



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 201991041

TÍTULO DEL PROYECTO: Búsqueda de biomarcadores de juego patológico y consumo abusivo de cannabis en población joven

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esther María Berrocoso Domínguez

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

Francisco González Saiz

Cristina Romero López-Alberca

Sonia Torres-Sánchez

Meritxell Llorca-Torralba

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Universidad de Cádiz

Facultad de Medicina

RESUMEN (1) (2):

En las adicciones, la búsqueda de biomarcadores se ha limitado por la imposibilidad de obtener muestras cerebrales de pacientes vivos. Este es el caso del estudio de la influencia del consumo abusivo de cannabis en jóvenes, una población especialmente vulnerable ya que estas conductas adictivas se solapan con periodos críticos del neurodesarrollo. Concretamente, el concepto de impulsividad juega un papel relevante en las adicciones y está ligado a la cognición. Además, el uso de cannabis se asocia con la anhedonia. Por ello, en este estudio investigaremos la relación entre impulsividad, cognición y consumo, así como el papel de la anhedonia y otras variables psicológicas, para identificar las conductas de riesgo que podrían facilitar un enfoque de prevención y rehabilitación. Además, identificaremos biomarcadores de adicción, utilizando para ello un novedoso sistema in vitro basado en el uso de precursores neurales obtenidos del neuroepitelio olfativo.

Se incluyeron personas de 16-45 años, divididas en no consumidores (NC), consumidores de cannabis (CC) y en estado de remisión (ER). Se aplicaron la escala BIS-11 para la impulsividad, la escala TEPS para evaluar el placer anticipatorio (TEPS-ANT) y el placer consumatorio (TEPS-CON), BDI para los síntomas depresivos, STAI para la ansiedad estado y pruebas neuropsicológicas para evaluar las esferas de atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y memoria de trabajo. Utilizamos también inventarios de personalidad ajustados a la edad (MILLON y MACI) para evaluar patrones de personalidad y síntomas clínicos.

Los resultados muestran que los CC presentan mayor impulsividad cognitiva en comparación con ER y NC. Respecto a la cognición, los CC tuvieron peor desempeño en atención y mayor número de



errores en la tarea de Wisconsin en comparación con los NC. La velocidad de procesamiento se ve enlentecida en ER en comparación a los NC. Por otro lado, los NC presentan mejor memoria de trabajo en comparación con CC y con ER. El grupo ER obtiene puntuaciones inferiores en TEPS-ANT en comparación a CC y NC. Observamos que puntuaciones más altas en TEPS-total y CONS se relacionan con mejor rendimiento cognitivo. Asimismo, existe una correlación negativa entre TEPS-ANT y TEPS-CONS con el número de años de consumo y entre TEPS-CONS con la cantidad de cannabis consumido en el último mes. Por último, encontramos una correlación negativa entre TEPS-CONS, BDI y STAI. En cuanto a la búsqueda de biomarcadores, realizamos estudios de proteómica con las células del neuroepitelio olfativo de los participantes y próximos análisis nos permitirán correlacionar los niveles proteicos con los datos clínicos y neuropsicológicos.

En conclusión, los CC presentan mayor impulsividad cognitiva y deterioro en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Además, el cannabis influye en la aparición de la anhedonia. Así, las personas en estado de remisión informan un placer consumatorio intacto pero un placer anticipatorio disminuido, por lo que unos niveles más altos de anhedonia podrían predecir el riesgo de recaída en consumidores en estado de abstinencia. Dichos resultados enfatizan la importancia de desarrollar intervenciones terapéuticas que se dirijan a la anhedonia en el tratamiento de los trastornos adictivos.

ABSTRACT (English):

In addictions, the search for biomarkers has been limited by the impossibility of obtaining brain samples from living patients. This is the case in the study of the influence of abusive cannabis consumption in young people, a particularly vulnerable population as these addictive behaviors overlap with critical periods of neurodevelopment. Specifically, the concept of impulsivity plays a significant role in addictions and is linked to cognition. Moreover, cannabis use is associated with anhedonia. Therefore, in this study, we will investigate the relationship between impulsivity, cognition, and consumption, as well as the role of anhedonia and other psychological variables, to identify risk behaviors that could facilitate a prevention and rehabilitation approach. Additionally, we will identify addiction biomarkers using a novel in vitro system based on the use of neural precursors obtained from the olfactory neuroepithelium.

Participants aged 16-45 were included, divided into non-consumers (NC), cannabis consumers (CC), and remission state (ER) individuals. The BIS-11 scale was applied to measure impulsivity, the TEPS scale to assess anticipatory pleasure (TEPS-ANT) and consummatory pleasure (TEPS-CON), BDI for depressive symptoms, STAI for state anxiety, and neuropsychological tests to evaluate attention, processing speed, executive functions, and working memory. Age-adjusted personality inventories (MILLON and MACI) were also used to assess personality patterns and clinical symptoms.

The results show that CC individuals exhibit higher cognitive impulsivity compared to ER and NC. Regarding cognition, CC individuals performed poorly in attention and made more errors in the Wisconsin task compared to NC individuals. Processing speed is slowed down in ER individuals compared to NC. On the other hand, NC individuals have better working memory compared to CC and ER individuals. The ER group scored lower on TEPS-ANT compared to CC and NC. We observed that higher scores in TEPS-total and CONS are related to better cognitive performance. Likewise, there is a negative correlation between TEPS-ANT and TEPS-CONS with the number of years of consumption and between TEPS-CONS and the amount of cannabis consumed in the last month. Finally, we found a negative correlation between TEPS-CONS, BDI, and STAI. As for the search for biomarkers, we conducted proteomic studies with olfactory neuroepithelial cells from participants, and future analyses will allow us to correlate protein levels with clinical and neuropsychological data.

