



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

SECRETARIA GENERAL DE
POLITICA SOCIAL Y CONSUMO

DELEGACION DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD 2ª ANUALIDAD 3ª ANUALIDAD FINAL

Número Expediente: PNA-2008/I/030 (2009-2011).

Investigador Principal: Dr. Manuel J. Cuesta Zorita.

Otros Investigadores:

Dr. Víctor Peralta Martín, Dr. Jesús Alfredo Martínez Larrea, Dra. María Zandio Zorrilla, Amalia Zarzuela Iriarte, Virginia Basterra Gortari, Ana Mª Sánchez Torres.

Título Proyecto o subproyecto:

“Efecto del cannabis y otras drogas en la aparición y/o mantenimiento de las psicosis: estudio prospectivo de una cohorte de pares de hermanos discordantes para el diagnóstico de psicosis”.

Título Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto)

“Factores biológicos de riesgo, consumo de drogas y enfermedad mental” (IP: Dra. Lourdes Fañanás Saura, número de proyecto PNA-2008/I/090).

Organismo: Fundación Miguel Servet.

Centro: Complejo Hospitalario de Navarra.

Departamento: Unidad de Psiquiatría B.

Comunidad Autónoma: Navarra.

Duración: 3 años.

Fecha de inicio: 25/11/2008.

Fecha de finalización: 25/11/2011.

Año Convocatoria: 2008.

Área Temática: Investigación en drogodependencias.

Palabras Clave: Cannabis, consumo de drogas, psicosis.





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

El reconocimiento de los factores de riesgo implicados en el consumo de drogas y en el desarrollo concomitante de trastornos mentales exige un abordaje multidisciplinar en el que participen especialistas de distintos ámbitos. La colaboración de psicólogos, psiquiatras, e investigadores básicos se hace imprescindible para comprender el complejo fenómeno de la aproximación y el consumo de drogas por parte de los individuos jóvenes de nuestra población, así como, sobre las consecuencias que ello tiene sobre su salud mental.

El presente proyecto pretende realizar una aproximación conjunta a los factores sociales, psicológicos y genéticos que pueden contribuir a explicar y/o predecir tanto i) el consumo de drogas (en especial referencia al cannabis y la cocaína), como ii) el desarrollo de trastornos mentales, en población adolescente y joven.

Los **objetivos globales** del estudio que se lleva a cabo en la Unidad de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona) son los siguientes:

