

J.I. Mena*¹ 
D. Ilzarbe^{2, 3, 4} 
M. Moya³
P. Camprodon-Boadas^{2, 3, 4} 
G. Sugranyes^{2, 3, 4} 
E. De la Serna^{2, 3, 4} 
I. Baeza^{2, 3, 4, 5} 

1 Servicio de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, c/ Villarroell 170, 08036 Barcelona, España.

2 Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto-Juvenil, SGR2021-01319, Hospital Clínic de Barcelona, España

3 Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (CERCA-IDIBAPS), Barcelona, España.

4 Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España.

5 Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Juan Ignacio Mena García
Correo: jimena@clinic.cat

Estudio de la reserva cognitiva en adolescentes consumidores de cannabis (estudio RESCATE): descripción del protocolo y resultados preliminares

Study of cognitive reserve in adolescent cannabis users (RESCATE study): description of the protocol and preliminary results

RESUMEN

Introducción: dada la creciente prevalencia del consumo de cannabis en adolescentes y su impacto en la salud mental, surge la necesidad de detectar a aquellos individuos más susceptibles a sus efectos perjudiciales. La reserva cognitiva (RC), es la capacidad del cerebro para hacer frente al daño cerebral sin manifestar síntomas de deterioro. Este enfoque resulta especialmente interesante para identificar individuos susceptibles durante etapas de vulnerabilidad, como la adolescencia. **Objetivos:** describir el protocolo del estudio y los resultados preliminares, resultado de evaluar la RC en una muestra de adolescentes con diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis, así como su influencia en la psicopatología, funcionamiento y rendimiento cognitivo. **Material y métodos:** estudio transversal y observacional, que utiliza escalas clínicas. Se emplearon la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas relacionadas con el consumo de cannabis, la prueba de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas como la severidad

ABSTRACT

Introduction: Given the increasing prevalence of cannabis use among adolescents and its impact on mental health, there is a need to identify those individuals who are more susceptible to its harmful effects. Cognitive reserve (CR) is the brain's capacity to withstand brain damage without manifesting symptoms of impairment. This approach is particularly interesting to identify susceptible individuals during vulnerable stages, such as adolescence. **Objectives:** To describe the study protocol and preliminary results, assessing CR and overall functioning in a sample of adolescents diagnosed with cannabis use disorder, as well as its influence on psychopathology, functioning and cognitive performance. **Materials and Methods:** The cross-sectional observational study protocol. The Chi-square test was used for categorical variables related to cannabis consumption, the Mann-Whitney U test for quantitative variables such as severity of the disorder, and Spearman's rho test to explore the correlation between GAF and clinical variables

24

del trastorno, y la prueba de Rho de Spearman para explorar correlaciones. **Resultados:** se incluyeron 12 participantes, 58,33% chicas, con $16,5 \pm 1$ años. La mayoría de la muestra se ubicó en el grupo de baja RC (90 %) y con casi un 50% de bajo funcionamiento. Se observó una asociación entre bajo funcionamiento global y sintomatología psicótica positiva, maníaca, gravedad clínica global y peor adherencia a la dieta mediterránea. **Conclusiones:** en la muestra preliminar se observa una importante baja RC en adolescentes con trastorno por consumo de cannabis. Identificar individuos con baja RC y riesgo de psicopatología podría dirigir programas preventivos y terapéuticos más efectivos y precisos.

Palabras clave: Cannabis, reserva cognitiva, adolescencia, prevención

INTRODUCCIÓN

El consumo de cannabis en los adolescentes y jóvenes ha aumentado en las últimas décadas (1). En España, según el estudio ESTUDES 2023 sobre estudiantes de secundaria (14-18 años), es la sustancia ilegal más consumida: 26,9% admite haberla consumido en alguna ocasión y el 21,8% ha consumido cannabis en los últimos 12 meses. Independientemente de la edad y del tramo temporal, el consumo de cannabis se encuentra más extendido en los chicos. En este grupo, el 12,2% de 14 años ha consumido cannabis alguna vez, aumentando progresivamente con la edad, hasta los 18 años (47,2%). Entre las chicas, el 13,3% de 14 años ha consumido alguna vez, aumentando con la edad hasta los 18 años (44,2%).