In conclusion, CC individuals exhibit higher cognitive impulsivity and impairment in attention, working memory, and executive functions. Additionally, cannabis influences the onset of anhedonia. Thus, individuals in remission report intact consummatory pleasure but decreased anticipatory pleasure, so higher levels of anhedonia could predict the risk of relapse in abstinent consumers. These



results emphasize the importance of developing therapeutic interventions targeting anhedonia in the treatment of addictive disorders.

PALABRAS CLAVE (3):

Cannabis, impulsividad, anhedonia, neuroepitelio olfativo, neurodesarrollo

KEY WORDS (English):

Cannabis, impulsivity, anhedonia, olfactory neuroepithelium, neurodevelopment

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

En el presente proyecto se investigará la relación entre variables clínicas y psicológicas de sujetos jóvenes con adicción a cannabis y sujetos en estado de remisión, para identificar las conductas de riesgo que podrían facilitar un enfoque de prevención y rehabilitación. Además, mediante el uso de precursores neurales derivados del neuroepitelio olfativo de los participantes, analizaremos las alteraciones biológicas en ambos dos estados, permitiendo poder asociar biomarcadores con sintomatología psicopatológica específica.

Objetivo 1. Determinar perfiles de deterioro cognitivo y comorbilidad con otras patologías psiquiátricas asociadas al diagnóstico de consumo de cannabis y juego patológico. Se realizará una evaluación de los sujetos que componen la muestra que permita confirmar el diagnóstico de inclusión en el estudio, así como describir perfil neuropsicológico, estilos de personalidad, sintomatología psicopatológica asociada y/o posibles patologías psiquiátricas comórbidas al diagnóstico principal de trastornos por consumo de cannabis o juego patológico. Estos perfiles se correlacionarán con los resultados de Objetivos 2 y 3.

Objetivo 2. Caracterización Celular y Neurogénesis

Objetivo 2A. Proliferación de progenitores neurales.

Objetivo 2B. Diferenciación neuronal.

Objetivo 2C. Ensayos de adhesión y movilidad celular.

Objetivo 3. Búsqueda de factores diferencialmente expresados e involucrados en la neurogénesis

Objetivo 3A. Cuantificación de la expresión de p11.

Objetivo 3B. Estudios comparativos de proteómica y búsqueda de biomarcadores.

Objetivo 4. Estudios de pérdida y/o ganancia de función de genes candidatos

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO :

FASE 1 (F1):

F.1.1. Reclutamiento y visita de inclusión en el estudio.

F.1.2. Visita de Valoración Clínica: que llevará a la obtención de datos para el Objetivo 1

F.1.3. Visita de intervención experimental.

F.1.4. Análisis de las muestras de orina y sangre.

Criterios de inclusión de los sujetos

Para el grupo de cannabis:

- Edad entre 15 y 45 años (ambos incluidos).
 - Diagnóstico de Trastorno por consumo de cannabis según criterios DSM-5.
 - Tiempo desde el inicio del consumo de cannabis mayor a un año.
 - No presentar consumo de ninguna otra sustancia abusiva diferente a nicotina o
-



alcohol.

Para el grupo de abstinencia de cannabis:

- Edad entre 15 y 45 años (ambos incluidos).
- Haber consumido cannabis durante al menos un año y haber cumplido criterios para Trastorno por consumo de cannabis según DSM-5.
- Abstinencia entre 3 y 6 meses.
- No presentar consumo de ninguna otra sustancia abusiva diferente a nicotina o alcohol.

Para el grupo control:

- Tener entre 15 y 45 años de edad (ambos incluidos).
- No haber cumplido criterios diagnósticos DSM-5 para ningún trastorno mental durante el último año.
- No tener familiares de primer grado de consanguinidad con algún Trastorno mental severo.
- No presentar consumo de ninguna sustancia abusiva diferente a nicotina o alcohol.
- Los controles se agruparon por edad y género respecto al grupo de pacientes

El grupo de juego patológico se excluyó debido a la dificultad que supone el reclutamiento de dichos sujetos. Así, como se recoge en el manual diagnóstico DSM-5, la proporción de individuos que buscan tratamiento para el juego patológico es baja en todos los grupos de edad, por lo que es extremadamente difícil reclutar pacientes con esta patología.

Se ha realizado el reclutamiento, visita de inclusión y la valoración clínica de 64 sujetos, 14 pertenecientes al grupo de abstinencia, 20 al grupo de consumo activo y 29 al grupo control.

FASE 2 (F2):

F.2.1. Cultivo de las muestras de epitelio olfativo.

F.2.2. Caracterización Celular y Neurogénesis.

F.2.3. Análisis Proteómico y búsqueda de Biomarcadores.

Se ha realizado con éxito la toma de muestras y procesamiento de las mismas de un total de 26 sujetos, 8 pertenecientes al grupo de abstinencia, 7 al grupo de consumo activo y 11 al grupo control. Para la realización de las técnicas experimentales, todos los cultivos han sido llevados hasta pase celular 6. Actualmente todas las muestras recogidas están preparadas para completar los análisis.

FASE 3 (F3):

F3.1. Ensayos funcionales de las proteínas candidatas (Biomarcadores).

Los ensayos funcionales no han sido completados, aunque sí se han optimizado protocolos



para poder realizar esta aproximación con éxito.

Análisis estadístico. Se fundamentará en análisis multivariados de corte predictivo (regresión lineal múltiple y logística, puntuaciones Beta), centrado en la maximización de las diferencias entre los grupos identificados (análisis discriminante, Lambda de Wilks), y el establecimiento de la capacidad predictiva de los casos (índice de transición). Así mismo, se realizarán las pruebas necesarias para conocer si los datos cumplen los requisitos de una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de Levene), para decidir si realizar el contraste de las diferencias entre las variables mediante estadísticos paramétricos (prueba de t, ANOVA, Pearson) o mediante estadísticos no paramétricos (U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Rho de Spearman, prueba de Dunn). Se realizará un análisis descriptivo de las diferentes variables de estudio utilizando estadísticos de tendencia central (media, mediana y moda) y estadísticos de dispersión (desviación típica, varianza, mínimo y máximo), así como los percentiles 25 y 75. También se calcularán los porcentajes de las variables y se realizarán gráficos para ilustrar los resultados obtenidos. Se realizará el cálculo de la fiabilidad de los cuestionarios mediante el alfa de Cronbach, lo que apoyará los resultados obtenidos por los mismos. Se establece un índice de confianza del 95%, para una significación del .05 y se buscará un tamaño del efecto medio (d^2 de 0.25 a 0.63). Para la realización de los cálculos se podrán utilizar los programas estadístico IBM® SPSS® Statistics Versión 19, EQS 6.1 y FACTOR Versión 8.1.