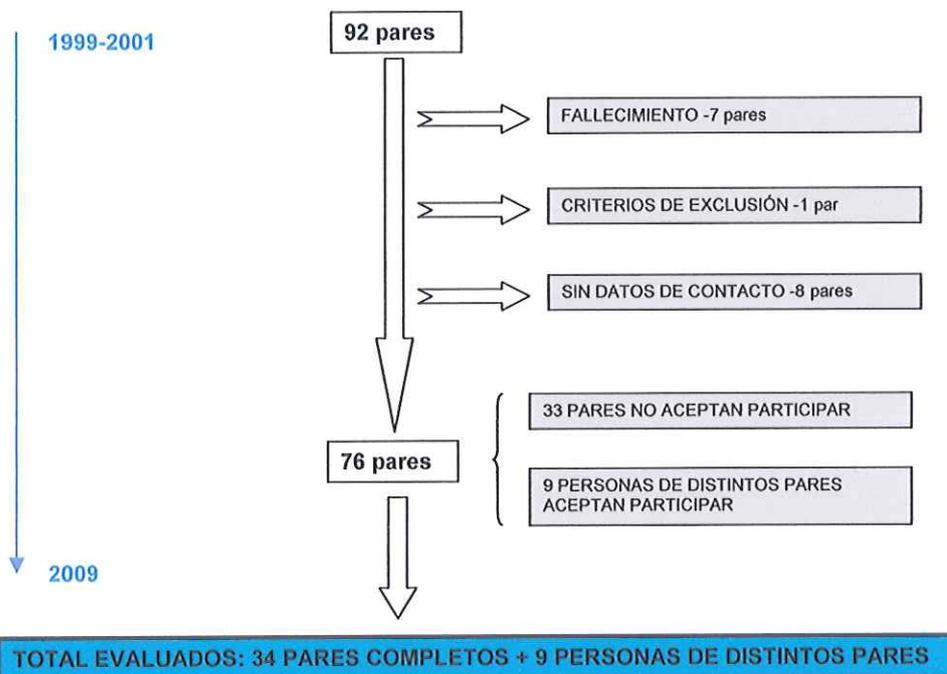
- A) Reevaluar una muestra joven adulta de pacientes diagnosticados de psicosis (edad media 27 a T0, 1999-2001) y de sus hermanos "sanos", todos ellos procedentes del Área I de Navarra (n=92 pares = 184 individuos). Durante los años 2009-2010 está previsto llevar a cabo la siguiente evaluación en todos los participantes que, cumpliendo los criterios de inclusión, acepten participar en este estudio i) status psicopatológico actual; ii) historia clínica del curso de la enfermedad (en pacientes); iii) historia psicopatológica para el periodo de seguimiento y status actual (en hermanos); iv) perfil de consumo de tóxicos actual y lifetime; v) perfil neurocognitivo; vi) presencia de alteraciones del neurodesarrollo; vii) obtención de muestra biológica; viii) validación del cuestionario CODIS en población psiquiátrica joven y adultos jóvenes sanos.
- B) Evaluar la importancia del consumo de tóxicos como factor pronóstico en el curso de la enfermedad y en la aparición de psicopatología, o nuevos diagnósticos, en los hermanos sanos.
- C) Relacionar los perfiles evolutivos de la neurocognición, tanto de pacientes como de hermanos sanos, con el consumo de tóxicos y controlando para variables confusoras relacionadas con la presencia de sintomatología negativa.
- D) Comparar los perfiles genotípicos de riesgo para genes candidatos propuestos, entre pares de hermanos discordantes para la enfermedad y expuestos/no expuestos al consumo de drogas.
- E) Estudiar la influencia de las variantes genotípicas individuales para los genes COMT, BDNF y Disbindina en el perfil neurocognitivo, en casos y hermanos, y relacionarlos con el consumo de tóxicos.

El **trabajo específico** que hemos realizado durante los tres años de duración del proyecto (noviembre 2008-noviembre 2011) ha consistido en lo siguiente:

- A) Durante los primeros meses de la primera anualidad, llevamos a cabo la elaboración de los **protocolos de evaluación de los participantes, así como los procesos** de entrenamiento en los instrumentos psicométricos incluidos en dichos protocolos.
- B) Se contrató a un licenciado en Psicología para la evaluación de los participantes en la primera fase del estudio.



- C) Durante la primera anualidad, se realizó difusión del estudio a través de la prensa local, con el objetivo de maximizar la participación. Posteriormente se procedió a contactar telefónicamente con los pacientes en primer lugar, y en segundo lugar con los familiares y los psiquiatras de referencia en aquellos casos en los que no se pudo contactar con el paciente o bien éste era reacio a participar en el estudio.
- D) Una vez realizada la evaluación de los sujetos que aceptaron participar en el estudio, durante la segunda anualidad se procedió a contactar con aquellos pares que inicialmente no aceptaron participar pero sí admitieron que contactáramos con ellos nuevamente por si cambiaban de opinión.
- E) Una vez finalizada la fase de muestreo, en febrero de 2010, el resultado final fue el siguiente: De los 76 pares que cumplían los criterios para ser evaluados a los 10 años, 34 pares de hermanos (44,74%) han aceptado su participación en esta mientras que 42 pares de hermanos (55,26%) han declinado participar.



