMID:24289797



Título: Psychosis and smoking cessation: difficulties in quitting associated with sex and substance abuse.

Autores: González-Pinto A, Alberich S, Ruiz de Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M, Fernández M, Gutiérrez M, Saenz M, Besga A, Galdós P, de Leon J.

Revista: Psychiatry Research, 2012 Vol: 195 (1,2) Págs: 45-50

Título: Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use.

Autores: González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutierrez M, Vega P, Ibáñez B, Haidar MK, Vieta E, Arango C.

Revista: Schizophrenia Bulletin, 2011 Vol.:37(3) Págs.: 631-9.

## OBJETIVOS

**PLANTEADOS:** (Transcribir los del proyecto original)

1. Determinar los niveles de los factores neurotróficos NGF y BDNF y niveles de  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) y de cannabidiol (CBD) así como de alcohol en 90 sujetos jóvenes entre 12 a 25. [30 primeros episodios psicóticos (PEP) con consumo de cannabis y alcohol, que se comparan con 30 controles PEP no consumidores y 30 controles sanos, pareados por sexo y edad].
2. Comparar el funcionamiento cognitivo entre los tres grupos y determinar la asociación con los factores neurotróficos.
3. Valorar la influencia de NGF y BDNF en la sintomatología negativa y la funcionalidad de los PEP a los seis meses y al año.
4. Valorar la influencia del NGF y de la suma de NGF y BDNF en la funcionalidad de los dos grupos combinados de pacientes.
5. Comparar la influencia de  $\Delta$ 9-THC y CBD en los niveles de BDNF y NGF, en los pacientes consumidores de cannabis y alcohol.
6. Comparar los niveles de NGF entre los pacientes consumidores y los no consumidores

**ALCANZADOS:** (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto).

1. **Determinar los niveles de los factores neurotróficos NGF y BDNF y niveles de  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) y de cannabidiol (CBD) y alcohol en 90 sujetos de entre 12 a 25 años [30 primeros episodios psicóticos (PEP) con consumo de cannabis y alcohol único o policonsumo de cannabis o alcohol, que se comparan con 30 controles PEP no consumidores y 30 controles sanos, pareados por sexo y edad].**

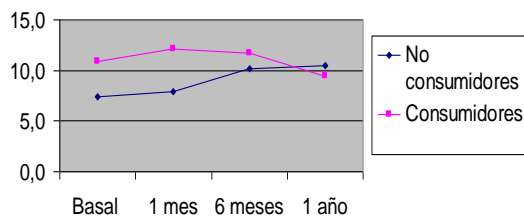
Para el presente estudio se reclutaron 136 sujetos; 32 PEP consumidores de cannabis, 36 PEP no consumidores y 68 controles sanos, pareados por sexo y edad. En la tabla 1 presentamos los valores medios y la desviación estándar de los niveles sanguíneos de  $\Delta$ -9-THC, CBD y 11-OH-THC, y de neurotrofinas en los 3 grupos de sujetos.