PRINCIPALES RESULTADOS:

La crisis de salud relacionada con la infección del COVID-19 tuvo un impacto negativo en el desarrollo del proyecto. La muestra cuenta con un total de 64 sujetos, de los cuales 42 son varones y 22 mujeres. La edad media es de 23,22+/-7,07.

Los participantes han sido divididos en tres grupos:

Grupos	N datos clínicos	N muestras NEO
<i>Abstinencia</i>	15	8
<i>Cannabis activo</i>	20	7
<i>Control</i>	29	11

Los datos recogidos han sido agrupados en cuatro bloques:

1) CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Por un lado, se recogen las fechas de evaluación y extracción de muestras biológicas (tabla 1). Del mismo modo, registramos la siguiente información referente al individuo: sexo, edad, lateralidad, fecha de nacimiento, población de origen y residencia, estado civil, años de escolarización, nivel formativo, situación laboral, tipo de convivencia actual, situación de discapacidad, ingresos económicos mensuales y situación jurídica si es aplicable.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra por grupos.



		Grupo consumo cannabis		Grupo en remisión		Grupo control	
		Recuento	(%)	Recuento	(%)	Recuento	(%)
Sexo	Hombre	13	65%	11	73,3%	18	62,1%
	Mujer	7	35%	4	26,7%	11	37,9%
Lateralidad	Diestro	17	85%	14	93,3%	23	82,1%
	Zurdo	3	15%	1	6,7%	4	14,3%
	Ambidiestro	0	0%	0	0%	1	3,6%
	Casado/a- Conviviente	2	4,3%	1	2,1%	1	2,1%
	Separado/a- Divorciado/a	0	0,0%	1	2,1%	0	0,0%
	Viudo/a	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Nivel formativo	No sabe leer ni escribir	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Estudios primarios incompletos	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Estudios primarios o 5º de EGB	4	20%	2	13,3%	1	3,4%
	Graduado Escolar, 2º ESO, EGB, Bachillerato elemental	7	35%	7	46,7%	7	24,1%
	Bachillerato superior, FP o similares	3	35%	4	26,7%	6	20,7%



	Estudios universitarios	6	15%	2	13,3%	15	51,7%
Tipo de convivencia actual	Solo/a	4	20%	1	6,7%	2	7,1%
	Con familia propia	6	20%	3	20%	5	17,9%
	Con familia de origen	7	35%	10	66,7%	12	42,9%
	Con familia propia y de origen	0	0,0%	0	0,0%	1	2,2%
	Otros familiares y/o amigos	3	15%	1	6,7%	7	25%
	Recursos residenciales de algún tipo	0	0,0%	0	0,0%	2	7,1%
Situación jurídica	Suspensión condicional (art. 80.5)	0	0,0%	1	6,7%	0	0,0%
	Trabajo en beneficio de la comunidad (TBC)	0	0,0%	1	6,7%	1	2,1%
	Libertad condicional	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Control telemático (pulsera, art. 86.4)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Tercer grado (conviviendo en el CIS)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Artículo 182 (reside en PH mientras cumple la	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%



condena)

Otras	3	15%	2	13,3%	1	3,4%
No aplicable	17	85%	11	73,3%	28	96,6%

2) CARACTERÍSTICAS PSICOPATOLÓGICAS REFERENTES AL CONSUMO

- Basándonos en el Cuestionario EuropASI, evaluamos la historia de consumo y conducta patológica, así como la gravedad de la dependencia. Se trata de una entrevista clínica semiestructurada que abarca ocho aspectos de la problemática (Kokkevi y Hastgers, 1995). Del mismo modo, se evalúa el consumo y conducta actual.
Las variables registradas han sido la edad de inicio al consumo de drogas y alcohol, los años de consumo a lo largo de la vida, así como el número de días de consumo en el último mes y la vía de administración (oral, nasal, fumada, inyección no intravenosa e inyección intravenosa). Asimismo, se ha registrado si los participantes han recibido tratamiento y la duración del período más largo que estuvieron sin consumo.
- MULTICAGE CAD-4. Consta de 32 ítems que investigan las ocho variables de estudio: abuso/dependencia de alcohol (ítems 1-4); juego patológico (ítems 5-8); adicción a sustancias (ítems 9-12); trastornos de la alimentación (ítems 13-16); adicción a Internet (ítems 17-20); adicción a videojuegos (ítems 21-24); gasto compulsivo (ítems 25-28) y adicción al sexo (ítems 29-32). El cuestionario es autoadministrado y se responde en una escala dicotómica Sí/No. Se estima que ninguna o una respuesta afirmativa indican INEXISTENCIA de ese problema; dos respuestas afirmativas indican POSIBLE existencia de ese problema; tres respuestas afirmativas sugieren una MUY PROBABLE existencia de ese problema; y la respuesta afirmativa a las cuatro sugiere la SEGURA existencia de ese problema. Atendiendo a la literatura disponible, se asumió como criterio de comportamiento problema dos o más respuestas afirmativas por escala (Pérez et al., 2007).

Tabla 2. Media y desviación típica de la edad de inicio al alcohol, cocaína y cannabis de los diferentes grupos. Puntuaciones medias y desviación típica obtenidas en el cuestionario MULTICAGE CAD-4.