- F) Durante la segunda anualidad, se finalizó el diseño de las bases de datos y la cumplimentación de las mismas. El diseño de las bases de datos se realizó mediante el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS 17.0). Posteriormente estas bases de datos se fusionaron con la base de datos de la primera fase del estudio (T0), obteniendo así la base de datos que permitió realizar los análisis estadísticos para este estudio.
- G) Se realizaron los análisis preliminares de los datos, que se centraron en: i) valorar la relación entre el rendimiento cognitivo y la capacidad funcional de pacientes psicóticos crónicos y de sus hermanos sanos y, ii) comparar el rendimiento en funciones ejecutivas entre pacientes psicóticos y sus hermanos sanos y valorar la evolución de dicho rendimiento tras 10 años de enfermedad. Los resultados obtenidos de ambos análisis se presentaron como comunicación tipo póster en el XIV Congreso Nacional de Psiquiatría (Barcelona, octubre de 2010).



- H) En septiembre de 2010, se realizó el transporte de las muestras biológicas que se obtuvieron en Pamplona durante la fase de evaluación de los participantes, aprovechando el viaje a Barcelona del investigador principal (Dr. Cuesta) para acudir a una reunión con la investigadora principal del proyecto coordinado (Dra. Lourdes Fañanás). El transporte de las muestras se realizó garantizando las condiciones de temperatura y aislamiento necesarias para su correcto mantenimiento.
- I) Durante la tercera anualidad (noviembre 2010-noviembre 2011) se ha continuado con la explotación de las bases de datos, de la que se han derivado publicaciones y comunicaciones tipo póster, que se detallan en el siguiente apartado. Las comunicaciones tipo póster fueron presentadas en el XV Congreso Nacional de Psiquiatría, que se celebró en Oviedo en noviembre de 2011. Una de estas comunicaciones obtuvo el "Premio Amadeo Sánchez-Blanqué" al mejor póster de investigación clínica en Psiquiatría en este congreso.
- J) Se procedió a la extracción del ADN y al genotipado del gen candidato del sistema cannabinoide CB1 y CB2 de las muestras enviadas a la Universidad de Barcelona.
- K) Se han llevado a cabo durante la tercera anualidad tres reuniones entre el personal investigador del proyecto (Ana M^a Sánchez Torres) y la Dra. Fañanás en Barcelona para tratar aspectos relacionados con la explotación de las bases de datos y el diseño de las publicaciones derivadas de este estudio, así como la conclusión del proyecto.

ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos):

ARTÍCULOS

- 1) Se ha realizado el siguiente trabajo para su publicación en una revista científica: Sánchez-Torres AM, Basterra V, Rosa A, Fañanás L, Zarzuela A, Peralta V, Cuesta MJ. Executive functioning in schizophrenia spectrum disorder patients and their unaffected siblings: a ten-year follow-up study. El trabajo ha sido enviado a la revista *Schizophrenia Research* y en el momento actual se encuentra bajo revisión.
- 2) Basterra V, Sánchez-Torres AM, Rosa A, Fañanás L, Cuesta MJ, Peralta V. Influence of genetic variability at the COMT gene on TMT-B performance in psychotic patients and their healthy siblings. *Psychiatr Genet*. 2011 Sep 20.
- 3) Cuesta MJ, Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Purdon SE, Franco M, Martínez-Arán A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Mesa F, Rejas J. Brief cognitive assessment instruments in schizophrenia and bipolar patients, and healthy control subjects: a comparison study between the Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia (B-CATS) and the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP). *Schizophr Res*. 2011 Aug;130(1-3):137-42.
- 4) Cuesta MJ, Peralta V, Campos MS, García de Jalón E. Can insight be predicted in first episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical análisis of predictors in a drug-naïve sample. *Schizophr Res* 2011 Aug; 130(1-3): 148-56.
- 5) Campos MS, García de Jalón E, Gilleen JK, David AS, Peralta V, Cuesta V. Premorbid personality and insight in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2011 Jan; 37 (1): 52-60.
- 6) Peralta V, Campos MS, García de Jalón E, Cuesta MJ. Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disorders*. 2010 Jun; 25 (8): 1068-76.
- 7) Cuesta MJ, Basterra V, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Controversies surrounding the diagnosis of schizophrenia and other psychoses. *Expert Rev Neurother*. 2009 Oct; 9(10): 1475-86.