Se sabe que la adolescencia es un periodo de vulnerabilidad aumentada a los efectos nocivos de la exposición al cannabis (2) y en España, el inicio del consumo de cannabis se sitúa en una media de 14,9 años (ESTUDES, 2023). El sistema endocannabinoide parece jugar un papel crucial en los procesos del neurodesarrollo que ocurren en la adolescencia, regulando la neurogénesis (3), por lo que el uso de cannabinoides exógenos (procedentes del consumo de cannabis) puede afectar a este sistema y llevar a un

mayor riesgo de desarrollar psicopatología y a edades más tempranas (4). **Results:** Twelve participants were included, 58.33% females aged 16.5 ± 1.00 years. The majority of the sample fell into the low CR group (90%), with nearly 50% exhibiting low functioning. An association was observed between low global functioning and positive psychotic symptoms, manic symptoms, global clinical severity, and poorer adherence to the Mediterranean diet. **Conclusions:** The preliminary sample shows a significant low CR in adolescents with cannabis use disorder. Identifying individuals with low CR and a risk of psychopathology could guide more effective and precise preventive and therapeutic programs.

Keywords: cannabis, cognitive reserve, adolescence, prevention

mayor riesgo de desarrollar psicopatología y a edades más tempranas (4).

Estudios epidemiológicos indican que el consumo de cannabis puede aumentar el riesgo de presentar un trastorno psicótico (5,6), un aumento del riesgo de depresión y conducta suicida posterior (7) y un Trastorno por estrés postraumático (8). Además, la psicopatología relacionada con el Trastorno de conducta pre-consumo, se asocia a un peor pronóstico en cuanto a la gravedad del consumo de cannabis futuro, mayormente en los adolescentes varones (9).

Por otra parte, se han descrito consecuencias neuroanatómicas del consumo de cannabis en la población general, como un volumen total cerebral y de sustancia gris cortical menor y cambios en el volumen prefrontal, área que parece particularmente vulnerable a los efectos de la exposición temprana al cannabis (2). Es destacable en este punto que el área prefrontal tiene un papel fundamental en muchas de las funciones cognitivas que además se están terminando de desarrollar durante la adolescencia, como la memoria de trabajo, la función ejecutiva o la atención (10). Así, existe evidencia que el consumo de cannabis puede producir alteraciones neuropsicológicas y que éstas serían más severas en adolescentes que en adultos, según una revisión sistemática (11).

Además de los efectos adversos del cannabis en el neurodesarrollo adolescente y sus correlaciones con diversas psicopatologías, es crucial considerar cómo estos impactos podrían interactuar con la reserva cognitiva, especialmente dado que la adolescencia es un periodo clave para el desarrollo cerebral. La reserva cognitiva (RC) es un constructo que se refiere a la capacidad del cerebro para afrontar la patología cerebral, actuando como factor mediador en la manifestación de los síntomas clínicos, minimizando su severidad o retrasando su aparición. La RC ha sido ampliamente utilizada en el campo del envejecimiento y las demencias. Concretamente se observó que, ante las mismas lesiones cerebrales, los pacientes con altos niveles de RC presentaban una menor severidad de síntomas clínicos respecto a aquellos con bajos niveles de RC (12). Parece que las diferencias individuales en la forma en que el cerebro hace frente a la neuropatología se relacionan con la habilidad de utilizar vías cerebrales alternativas para compensar la patología y con el uso más eficiente de las conexiones cognitivas ya existentes (13, 14). En los últimos años, algunos estudios han demostrado que la RC puede ser aplicable a algunos trastornos psiquiátricos como depresión (15), trastorno bipolar (16,17,18,19) y esquizofrenia (20). Existe evidencia de que, en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP), la RC tiene valor predictivo en variables clínicas, cognitivas y psicosociales a nivel longitudinal. Amoretti et al. encontraron que aquellos pacientes con un PEP que tienen una alta RC mostraban un mejor funcionamiento y rendimiento neurocognitivo. Sin embargo, las implicaciones de la RC dependen de si el diagnóstico es afectivo o no afectivo. Para los pacientes con un trastorno psicótico afectivo, la calidad predictiva es mayor, ya que la RC predice la cognición, especialmente la memoria verbal (16).

En la adolescencia, el concepto de RC ha sido estudiado con menor frecuencia que en la edad adulta. No obstante, se ha analizado su papel en niños y adolescentes con riesgo genético de psicosis y en niños con primer episodio psicótico. Al analizar la RC en hijos de pacientes con esquizofrenia o con trastorno bipolar, una mayor RC se ha asociado a menores tasas de psicopatología (incluidos los síntomas psicóticos prodrómicos), menores tasas de sintomatología clínica general, mejor funcionamiento psicosocial y mejor rendimiento en algunas funciones cognitivas como la

memoria de trabajo en comparación con los hijos de controles comunitarios (21). En adolescentes con un primer episodio psicótico, la RC predijo el rendimiento cognitivo en tareas de memoria de trabajo y atención a los dos años del episodio (22). Asimismo, una mayor RC se ha asociado con un mejor pronóstico a los cinco años de seguimiento, con menor severidad de síntomas negativos y depresivos, mejor funcionamiento psicosocial y mejor rendimiento en tareas de atención y memoria (23).