	Grupo					
	Consumo Cannabis		Consumo Cannabis en remisión		Control	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Alcohol cualquier dosis	15	1	14	2	15	2
Edad de inicio						
Cocaína	20	5	18	2	0	.
Edad de inicio	16	4	15	2	18	2



Cannabis a lo largo de la vida (años)	9	.	6	.	0	.
MULTICAGE SEXO	2	7	1	1	0	0
MULTICAGE GASTO	1	1	1	1	0	0
MULTICAGE ALCOHOL	1	1	1	1	1	1
MULTICAGE JUEGO	0	1	0	1	0	1
MULTICAGE SUSTANCIAS	3	1	3	1	0	0
MULTICAGE ALIMENTACION	1	1	1	1	1	1
MULTICAGE INTERNET	1	1	1	2	2	1
MULTICAGE VIDEOJUEGOS	0	1	0	1	0	1

La edad de inicio al alcohol no difiere entre los grupos, no obstante, se observa que, para el consumo de cannabis, el grupo control se inicia en una edad más tardía, mientras que en los grupos de consumo la edad de inicio es más temprana. Del mismo modo, el consumo a lo largo de la vida es mucho mayor para el grupo de consumo de cannabis que para el resto de los grupos.

En la tabla 2 aparece igualmente la media de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario MULTICAGE CAD-4. Se observa que los grupos de cannabis activo y en remisión presentan puntuaciones más elevadas en la subescala de sustancia en comparación al grupo control.

3) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dichos datos son recogidos a través de diferentes cuestionarios y escalas que evalúan los siguientes aspectos:

- **BIS-11.** La 11ª versión de la Escala de Impulsividad de Barrat es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados para la valoración de impulsividad. Fue diseñada por Barratt y en nuestro medio ha sido adaptada por Oquendo y cols. en 2001. Su aplicación es autoadministrada. Consta de 30 cuestiones, agrupadas en tres subescalas (impulsividad cognitiva, motora y no planeada). No existen puntos de corte, aunque se ha propuesto la mediana de la distribución. En el estudio de validación española las medianas obtenidas en una muestra de pacientes psiquiátricos fueron:
 - Impulsividad cognitiva: 9,5
 - Impulsividad motora: 9,5
 - Impulsividad no planeada: 14
 - Puntuación total: 32,5

Una mayor puntuación representa una mayor dificultad para el control de la impulsividad.

- **TEPS.** Escala de experiencia temporal de placer (Gard et al., 2006). Es una medida de autoinforme de 36 ítems que hacen referencia a la anhedonia anticipatoria y consumatoria como rasgo y como estado. Contamos con una versión traducida al español. La TEPS tiene buena consistencia interna, confiabilidad test-retest y validez convergente y discriminante



(Gard et al., 2006). No se ha establecido un punto de corte para dicha escala, una mayor puntuación corresponde a una mayor experiencia de placer anticipatorio o consumatorio.

- STAI E. State-Trait Anxiety Inventory- STAI. Versión española de Fonseca-Pedrero et al (2012). El STAI es un autoinforme compuesto por 40 ítems diseñado para evaluar la ansiedad como estado y la ansiedad como rasgo. Cada subescala se conforma por un total de 20 ítems en un sistema de respuesta Likert de 4 puntos según la intensidad (0= casi nunca/nada; 1= algo/a veces; 2= bastante/a menudo; 3= mucho/casi siempre). La puntuación total en cada una de las subescalas oscila entre 0 y 60 puntos. En muestras de la población española se han encontrado niveles de consistencia interna que oscilan, tanto para la puntuación total como para cada una de las subescalas, entre 0,84 y 0,93. La puntuación media para varones se establece en 20,54+/-10,56 y para mujeres en 23,30+/-11,93.
- BDI-II, Beck Depression Inventory-II (Beck et al., 1996). El BDI-II es un inventario de autoinforme de 21 ítems que mide la gravedad de los síntomas depresivos. El cuestionario ha demostrado una buena consistencia interna y fiabilidad test-retest así como una buena validez convergente, concurrente y relacionada con los criterios. Las puntuaciones corresponden a una depresión Mínima cuando oscilan entre 0-13; Leve 14-18; Moderada 19-27; Grave 28-63.
- Para la evaluación de la personalidad y la psicopatología en adultos se ha utilizado el Inventario Clínico Multiaxial de Millon. Por otro lado, para los participantes de 15 a 19 años se ha utilizado MACI Inventario clínico para adolescentes Millon (Millon, 1993). Dicho inventario ha sido creado para abordar los problemas, preocupaciones y situaciones únicas y específicas que tienen que afrontar los adolescentes. Consta de 160 ítems con formato de respuesta verdadero-falso, organizados en 31 escalas, 27 de las cuales tienen significado clínico.
A partir de una puntuación mayor a 85 se considera una puntuación elevada, entre 75 y 84 moderada y entre 60 y 74 es una puntuación sugestiva.

Tabla 3. Datos descriptivos de los diferentes grupos en la Escala de impulsividad de Barrat (BIS-11), Inventario de Depresión de Beck (BDI-II), Inventario de Ansiedad Estado (STAI-E) y en la Escala de Experiencia Temporal de Placer (TEPS) y sus subescalas Anticipatoria y Consumatoria.