COMUNICACIONES TIPO PÓSTER

- 1) “Estudio longitudinal de seguimiento a 10 años de la relación entre los signos neurológicos menores y el funcionamiento ejecutivo en los pacientes psicóticos y sus hermanos sanos”. Autores: Moreno L, Sánchez AM, Basterra V, Fañanás L, Peralta V, Cuesta MJ. Presentado en el XV Congreso Nacional de Psiquiatría (Oviedo, 8-11 noviembre de 2011) y **galardonado con el “Premio Amadeo Sánchez-Blanqué” al mejor póster de investigación clínica en psiquiatría**. Se adjuntan certificados y copia del póster.
- 2) “Estudio de seguimiento a 10 años de la influencia del consumo de cannabis en el rendimiento cognitivo de pacientes psicóticos y sus hermanos sanos”. Autores: Sánchez AM, Moreno L, Basterra V, Fañanás L, Peralta V, Cuesta MJ. Presentado en el XV Congreso Nacional de Psiquiatría (Oviedo, 8-11 noviembre de 2011). Se adjunta certificado y copia del póster.
- 3) “Evaluación de la cognición de las psicosis: concordancia entre una entrevista semiestructurada y una escala breve de evaluación neurocognitiva”. Autores: Sánchez AM, Moreno L, Basterra V, Fañanás L, Peralta V, Cuesta MJ. Presentado en el XV Congreso Nacional de Psiquiatría (Oviedo, 8-11 noviembre de 2011). Se adjunta certificado y copia del póster.
- 4) “Rendimiento cognitivo y capacidad funcional en pacientes psicóticos crónicos y sus hermanos sanos”. Autores: Virginia Basterra, Ana M^a Sánchez-Torres, Víctor Peralta y Manuel J. Cuesta. Este póster ha sido admitido en el Congreso Nacional de Psiquiatría (Barcelona, del 18 al 22 de octubre de 2010). Se adjunta certificado y copia del póster.
- 5) “Comparación del rendimiento en funciones ejecutivas en pacientes psicóticos y sus hermanos, y su evolución longitudinal tras 10 años”. Autores: Ana M^a Sánchez-Torres, Virginia Basterra, Manuel J. Cuesta y Víctor Peralta (Barcelona, del 18 al 22 de octubre de 2010). Se adjunta certificado y copia del póster.
- 6) Trabajo de suficiencia investigadora: “Evaluación del rendimiento cognitivo mediante el Trail Making Test en pacientes con esquizofrenia y sus hermanos sanos: estudio comparativo y efecto asociado al polimorfismo val158met del gen de la Catecol-O-Metil-Transferasa”. Perteneciente al Programa de Doctorado de Neurociencias de la Universidad de Navarra. El 29 de enero de 2010 se realizó la defensa en una presentación oral de este trabajo, con la calificación de sobresaliente. Se adjunta documento acreditativo.



MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

Durante el desarrollo del proyecto, se han llevado a cabo modificaciones en la metodología y plan de trabajo con respecto a los proyectados, que se han ido recogiendo en las memorias anuales. Se resumen a continuación:

- 1) En la primera anualidad, se contrató a un Técnico Superior en lugar de un Técnico Administrativo, una vez solicitada autorización para ello.
- 2) Se modificó el lugar de evaluación de aquellos participantes que residían en el área de Tudela, debido a la dificultad de que éstos aceptaran participar si tenían que desplazarse a Pamplona. De esta forma, fue el equipo investigador el que se desplazó al Centro de Salud Mental de Tudela para realizar las evaluaciones.
- 3) Se realizó el transporte de las muestras biológicas de Pamplona al Departamento de Biología Animal (Unidad de Antropología) de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona de forma particular por medio del investigador principal del proyecto. El motivo de este cambio fue el elevado coste de realizar el transporte a través de una empresa de mensajería especializada.
- 4) Se solicitó la inclusión de Dña. Ana M^a Sánchez Torres como colaboradora en el proyecto de investigación con fecha de 23 de septiembre de 2010.