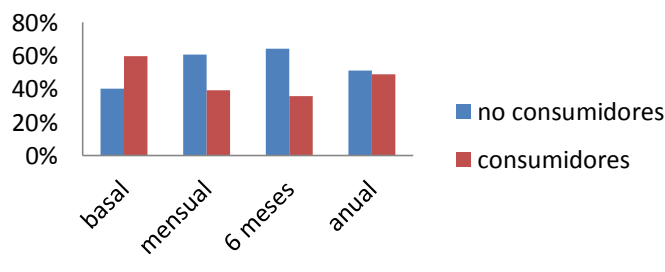
**TABLA 1**

	PEP NO CONSUMIDORES		PEP CONSUMIDORES		CONTROLES	
	Media	Desv. Típ.	Media	Desv. Típ.	Media	Desv. Típ.
NGF 1 (pg/ml)	21764,95	19383,35	17765,97	13336,53	24410,57	19862,67
NGF 2 (pg/ml)	23031,40	19660,40	17335,79	12852,46	2,00	8,26
NGF 3 (pg/ml)	23294,62	18937,28	18287,91	13064,12	9,22	
NGF 4 (pg/ml)	25634,06	20700,81	17874,39	13617,43		
BDNF 1 (ng/ml)	7,37	6,13	10,86	9,30		
BDNF 2 (ng/ml)	7,96	6,20	12,14	15,69		
BDNF 3 (ng/ml)	10,22	7,70	11,72	10,58		
BDNF 4 (ng/ml)	10,45	7,65	9,45	6,36		
11 DESOXI-TETRAHIDROCANNABINOL 1 (ng/ml)			3,76	2,74		
11 DESOXI-TETRAHIDROCANNABINOL 2 (ng/ml)			3,46	1,84		
11 DESOXI-TETRAHIDROCANNABINOL 3 (ng/ml)			11,36	24,75		
11 DESOXI-TETRAHIDROCANNABINOL 4 (ng/ml)			6,60	5,23		
CANNABDIOL 1 (ng/ml)			10,82	21,26		
CANNABDIOL 2 (ng/ml)			5,00	1,21		
CANNABDIOL 3 (ng/ml)			7,41	6,29		
CANNABDIOL 4 (ng/ml)			8,70	10,10		
TETRAHIDROCANNABIDIOL 1 (ng/ml)			18,20	19,91		
TETRAHIDROCANNABIDIOL 2 (ng/ml)			10,05	5,58		
TETRAHIDROCANNABIDIOL 3 (ng/ml)			15,07	16,33		
TETRAHIDROCANNABIDIOL 4 (ng/ml)			23,94	29,41		

**Evolución de los niveles de BDNF a lo largo de 1 año en PEP con y sin consumo de cannabis**



**Evolución pacientes PEP y consumo alcohol**



Obtuvimos datos de 136 sujetos jóvenes. Se clasificó a los pacientes según criterios DSM IV (No uso; Uso; Abuso; Dependencia). Estos datos se determinaron por medio de una entrevista con un clínico entrenado al respecto. Encontramos que los pacientes consumidores de



cannabis únicamente no consumen alcohol básalmente en un 6,1%, al mes consumen y pasan ya a no consumir un 46,2%, continuando sin consumir a los 6 meses un 41,4% y un 30,8% al año. Mientras que los PEP no consumidores de cannabis no consumen ya básalmente alcohol en un 53,3%, aumentando al mes a un 76%, a los 6 meses un 88,9% y manteniéndose sin consumir alcohol un 73,9% al año. Por tanto vemos que los pacientes con consumo de cannabis también consumen básalmente con mayor frecuencia alcohol que los no consumidores de cannabis (93,9% versus 46,7%) y que estos porcentajes de mayor consumo se mantienen a lo largo de todo el seguimiento como puede observarse en la siguiente tabla.

			<b>Basal</b>	<b>Mes</b>	<b>6 meses</b>	<b>Año</b>
PEP consumidores cannabis(n=32)	No uso		6.1%	46.2%	41.4%	30.8%
	Uso		69.7%	46.2%	58.6%	61.5%
	Abuso		24.2%	7.6%	0%	7.7%
	Dependencia		0%	0%	0%	0%
PEP no consumidores cannabis (n=36)	No uso		53.3%	76%	88.9%	73.9%
	Uso		40%	20%	11.1%	26.1%
	Abuso		6.7%	4%	0%)	0%
	Dependencia		0%	0%	0%	0%

Es importante resaltar que encontramos diferencias significativas entre estos porcentajes de consumo de alcohol basal, y también en el consumo de alcohol al año (basal:  $X^2= 9.64$ ,  $p= 0.008$ ; anual:  $X^2= 9.64$ ,  $p= 0.008$  ). Por tanto vemos que los pacientes consumidores de cannabis tienen en mayor porcentaje un policonsumo de sustancias que los que no lo consumen.



## **2. Comparar el funcionamiento cognitivo entre los tres grupos y determinar la asociación con los factores neurotróficos.**

Para la primera parte de este objetivo la evaluación neuropsicológica se realizó con una batería diseñada para evaluar cuatro dominios cognitivos (Aprendizaje y memoria, Funciones ejecutivas, Memoria de trabajo, y Atención y Velocidad de procesamiento) combinando una selección de las medidas individuales de diferentes pruebas.