Grupo	Consumo Cannabis	Puntuación Total	Desviación				
			Recuento	Media	estándar	Máximo	Mínimo
		BIS11	20	59	17	98	25
		Puntuación Total BDI	20	19	15	49	1
		Puntuación Total STAI-E	20	26	13	44	2
		TEPS ANTICIPATORIO	20	42	8	55	27
		TEPS	20	36	8	52	22
		CONSUMATORIO					
		TEPS TOTAL	20	78	12	102	53



Consumo Cannabis en remisión	Puntuación Total BIS11	15	55	18	82	25
	Puntuación Total BDI	15	20	12	42	0
	Puntuación Total STAI-E	15	29	12	47	6
	TEPS ANTICIPATORIO	15	35	7	42	19
	TEPS CONSUMATORIO	15	34	7	43	22
	TEPS TOTAL	15	69	11	83	50
	Control	Puntuación Total BIS11	29	47	12	73
Puntuación Total BDI		29	8	7	28	1
Puntuación Total STAI-E		29	14	8	35	1
TEPS ANTICIPATORIO		29	43	6	52	31
TEPS CONSUMATORIO		29	39	7	48	20
TEPS TOTAL		29	82	12	100	52

En la Tabla 3 se recogen las puntuaciones medias obtenidas por los diferentes grupos en las variables clínicas relacionadas con la impulsividad, la depresión, la ansiedad y la anhedonia social. Cabe notar que los sujetos que consumen cannabis presentan puntuaciones más altas en la escala BIS-11.

En lo referente a la sintomatología depresiva, los grupos de consumo presentan una puntuación que expresada de manera cualitativa equivale a depresión moderada. Por último, el grupo control presenta una sintomatología depresiva mínima (Figura 1).

En referencia a la ansiedad estado, los grupos experimentales indican un grado mayor de ansiedad en comparación al grupo control.

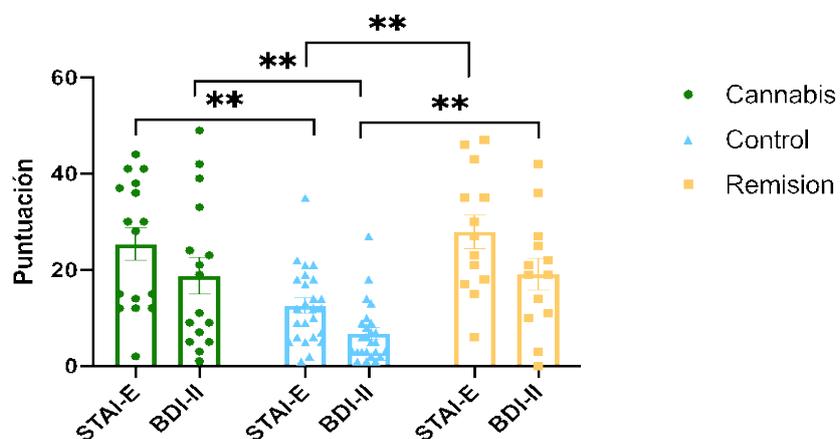


Figura 1. Puntuaciones de los tres grupos en el inventario de depresión de Beck II (BDI-II) y en el cuestionario



de ansiedad estado (STAI-E). *p-values<0.05 ; **p-values < 0,01; One Way ANOVA Error bar= SEM.

Tabla 4. Medias de los diferentes grupos en las escalas que componen el cuestionario MILLON.

	Grupo		
	Consumo Cannabis		
	Consumo Cannabis Media	en remisión Media	Control Media
Deseabilidad Social	67	68	72
Devaluación	45	53	30
Esquizoide	39	44	35
Evitativo	38	39	33
Depresivo	35	42	26
Dependiente	45	36	34
Histriónico	57	42	55
Narcisista	65	60	61
Antisocial	58	50	41
Agresivo (sádico)	51	45	44
Somatomorfo	37	44	15
Trastorno delirante	46	52	34
Depresión Mayor	33	45	7
Trastorno del pensamiento	37	49	26
Trastorno por estrés postraumático	32	51	28
Dependencia sustancia	73	73	38
Dependencia alcohol	50	45	32
Distímico	32	37	11
Bipolar	52	51	55
Compulsivo	44	52	60
Ansiedad	48	63	43
Paranoide	46	49	34
Límite	37	37	20
Esquizotípico	31	38	27
Autodestructivo	29	34	19
Negativista (pasivo-agresivo)	44	51	38

Por último, en el cuestionario TEPS, una menor puntuación se traducía en una mayor anhedonia social. Se observa, por tanto, que los grupos de consumo de cannabis y en estado de remisión presentan puntuaciones sutilmente más bajas que los sujetos controles. Asimismo, cabe destacar dicha diferencia de puntuación en la subescala de placer anticipatorio, donde el grupo en estado de



remisión muestra una anhedonia más marcada que los dos grupos (Figura 2).

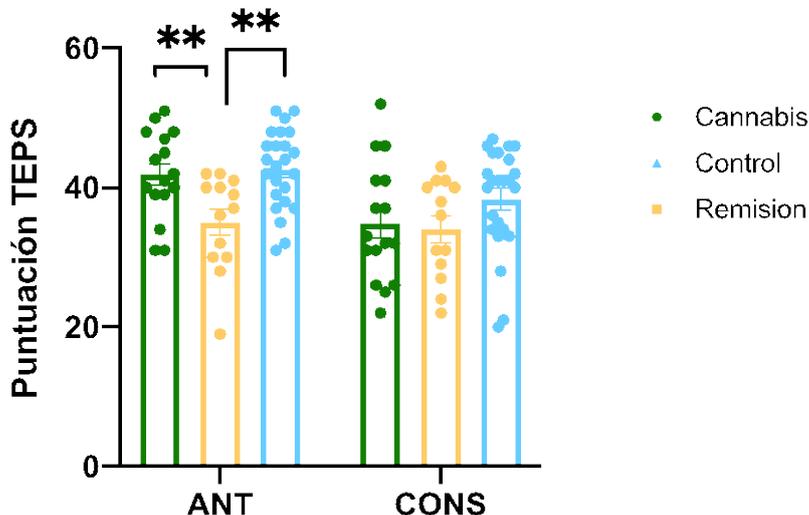


Figura 2. Puntuaciones de las subescalas de la TEPS (ANT= Placer anticipatorio; CONS= placer consumatorio). *p-valúes<0.05 ; **p-valúes < 0,01; One Way ANOVA Error bar= SEM.