OBJETIVOS PLANTEADOS: (Transcribir los del proyecto original)

Los objetivos específicos planteados para este subproyecto fueron los siguientes:

- 1) Reevaluar una muestra joven adulta de pacientes diagnosticados de psicosis (edad media 27 a T0, 1991-2001) y de sus hermanos "sanos", todos ellos procedentes del Área I de Navarra (n=200). Se evaluarán a T1 (10 años) para i) status psicopatológicos actual, ii) historia clínica del curso de la enfermedad (en pacientes), iii) historia psicopatológica para el periodo de seguimiento y status actual en el hermanos; iv) perfil de consumo de tóxicos actual y *lifetime*; v) perfil neurocognitivo, vi) presencia de alteraciones del neurodesarrollo, vii) obtención de muestra de saliva, y viii) validación del cuestionario CODIS en población psiquiátrica joven y adultos jóvenes sanos.
- 2) Evaluar la importancia del consumo de tóxicos como factor pronóstico en el curso de la enfermedad y en la aparición de psicopatología, o nuevos diagnósticos, en los hermanos sanos.
- 3) Relacionar los perfiles evolutivos de la neurocognición, tanto de pacientes como de hermanos sanos, con el consumo de tóxicos y controlando para variables confusoras relacionadas con la presencia de sintomatología negativa.
- 4) Comparar los perfiles genotípicos de riesgo para genes candidatos propuestos, entre pares de hermanos discordantes para la enfermedad y expuestos/no expuestos al consumo de drogas.
- 5) Estudiar la influencia de las variantes genotípicas individuales para los genes COMT, BDNF y Disbindina en el perfil neurocognitivo, en casos y hermanos, y relacionarlos con el consumo de tóxicos.

OBJETIVOS CONCRETOS 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. Se ha reevaluado a todos los sujetos que han aceptado participar en el estudio (n=77); de éstos, 68 son pares de hermanos completos (34 pares), y 9 son individuos cuyo hermano no aceptó participar.
2. Se ha analizado la influencia evolutiva del consumo de tóxicos en el rendimiento cognitivo de pacientes y hermanos, hallándose una relación entre el consumo de cannabis y un peor rendimiento en aprendizaje verbal, velocidad viso-motora, funciones ejecutivas y menor CI en los hermanos sanos pero no en los pacientes.
3. Se han realizado análisis de los datos centrados principalmente en. i) valorar la relación entre el rendimiento cognitivo y la capacidad funcional de pacientes psicóticos crónicos y de sus hermanos sanos y, ii) comparar el rendimiento en funciones ejecutivas entre pacientes psicóticos y sus hermanos sanos y valorar la evolución de dicho rendimiento tras 10 años de enfermedad, iii) valorar la relación entre los signos neurológicos menores y el rendimiento ejecutivo en los pacientes y sus hermanos sanos.
4. Se ha realizado la extracción del ADN y el genotipado de las muestras biológicas obtenidas en el gen candidato del sistema cannabinoide CB1 y CB2. A fecha de finalización de esta memoria, están pendientes los resultados de estos análisis.
5. Está pendiente de realizar el estudio de la influencia de las variantes genotípicas individuales para los genes COMT, BDNF y Disbindina en el perfil neurocognitivo, en casos y hermanos, y relacionarlos con el consumo de tóxicos.



APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

No aplicable por no tratarse de la memoria final.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

No se han derivado patentes u otros resultados explotables comercialmente que sean consecuencia de este proyecto.

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

No existen otras subvenciones o recursos que financien este proyecto.

SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS: organismo, convocatoria y cantidad.

No existen subvenciones o ayudas solicitadas para este proyecto y no concedidas.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigacion@msps.es la presente memoria.

En Pamplona a 25 de enero de 2012


FIRMA