La selección de estos cuatro dominios se basa en la batería MATRICS (1) y en una revisión literaria previa (2, 3).

La evaluación neuropsicológica se realiza en la visita de seguimiento de los 6 meses ya que la mayoría de los pacientes se encuentran más estables clínicamente debido al tratamiento farmacológico no interfiriendo así la clínica aguda a la medición de las variables cognitivas.

Pruebas neuropsicológicas que se han incluido en cada dominio cognitivo:

### **1. Dominio 1 Aprendizaje y memoria:**

- WMS-III Memoria lógica y Recuerdo I, II.
- Parejas de palabras I, II.

### **2. Dominio 2 Funciones ejecutivas:**

- Tiempo para completar TMT B
- Test de Fluidez verbal
- Interferencia de Stroop
- WCST errores perseverativos
- WCST errores totales
- WCST respuestas a nivel conceptual

### **3. Dominio 3 Memoria de trabajo:**

- WAIS-III letras y números
- WAIS III dígitos orden inverso

### **4. Dominio 4 Atención y velocidad de procesamiento:**

- WAIS III dígitos orden directo
- WAIS III clave de números
- TMT A
- Stroop Palabras
- Stroop Colores

Con el fin de obtener una puntuación única para cada dominio cognitivo se transformaron las puntuaciones medias en puntuaciones Z (media=0; DT=1) basadas en el rendimiento del grupo control en el momento basal.

Las puntuaciones globales medias se calcularon a través de la media aritmética de las pruebas individuales que componen los diferentes dominios cognitivos.



Hemos comparado el funcionamiento cognitivo de los tres grupos (32 PACIENTES-CASO, 38 PACIENTES-CONTROL y 68 CONTROLES-SANOS) y las variables neuropsicológicas en las que hemos encontrado diferencias significativas son:

- **Dominio 1 Aprendizaje y memoria:** En este dominio se ha llevado a cabo una comparación grupo a grupo (PEP consumidores-PEP no consumidores; PEP consumidores-Controles; PEP No consumidores-Controles) ya que no cumple las condiciones de normalidad, homocedasticidad e independencia para realizar una comparación de los 3 grupos al mismo tiempo mediante un ANOVA.  
Se observa un mejor funcionamiento cognitivo en este dominio en los sujetos sanos que en los pacientes tanto consumidores de cannabis ( $t = -4,394$ ;  $p < 0.001$ ) como no consumidores ( $t = -4,426$ ;  $p < 0.001$ ), sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ( $t = -0.172$ ;  $p = 0.864$ )
- **Dominio 2 Funciones ejecutivas:** Al comparar los 3 grupos mediante un ANOVA se encuentra que existen diferencias altamente significativas entre los grupos ( $p < 0.01$ ). Para averiguar donde se encuentran estas diferencias, se realizan comparaciones múltiples mediante análisis post-hoc de Bonferroni, encontrando diferencias significativas entre el grupo de controles y ambos grupos de pacientes (Controles-PEP no consumidores  $P < 0.001$  y Controles-PEP consumidores  $P = 0.022$ ).
- **Dominio 3 Memoria de trabajo:** También se encuentra evidencia de diferencias significativas al realizar una comparación entre los 3 grupos ( $p < 0.01$ ). Nuevamente los sujetos sanos demuestran un mejor funcionamiento cognitivo en Memoria de trabajo que los pacientes tanto consumidores ( $p = 0.002$ ) como no consumidores ( $p < 0.001$ ).  
No se encuentra evidencia de diferencias asociadas al consumo de cannabis entre los dos grupos de pacientes ( $p = 1.0$ ).
- **Dominio 4 Atención y velocidad de procesamiento:** Los controles han demostrado mejor rendimiento cognitivo en Atención y velocidad de procesamiento que ambos grupos de pacientes (Controles - PEP no consumidores y Controles - PEP consumidores ambos con una  $p < 0.001$ ).

En las comparaciones múltiples entre los dos grupos de pacientes no se ha encontrado evidencia de diferencias significativas en ninguno de los dominios neurocognitivos asociadas al consumo de cannabis.