En relación a las características de personalidad (Tabla 4), se observa que los grupos experimentales obtienen puntuaciones mayores en comparación con el grupo control para todas las escalas salvo para *deseabilidad social* y *compulsivo*. Cabe resaltar la diferencia de puntuaciones en la escala de *dependencia a sustancias, ansiedad, depresión mayor y antisocial*.

4) CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS

Para el análisis de la esfera cognitiva, se han utilizado las siguientes pruebas neuropsicológicas:

- En primer lugar, se ha evaluado la memoria de trabajo y la memoria auditiva a corto plazo, así como la capacidad de atención y concentración. Para ello, se ha utilizado la Cuarta edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV, Wechsler, 2012) y la Quinta edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV), dependiendo de la edad de los participantes. Se han empleado entonces los subtests de DÍGITOS y ARITMÉTICA para obtener el índice de memoria de trabajo. La media de los índices es de 100 +/-15.
- Test del Trazo TMT (Reitan y Wolfson, 1993). La prueba consta de dos partes, A y B. La parte A evalúa atención sostenida, velocidad de procesamiento, habilidades motoras y visoespaciales de búsqueda visual. La parte B evalúa atención alternante y flexibilidad cognitiva. Tiene una fiabilidad de .66. Los puntos de corte se establecen en un error y 60 segundos en la parte A y un error 90 segundos en la parte B.
- Test de fluidez verbal. Se ha utilizado el test de Fluidez fonémica (Benton y Hamsher, 1976). Tarea de producción oral de palabras ante consignas fonéticas (P-M-R). Se contabiliza el número total de palabras producidas por el individuo y se comprueba en las tablas correspondientes el percentil según su rango de edad y años de escolarización. Una puntuación por debajo del percentil 25 indicaría una fragilidad del funcionamiento ejecutivo.
- Test de clasificación de las Tarjetas de Wisconsin (WCST) (Grant y Berg, 1993). Diseñado



inicialmente para evaluar razonamiento abstracto, hoy constituye una medida de la habilidad requerida para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas necesarias para lograr un objetivo. Diversas investigaciones han mostrado que resulta especialmente sensible a las lesiones que implican a los lóbulos frontales y por tanto a la afectación de las funciones ejecutivas, por lo que se ha convertido en una de las pruebas de referencia para evaluarlas. Posee una fiabilidad de .93. Un mayor número de errores se traduce en una dificultad para el desarrollo de estrategias y soluciones, así como en una afectación de las funciones ejecutivas.

- **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)**. Es una prueba de uso común para evaluar la velocidad psicomotora, que mide la velocidad de procesamiento y la velocidad motora (Ebaid et al., 2017) Es una medida de papel y lápiz que requiere que un individuo sustituya dígitos por símbolos abstractos utilizando una clave de referencia (Smith, 1973). El rendimiento también se ve afectado por la atención, el escaneo y seguimiento visual y la memoria de trabajo (Lezak et al., 2004). Se contabiliza el número total de símbolos anotados por el individuo y se comprueban los baremos correspondientes según su rango de edad y años de escolarización. Una puntuación por debajo del percentil 25 indicaría una fragilidad en la velocidad de procesamiento y motora.

Tabla 5. Datos descriptivos por grupos de las variables neuropsicológicas para el Índice de Memoria de Trabajo (WAIS-IV, WISC-IV), Trail-Making Test (errores y tiempo de ejecución en segundos), pruebas Fluidez Verbal, Symbol digit modalities test (SDMT) y el porcentaje total de errores en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST).

	Grupo					
	Consumo Cannabis en					
	Consumo Cannabis		remisión		Control	
	Desviación		Desviación		Desviación	
	Media	estándar	Media	estándar	Media	estándar
Índice de Memoria de Trabajo	89	16	80	13	101	15
TMT Parte A Segundos	41	16	39	14	34	11
TMT Parte A Errores	0		1		0	
TMT Parte B Segundos	88	49	102	53	65	36
TMT Parte B Errores	1		3		1	
Puntuación de Fluidez Verbal	40	12	36	9	47	12
Puntuación SDMT	56	9	49	9	62	9
WCST- Error Count%	25	10	27	12	22	12



Se observa que el Índice de Memoria de Trabajo es menor en los grupos de cannabis y remisión en comparación al grupo control (Figura 3).

Por otro lado, los grupos de consumo tienen mayores tiempos de respuesta en el TMT parte A y B, así como un menor número de palabras en el test de Fluidez Verbal.

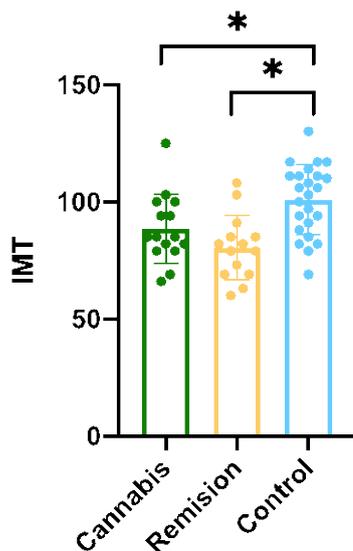


Figura 3. Índice de Memoria de Trabajo en los tres grupos. *p-values<0.05 ; **p-values < 0,01; Kruskal Wallis Test. Error bar= SEM

DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos nos llevan a considerar que los consumidores de cannabis muestran una afectación a nivel psicopatológico y cognitivo.

Con respecto a la depresión, hay evidencias que muestran que el consumo del cannabis puede provocar la presencia de síntomas depresivos, pero que las personas que tienen depresión comienzan a consumir esta sustancia o aumentan su consumo para paliar los síntomas negativos que les produce (Feingold et al., 2021). Por otro lado, el consumo persistente puede conllevar a una alteración de la capacidad de respuesta del sistema serotoninérgico y del sistema endocannabinoide, por lo tanto, existe más posibilidades de padecer depresión y ansiedad (Hengartner et al., 2020; Onaemo et al., 2021).