La evidencia científica disponible sugiere que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de aparición de un abanico de trastornos psiquiátricos, y en los casos en los que el trastorno psiquiátrico ya existe, empeora la clínica; aumenta las dificultades cognitivas y las alteraciones estructurales cerebrales (24, 25). Cuando el consumo de cannabis se da durante la adolescencia, un período crítico de vulnerabilidad, las consecuencias de este consumo son aún más dramáticas (26). La RC ha demostrado que puede influir en la manifestación clínica y cognitiva de diversas patologías psiquiátricas, por tanto, podría tener un papel importante como mediadora en las consecuencias del consumo de cannabis en adolescentes.

En un estudio comparativo enfocado en evaluar déficits neuropsicológicos en personas con trastorno por abuso de sustancias, se encontró que estos sujetos tenían un desempeño inferior al de un grupo control en diversos dominios cognitivos como la atención, la memoria declarativa, las funciones ejecutivas y la percepción emocional, además de en su bienestar psicológico. Este estudio también destacó que los déficits observados en la atención y la velocidad de procesamiento estaban fuertemente influenciados por el nivel de reserva cognitiva de los participantes (27). Otro estudio sugiere un papel preventivo de la RC en el inicio del consumo de drogas y, cuando se establece la adicción, hay una tendencia a una adicción menos grave, así como a mejores resultados en cuanto a tratamiento (28).

En este contexto, la evidencia científica disponible (29) sugiere que el consumo de cannabis adelanta el inicio del episodio psicótico en individuos que, de otro modo, presentarían indicadores pronósticos favorables (como lo indican la cognición premórbida y el funcionamiento social), lo cual sugiere que el inicio temprano puede ser resultado de los efectos tóxicos

del cannabis más que de la gravedad intrínseca de la enfermedad. Esto nos lleva a hipotetizar que una mayor RC podría preservar las conexiones cerebrales de los daños que podría causar el consumo de cannabis en adolescentes

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo general es estudiar la RC en un grupo de adolescentes diagnosticados de Trastorno por consumo de cannabis (TCC), así como su asociación con la psicopatología, el nivel de funcionamiento global, social y de rol, el rendimiento cognitivo y la neuroimagen cerebral. El objetivo específico de este artículo es describir el protocolo del estudio y los resultados preliminares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y procedimientos del estudio

Se trata de un estudio transversal observacional. Los participantes con diagnóstico de TCC fueron reclutados en el Servicio de Psiquiatría y Psicología infanto-juvenil del Hospital Clínic de Barcelona, principalmente en la Unidad de Conductas Adictivas de Adolescentes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínic (HCB/2022/0908). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes, teniendo en cuenta a los padres o tutores legales y al paciente, previo a la realización de las pruebas de evaluación.

Participantes

La población objetivo incluye adolescentes de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 17 años consumidores de cannabis. Los criterios de inclusión son: consumo de cannabis actual, cumpliendo criterios para el TCC (F12.10 –F12.20) de los criterios DSM-5 (APA, 2013) y firma del consentimiento informado de los padres/tutores legales y de los menores. Por otra parte, los criterios de exclusión son: discapacidad intelectual con alteración

del funcionamiento (criterios DSM-5); enfermedad médica grave e historia personal de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.

Variables estudiadas

Cuestionarios, escalas y entrevistas

La [tabla 1](#) refleja las variables clínicas analizadas en este estudio. La información premórbida y sociodemográfica se registra a partir de entrevistas con los pacientes y sus familiares. Adicionalmente, se utiliza para evaluar el estatus socioeconómico la escala de Hollingshead and Redlich ([30](#)) que considera tanto la ocupación como la educación de los individuos. Personal cualificado entrevista a los padres o tutores legales del participante para obtener la historia psiquiátrica de familiares de 1º y 2º grado.

Los síntomas psicóticos atenuados se valoran con la entrevista Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) y la escala Scale for Prodromal Syndromes (SOPS) scale ([31](#)). La escala SOPS está compuesta por 4 subescalas: síntomas atenuados positivos, negativos, de desorganización y generales, cuya finalidad es identificar a personas con alto riesgo de psicosis.