Para cumplir con la segunda parte de este objetivo se ha determinado la relación de los diferentes dominios cognitivos con los factores neurotróficos encontrando los siguientes resultados:

- En el grupo de los pacientes sin consumo de cannabis se obtiene una correlación significativa y directa entre el BDNF al mes y los dominios cognitivos de Aprendizaje y Memoria ( $p = 0.035$ ) y Funciones ejecutivas ( $p = 0.008$ ) y el BDNF a los 6 meses y Funciones ejecutivas ( $p = 0.016$ ).  
Es decir aquellos pacientes que no consumen cannabis con mayores niveles de BDNF al mes del debut de la enfermedad tienen mejor rendimiento cognitivo en tareas de aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas. Además en estos pacientes el BDNF a los 6 meses sigue correlacionando con la puntuación en funciones ejecutivas, lo cual parece reforzar la idea del importante papel del BDNF en esta área cognitiva.
- Por el contrario entre los PEP consumidores de cannabis el BDNF correlaciona significativa y directamente con el funcionamiento en tareas que implican la Memoria de trabajo ( $p = 0.014$ ).
- Finalmente no hemos encontrado evidencia de correlaciones entre las neurotrofinas y los 4 dominios cognitivos dentro del grupo de los sujetos sanos.

Realizando una visión global de estos últimos resultados, parece que la neurotrofina BDNF podría ser útil como marcador biológico de cognición en los dominios de aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas en PEP no consumidores de cannabis, mientras que en los PEP



consumidores de cannabis podría servir como marcador de rendimiento cognitivo en el dominio de memoria de trabajo.

Por el contrario en sujetos sanos no se observa relación entre el BDNF y el funcionamiento cognitivo en ninguno de los dominios analizados.

### 3. Valorar la influencia de NGF y BDNF en la sintomatología negativa y la funcionalidad de los PEP a los seis meses y al año.

Por un lado se evaluó la influencia tanto del NGF como de BDNF basal sobre la funcionalidad de los pacientes (Escala Strauss-Carpenter) medida durante todo el seguimiento, a través de un modelo de regresión lineal, encontrando los siguientes resultados:

En cuanto al consumo de alcohol, la sintomatología negativa y la gravedad sintomatológica, encontramos que los pacientes que dejan el consumo de alcohol a lo largo del seguimiento, comparado con los que nunca han consumido o lo que siguen consumiendo tienen basalmente una sintomatología negativa significativamente mayor que los otros dos grupos ( $F= 3.199$ ;  $0.049$ ). Es decir, la presencia de más síntomas negativos basales se asocia a una mayor probabilidad de dejar el consumo de alcohol a lo largo del seguimiento. Además los pacientes que siguen consumiendo alcohol a lo largo del seguimiento comparado con los que nunca han consumido o con los que lo dejan a lo largo del seguimiento tienen una sintomatología basal más grave que los otros dos grupos (Strauss Carpenter síntomas basal  $X^2= 16.74$ ,  $p= 0.033$ ). Es decir la sintomatología basal más severa se asocia con una mayor probabilidad de consumir alcohol a lo largo del seguimiento. Al realizar un modelo de regresión lineal, encontramos diferencias significativas en el Strauss Carpenter total anual, es decir aquellos que continúan consumiendo alcohol durante el seguimiento tendrán una mayor probabilidad de tener una peor funcionalidad en todas las áreas (Strauss total al año) que los que no han consumido nunca o los que han dejado alcohol durante seguimiento. ( $B= -1.617$ ,  $p=0.047$ ;  $IC=-3.209$ ,  $-0.025$ ). Por tanto el consumo continuado de alcohol se asocia a una peor funcionalidad a lo largo del seguimiento. Por último señalar que no encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos de consumo de alcohol durante el seguimiento (no consumo, siguen consumiendo, dejan de consumir alcohol) y los niveles de BDNF ( $\beta= 0.49$ ;  $p 0.712$ ;  $IC -2.153$ ,  $3.126$ ) y de glutamato a lo largo del seguimiento ( $B-12.03$ ;  $p 0.107$ ;  $IC -26.775$ ,  $2.709$ )

En cuanto al consumo de cannabis encontramos:

- Influencia significativa del NGF basal sobre la funcionalidad al año (escala Strauss-Carpenter) de los pacientes consumidores de cannabis ( $p=0.010$ ) no siendo así en los no consumidores. A mayor nivel de NGF basal, mayor puntuación en la escala de funcionalidad.
- El nivel basal del BDNF también demostró influencia significativa sobre la funcionalidad al año de los pacientes, en este caso, no consumidores ( $p=0.023$ ).