Asimismo, el consumo de cannabis podría promover un comportamiento impulsivo (Ramaekers et al., 2006). La impulsividad se asocia con un mayor uso y mal uso de muchas sustancias (Krank et al., 2011). Así, la impulsividad podría funcionar como un factor determinante y como un factor consecuente del consumo de drogas (Rinehart y Spencer, 2021). Por ello, consideramos necesario llevar a cabo más estudios que exploren la impulsividad y el consumo de drogas, ya que los niveles de impulsividad pueden influir en la respuesta al tratamiento y la recaída (Bentzley et al., 2016). Esto podría ser efectivo para desarrollar intervenciones terapéuticas en el tratamiento o la prevención de los trastornos adictivos.

El consumo de cannabis juega también un papel importante en la aparición de la anhedonia. La abstinencia podría conducir a una disminución del procesamiento de las recompensas no relacionadas con las drogas, junto con un aumento de la anhedonia (Robinson et al., 1993). Así, las personas en estado de remisión informan un placer consumatorio intacto pero un placer anticipatorio disminuido, lo que es consistente con la evidencia sobre los mecanismos de sensibilización. Las neuroadaptaciones que subyacen a la sensibilización conductual son duraderas y



podrían hacer que los adictos sean hipersensibles a los estímulos relacionados con las drogas, incluso después de años de abstinencia (Koob & Volkow, 2010).

En lo referente al funcionamiento cognitivo, los grupos de consumo de cannabis y abstinencia, muestran un peor rendimiento cognitivo que el grupo control. Diversos autores han mostrado que las personas consumidoras en comparación a los controles presentan una alteración del funcionamiento ejecutivo, el cual incluye la memoria de trabajo (Lichestein et al., 2022; Scott, 2023). Además, se contempla que se producen efectos neurotóxicos irreversibles que podrían extender en el tiempo estos problemas psicológicos y cognitivos (Cousijn et al., 2014; Meier et al., 2012).

Por último, cabe destacar que se encuentran diferencias en la escala de personalidad Antisocial (ASDP) en el grupo de cannabis. El ASPD, que comúnmente se asocia con la comisión repetida de actos ilegales, es un trastorno de la personalidad que se caracteriza por un patrón crónico de desprecio y violación de los derechos de los demás.

El trastorno comórbido por consumo de cannabis (CUD) es común en el ASPD (Compton et al., 2005; Stinson et al., 2006). Por ejemplo, un estudio poblacional de gemelos encontró que las personas con Trastorno Límite de la Personalidad o ASPD tenían mayor riesgo de desarrollar CUD (Gillespie et al., 2018).

Por un lado, los datos expuestos podrían llevar a considerar que las diferencias entre los grupos experimentales podrían deberse a los efectos residuales y de largo plazo del cannabis. Es decir, a pesar de un periodo de 3 a 12 meses sin consumo, la sintomatología característica de los consumidores puede persistir. Por otro lado, pueden ser los patrones de consumo (la edad de inicio o los años a lo largo de la vida en los que se ha consumido) los que podrían ser la causa de estas diferencias.

Los déficits en la función ejecutiva, así como la sintomatología ansiosa-depresiva y los rasgos de personalidad, podrían representar marcadores o endofenotipos asociados con el riesgo de desarrollar dependencia.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Los resultados clínicos obtenidos reflejan la importancia de desarrollar intervenciones centradas en la sintomatología clínica, para el tratamiento de los trastornos adictivos y arrojar luz sobre factores a tener en cuenta para la prevención de la sintomatología relacionada a dichos trastornos. Por lo tanto, la identificación de marcadores de adicción podría ser útil para facilitar el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas. Consecuentemente, ello podría tener un impacto positivo sobre la reducción del número de trastornos psiquiátricos comórbidos, especialmente la “patología dual”. Además, los datos del estudio podrían utilizarse para considerar la naturaleza de las necesidades psicológicas y psiquiátricas de la población joven y así ser abordadas de manera más eficaz. Asimismo, el enfoque traslacional del presente proyecto ha permitido acercar el trabajo de investigadores básicos y clínicos, proporcionando un alto enriquecimiento en la investigación de esta patología.

A pesar de que las últimas fases del proyecto están aún en proceso de ser completadas, con las técnicas llevadas a cabo, especialmente la proteómica de precursores neurales del neuroepitelio olfativo, se pretende implementar mejoras en los procesos de predicción y seguimiento de las adicciones para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Esto resulta de especial interés debido a que hemos optimizado la toma de muestras del neuroepitelio olfativo y su cultivo, siendo una técnica poco invasiva y de bajo coste que nos permite acercarnos a la obtención de biomarcadores relacionados con el sistema nervioso central. Del mismo modo, ayudará a fomentar



el interés y el desarrollo de nuevos proyectos de investigación sobre medicamentos para tratamientos de las adicciones y patologías asociadas.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Nuestros datos obtenidos indican que el consumo de cannabis se relaciona con una mayor impulsividad cognitiva y deterioro en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Además, el cannabis influye en la aparición de la anhedonia. Así, las personas en estado de remisión informan un placer consumatorio intacto pero un placer anticipatorio disminuido, por lo que unos niveles más altos de anhedonia podrían predecir el riesgo de recaída en consumidores en estado de abstinencia. Por el contrario, los consumidores de cannabis presentan un placer consumatorio disminuido. Dichos resultados enfatizan la importancia de desarrollar intervenciones terapéuticas que se dirijan a la anhedonia en el tratamiento de los trastornos adictivos.

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)

- Capítulo aceptado en el libro *International Handbook of Clinical Psychology (Vol.2)*, editorial Thomson Reuters. Título: "Impulsividad y cognición en el consumo de cannabis"
- Pérez-Ramos, A., Romero López-Alberca, C. (2022). Influencia de la impulsividad y de la cognición en el consumo de cannabis. G. Buela-Casal (Ed.), *Advances in clinical psychology*, 2, 201. Dykinson

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

- XVXX Congreso Internacional y Nacional de Psicología Clínica. Título del póster: "INFLUENCIA DE LA IMPULSIVIDAD Y DE LA COGNICIÓN EN EL CONSUMO DE CANNABIS"
- I Jornada de Presentación del Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIbICA). Título del póster "CONSUMO DE CANNABIS Y SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA". Fecha: 17/11/2022.
- *Congrès Français de Psychiatrie* en Lille. Título del poster: "ANTICIPATORY AND CONSUMMATORY COMPONENTS OF ANHEDONIA IN CANNABIS DEPENDANCE AND THEIR RELATIONSHIP WITH COGNITION AND OTHER CLINICAL VARIABLES". Fecha: 02/12/2022. Premio al mejor poster internacional
- X LABORATORIO DE IDEAS PARA JÓVENES INVESTIGADORES CIBERSAM. Título del póster: "Búsqueda de biomarcadores en consumo abusivo de cannabis en población joven". 20-21/04/2023

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

BIBLIOGRAFÍA (4):

- Beck, U. (1996). Teoría de la sociedad del riesgo. *Las consecuencias perversas de la modernidad*, 201-222.
- Benton AL, Hamsher K. (1976). Multilingual Aphasia Examination. Iowa: University of Iowa.
-



- Bentzley, J. P., Tomko, R. L. y Gray, K. M. (2016). Low pretreatment impulsivity and high medication adherence increase the odds of abstinence in a trial of N-acetylcysteine in adolescents with cannabis use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 63, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2015.12.003>
- Compton, W. M., Conway, K. P., Stinson, F. S., Colliver, J. D., & Grant, B. F. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(6), 677-685. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0602>
- Cousijn, J., Vingerhoets, W. A., Koenders, L., de Haan, L., van den Brink, W., Wiers, R. W., & Goudriaan, A. E. (2014). Relationship between working-memory network function and substance use: a 3-year longitudinal fMRI study in heavy cannabis users and controls. *Addiction biology*, 19(2), 282-293. <https://doi.org/10.1111/adb.12111>
- Ebaid, D., Crewther, S. G., MacCalman, K., Brown, A., & Crewther, D. P. (2017). Cognitive processing speed across the lifespan: beyond the influence of motor speed. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 62.
- Feingold, D., & Weinstein, A. (2021). Cannabis and Depression. *Advances in experimental medicine and biology*, 1264, 67-80. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_5
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Sierra-Baigrie, S., Lemos-Giráldez, S., & Muñoz, J. (2012). Propiedades psicométricas del Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI) en universitarios. *Psicología Conductual*, 20(3), 547-561.
- Gard, D. E., Gard, M. G., Kring, A. M., & John, O. P. (2006). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *Journal of Research in Personality*, 40(6), 1086-1102.
- Gillespie NA, Aggen SH, Neale MC, Knudsen GP, Krueger RF, South SC, Czajkowski N, Nesvåg R, Ystrom E, Kendler KS, Reichborn-Kjennerud T. Associations between personality disorders and cannabis use and cannabis use disorder: a population-based twin study. *Addiction*. 2018 Aug;113(8):1488-1498. doi: 10.1111/add.14209. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29500852; PMCID: PMC6043378.
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1993). Wisconsin card sorting test. *Journal of Experimental Psychology*.
- Hengartner, M. P., Angst, J., Ajdacic-Gross, V., & Rössler, W. (2020). Cannabis use during adolescence and the occurrence of depression, suicidality and anxiety disorder across adulthood: Findings from a longitudinal cohort study over 30 years. *Journal of affective disorders*, 272, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.126>
- Kokkevi A. & Hastgers, C. (1995). European adaptation of a multidimensional assesment instrument of drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res*, 1: 208-210.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Krank, M., Stewart, S. H., O'Connor, R., Woicik, P. B., Wall, A. M., & Conrod, P. J. (2011). Structural, concurrent, and predictive validity of the Substance Use Risk Profile Scale in early adolescence. *Addictive behaviors*, 36(1-2), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.08.010>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Lichenstein, S. D., Manco, N., Cope, L. M., Egbo, L., Garrison, K. A., Hardee, J., Hillmer, A. T., Reeder, K., Stern, E. F., Worhunsky, P., & Yip, S. W. (2022). Systematic review of structural and functional neuroimaging studies of cannabis use in adolescence and emerging adulthood: evidence from 90 studies and 9441 participants. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(5), 1000-1028. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01226-9>



-
- Meier, M. H., Caspi, A., R Knodt, A., Hall, W., Ambler, A., Harrington, H., Hogan, S., M Houts, R., Poulton, R., Ramrakha, S., Hariri, A. R., & Moffitt, T. E. (2022). Long-Term Cannabis Use and Cognitive Reserves and Hippocampal Volume in Midlife. *The American journal of psychiatry*, 179(5), 362–374. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21060664>
- Onaemo, V. N., Fawehinmi, T. O., & D'Arcy, C. (2021). Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *Journal of affective disorders*, 281, 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.043>
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2296–2303. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301068>
- Rinehart, L. y Spencer, S. (2021). Which came first: Cannabis use or deficits in impulse control? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110066. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110066>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research. Brain research reviews*, 18(3), 247–291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-p](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-p)
- Scott J. C. (2023). Impact of Adolescent Cannabis Use on Neurocognitive and Brain Development. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 32(1), 21–42. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2022.06.002>
- Stinson, F. S., Ruan, W. J., Pickering, R., & Grant, B. F. (2006). Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychological medicine*, 36(10), 1447–1460. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008361>

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

AGRADECIMIENTOS:

A todas las personas voluntarias que han participado en este estudio.

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

esther.berrocoso@uca.es

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.



MINISTERIO
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA
EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE
COORDINACIÓN DE PROGRAMAS

(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/>)