Podríamos concluir que estos resultados indican una función pronóstica del marcador neurotrófico NGF sobre la funcionalidad de los pacientes consumidores de cannabis: a mayor nivel de NGF basal, mejor funcionamiento global al año.

Y por otro lado, el nivel de BDNF basal también podría utilizarse como marcador pronóstico de funcionalidad en los PEP no consumidores, encontrándose que el paciente presentaría mejor funcionalidad después de 1 año, cuanto mayor son sus niveles basales de esta neurotrofina.

Este hallazgo estaría relacionado con lo que Angelucci y col. refieren en su estudio realizado en población no enferma en el que encuentran que la neurotrofina alterada en consumidores de cannabis es el NGF y no el BDNF (4).

Con respecto a la influencia de las neurotrofinas en la sintomatología negativa de los pacientes medida a través de la escala PANNS negativa no se han encontrado resultados significativos en los análisis de regresión lineal realizados. En relación a esto esperamos poder explotar más





los datos de los que disponemos ya que pensamos considerar las puntuaciones de los pacientes en otras escalas recogidas en el estudio, que también miden síntomas relacionados con el síndrome amotivacional, el cual ha sido ampliamente descrito en la literatura como asociado al consumo de cannabis.

#### **4. Valorar la influencia del NGF y de la suma de NGF y BDNF en la funcionalidad de los dos grupos combinados de pacientes.**

Se han encontrado resultados significativos en la influencia de la suma de los niveles de NGF+BDNF basal con la funcionalidad de los pacientes (escala Strauss-Carpenter) al año de seguimiento en los pacientes consumidores de cannabis.

Consideramos que este resultado se debe a la relación del NGF y funcionalidad en PEP consumidores que ya ha sido descrita en el apartado anterior.

#### **5. Comparar la influencia de $\Delta$ 9-THC y CBD en los niveles de BDNF y NGF, en los pacientes consumidores de cannabis y alcohol.**

Además de cuantificar los niveles de  $\Delta$ -9-THC y de CBD en sangre de los pacientes consumidores, desde el laboratorio de análisis se nos recomendó medir también los niveles de 11-Desoxi-tetrahidrocannabinol (11 OH-THC) ya que resulta también un marcador fiable para determinar los niveles de consumo.

Se midió la influencia de los niveles basales de  $\Delta$ 9-THC, CBD y 11-OH-THC sobre las neurotrofinas recogidas durante todo el seguimiento mediante una regresión lineal, no encontrando resultados significativos. Sin embargo en el análisis visita a visita, los niveles de BDNF recogidos al mes correlacionan significativa y directamente con el THC al mes en los pacientes con un primer episodio y consumidores de cannabis, pero al ser un resultado aislado es difícil afirmar que haya una influencia del consumo sobre los marcadores neurotróficos en este tipo de pacientes.

Además como hemos comentado en el apartado anterior no encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos de consumo de alcohol durante el seguimiento (no consumo, siguen consumiendo, dejan de consumir alcohol) y los niveles de BDNF ( $\beta= 0.49$ ; p 0.712; IC -2.153, 3.126) y de NGF a lo largo del seguimiento (B-12.03; p 0.107; IC -26.775, 2.709)

#### **6. Comparar los niveles de NGF entre los pacientes consumidores y los no consumidores.**

Hemos comparado los niveles de NGF en los pacientes con y sin consumo de cannabis a través de la prueba T de Student para comparación de medias en muestras independientes y no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles de NGF, ni tampoco en la suma de NGF y BDNF ni en pacientes consumidores de cannabis ni de alcohol.

Señalar que estas comparaciones se han realizado tanto en el momento basal como en cada una de las visitas de seguimiento.

### **METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO**

#### **PROYECTADO EN MEMORIA DE SOLICITUD:**

TERCER AÑO (2013)

1. Finalización de la fase de seguimiento de los pacientes. (personal asignado con cargo del proyecto /Cristina González/ Manuel Martín)



2. Registro informático de los datos. (personal asignado con cargo del proyecto y estadístico)
3. Registro informático de datos genéticos. (NEUROTEK)
4. Análisis estadístico de los resultados. (personal asignado con cargo del proyecto y estadístico)
5. Preparación de trabajos científicos para la difusión de los datos del estudio. Los artículos serán traducidos por revisores de estilo independiente con el fin de conseguir la máxima calidad formal del manuscrito y mejorar sus posibilidades de ser publicado.(equipo de investigación y personal asignado con cargo del proyecto)

**EJECUTADO:**

El plan de trabajo se ha mantenido según lo establecido en la memoria de solicitud, de hecho hemos aumentado ligeramente la n inicial.

**ACTIVIDADES**

**PROYECTADAS:**

- Finalización reclutamiento muestra.
- Registro informático de los datos en una base de datos, tanto clínicos como genéticos.
- Análisis estadístico
- Presentación de trabajos en foros científicos tanto nacionales como internacionales. En septiembre 2015 presentaremos un poster en el congreso nacional de psiquiatría
- Continuación con la publicación de resultados en revistas de impacto. Tenemos un artículo que va a ser publicado en breve.

**EJECUTADAS:**

Todas las actividades que se han previsto en la memoria de solicitud han sido realizadas, de hecho hemos reclutado una mayor n de la prevista en el proyecto original

Se han reclutado más de la muestra inicial estimada, se han realizado las bases de datos y el análisis estadístico de los mismo y en la actualidad se han presentado varios trabajo científicos en congresos internacionales fruto del trabajo realizado que serán ampliados a lo largo de todo el 2015.

**EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA AVALADA POR EL NIDA, INDIQUE:**

- **Objetivos alcanzados**
- **Actividades realizadas vinculadas con el proyecto**
- **Duración de la estancia**

**APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS (solo en caso de memoria final)**

En la actualidad estamos desarrollando una psicoterapia específica para PEP consumidores cannabis y otras sustancias como el alcohol, con la intención de editarla en formato de guía clínica y generar la propiedad intelectual, en el año 2015 hemos iniciado los trámites para el registro de la propiedad intelectual de la citada terapia. Dicha guía podría difundirse en los países de Latinoamérica, para lo que estamos



generando alianzas. En la actualidad estamos en fase de petición de propiedad intelectual.

Por otro lado, este tipo de estudios sirve para ratificar como sustancias que la población general estima como drogas “blandas” tiene efectos devastadores sobre pacientes afectados por un primer episodio psicótico a lo largo de un año de seguimiento, encontrando que estos pacientes a lo largo de ese tiempo mostrarán una peor funcionalidad que los pacientes que no consumen. Por otro lado, el BDNF podría ser útil como marcador biológico de cognición en los dominios de aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas en PEP no consumidores de cannabis, mientras que en los PEP consumidores de cannabis podría servir como marcador de rendimiento cognitivo en el dominio de memoria de trabajo.

En cuanto al NGF, también se podría establecer una función pronóstica sobre la funcionalidad de los pacientes consumidores de cannabis: a mayor nivel de NGF basal, mejor funcionamiento global al año. Y por otro lado, el nivel de BDNF basal también podría utilizarse como marcador pronóstico de funcionalidad en los PEP no consumidores, encontrándose que el paciente.

Por tanto, ambas neurotrofinas podrían tener una función pronóstica sobre la funcionalidad y cognición de nuestros pacientes, señalando que el consumo o no de sustancias también marcará este pronóstico, por lo que creemos que es fundamental diseñar tratamientos precoces e individualizados, trabajando desde el comienzo de la enfermedad la importancia de no consumir sustancias.

### **TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS A LA CIUDADANÍA: ACCIONES LLEVADAS A CABO (en caso de memoria de segunda anualidad o de memoria final)**

La transferencia y difusión a la ciudadanía la hemos llevado a cabo por medio de jornadas de puertas abiertas para que el público en general conozca el trabajo que realizamos, por medio de charlas en asociaciones y relación con medios de comunicación como entrevistas para revistas, radio, periódicos, etc. Colaboramos así mismo en la web “Puedoser” que va dirigida al gran público y a personas afectadas por ciertos trastornos mentales.

Para nosotros el fruto de este trabajo es realizar, primero, la publicación de artículos, abstract y posters en el que expliquemos y potenciemos lo que se está consiguiendo en este ámbito de las drogodependencias y la salud mental en jóvenes. No obstante a partir de este momento nos encontraremos en disposición de poder comenzar a realizarlo. De hecho, estamos realizando dos artículos en relación a la comorbilidad alcohol y cannabis y a la asociación entre NGF y BDNF en cognición de PEPs. Mientras, seguimos contribuyendo al desarrollo del estudio de las drogodependencias presentando trabajos a nivel nacional e internacional (se adjuntan separatas de tres artículos internacionales y tres posters presentados a congresos):

#### Publicaciones:

Título: Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study.

Autores: Barbeito S, Vega P, Ruiz de Azúa S, Saenz M, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Bermúdez C, Hernanz M, de Corres BF, González-Pinto A.

Revista: BMC Psychiatry. 2013 Dec 1; 13(1):326. PMID:24289797

Título: Psychosis and smoking cessation: difficulties in quitting associated with sex and substance abuse.

Autores: González-Pinto A, Alberich S, Ruiz de Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M, Fernández M, Gutiérrez M, Saenz M, Besga A, Galdós P, de Leon J.

Revista: Psychiatry Research, 2012 Vol: 195 (1,2) Págs: 45-50

Título: Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use.



Autores: González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutiérrez M, Vega P, Ibáñez B, Haidar MK, Vieta E, Arango C.

Revista: Schizophrenia Bulletin, 2011 Vol.:37(3) Págs.: 631-9.

Posters:

Título: NGF and BDNF as markers of long-term functionality in first-episode psychosis patients with/without cannabis consumption.

Autores: Fernández M, Martínez-Cengotitabengoa M., Ugarte A, Vega P, García A, Saenz M, Haidar M.K., Palomino A, González-Pinto A.  
1st Basque Neuroscience Meeting: Neurogune. 7th July, 2013. Bilbao (Spain).

Título: Involuntary admission in FEP and evolution after 8 years of follow-up

Autores: Barbeito S, Ruiz de Azua, Vega P, Martinez - Cengotitabengoa M, Gutiérrez M, González Pinto A.  
25TH ECNP CONGRESS, 13-17 OCTOBER 2012 (Viena)

Título: BDNF Y NGF: ¿marcadores de funcionalidad en psicosis con consumo de cannabis?

Autores: Margarita Saenz Herrero, Miryam Fernández Hernández, Cristina Bermúdez Ampudia, Mónica Martínez Cengotitabengoa, Sonia Ruiz De Azúa García, Aitor Franco, Miguel Gutiérrez Fraile, Ana María González-Pinto Arrillaga.  
XV Congreso Nacional de Psiquiatría, Bilbao 25-28 de Septiembre de 2012

Título: Relation between gender and smoking cessation in first psychotic patients during 8 years of follow-up.

Autores: Alberich S., Fernández M., Barbeito S., González I., Peciña JR., Karim Haidar M., González-Pinto A.  
15th World Congress of Psychiatry. 18-22 Septiembre 2011, Buenos Aires, Argentina

Titulo: Señalización de neurotrofinas en primeros episodios de psicosis: relación con respuesta a antipsicóticos tras un año de seguimiento

Autores: Ana González-Pinto, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Karina MacDowell, Susana Alberich, Mara Parellada, Pilar Saíz, Roberto Rodríguez, Esther Berrocoso, Miguel Bernardo, Juan Carlos Leza  
XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría, 25-27 Septiembre 2015, Santiago de Compostela, España

**PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO**

No existen

**OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN (importe, procedencia y aplicación)**

No existen

**SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS**

No existen

**OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR**

No constan

En esta fecha se remite también por correo electrónico a la dirección [pndinvestigacion@mssi.es](mailto:pndinvestigacion@mssi.es) la presente memoria.

En Vitoria a 20 de Febrero de 2015

FDO. Dra. Ana María González Pinto Arrillaga