En la esfera afectiva, para evaluar sintomatología maníaca es utilizada la escala de Young Mania Rating Scale (YMRS) ([32](#)) y la depresiva con la escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ([33](#)). Para evaluar la gravedad del riesgo suicida es utilizada la escala de impresión clínica global para gravedad de riesgo suicida (CGI-SS)([34](#)).

Los acontecimientos estresantes son medidos con la escala Stressful Life Events Schedule (SLES) ([35](#)), que evalúa eventos estresantes de la vida durante el año anterior, centrándose en factores estresantes apropiados para la edad en niños y adolescentes en varios ámbitos (por ejemplo, familia, amigos y escuela).

El funcionamiento es evaluado mediante la escala Global Assessment Functioning Scale (GAF) ([36](#)), que valora la combinación del funcionamiento y la sintomatología clínica. También se utilizaron las subescalas, Global Functioning: Social (GF Social) y la Global Functioning: Rol (GF Role) ([37](#)).

Tabla 1. Descripción de las herramientas utilizadas para evaluar los síntomas y el funcionamiento.

Medida resultado	Instrumento	Contenido
Entrevista diagnóstica	Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia (K-SADS)	Entrevista estructurada para todos los criterios diagnósticos del DSM-5.
Datos sociodemográficos	Hollingshead and Redlich	Índice de cuatro factores de estatus social
Síntomas psicóticos atenuados	Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) y Scale for Prodromal Syndromes (SOPS) scale	Síntomas positivos: 5 ítems Síntomas negativos: 6 ítems Síntomas desorganización: 4 ítems Síntomas generales: 4 ítems
Gravedad de los síntomas de la manía	Young Mania Rating Scale (YMRS)	7 ítems puntuados: 1-4 4 ítems puntuados: 1-8
Gravedad de los síntomas de la depresión.	Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	9 ítems puntuados: 0-4 2 ítems puntuados: 0-3 6 ítems puntuados: 0-2
Gravedad suicida	Clinical Global Impression - Severity of Suicidality (CGI-SS)	Evaluar la gravedad de la ideación y comportamiento suicida en un paciente. Los ítems se puntúan en una escala del 1 al 7
Ocurrencia de eventos estresantes	Stressful Life Events Schedule (SLES)	80 ítems puntuados: 1-4
Evaluación de Funcionalidad	Global Assessment of Functioning (GAF) Global Functioning: Social (GF social) y Role (GF Role)	Gravedad de los síntomas y nivel de funcionamiento en una escala del 1 al 100. La escala GF: Rol hacen referencia al desempeño en la escuela, el trabajo o como responsable del hogar, según la edad. La escala GF: Social evalúa la cantidad y calidad de las relaciones entre pares, el nivel de conflicto entre pares, las relaciones íntimas apropiadas para la edad y la participación con miembros de la familia. Para ambas escalas, las puntuaciones van de 1 a 10, siendo 10 un indicativo de un funcionamiento superior y 1 representando una disfunción extrema.

Se utiliza la escala Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A) para evaluar la reserva cognitiva (21). Este cuestionario consta de 12 ítems y se puntúa en función de la frecuencia de ocurrencia de cada ítem. La puntuación máxima posible es de 62, y el umbral para considerar una RC elevada es de 39,5.

Además, realizamos evaluaciones sobre los estilos de vida de los adolescentes mediante

cuestionarios, incluyendo la actividad física mediante el PAQ-A (Physical Activity Questionnaire for Adolescents) (38) y la adherencia a la dieta mediterránea utilizando la KIDMED (39), herramienta que tiene en cuenta la frecuencia de consumo de ciertos alimentos, uso de comida rápida, calidad nutricional, entre otros. Por otra parte, se realizan cuestionarios para recopilar información sobre los hábitos y pasatiempos de los participantes.

Tóxicos

Se evalúa el consumo actual de sustancias tóxicas mediante un análisis de orina reciente, que incluye la cuantificación de cannabis, cocaína, anfetaminas y opioides, además de medir los niveles de creatinina en la orina. Para evaluar el consumo de cannabis se utilizó la técnica de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) para la determinación de 11-nor-d9-THC. Las muestras de orina no utilizadas después de los análisis fueron adecuadamente destruidas.

Neuroimagen

El protocolo incluye la adquisición de datos a partir de escáneres de Resonancia Magnética de cuerpo entero Siemens 3T. Se adquirirán imágenes cerebrales estructurales de alta resolución T1-weighted utilizando el Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo sequence; e imágenes cerebrales funcionales en estado de reposo de 8 minutos de duración; indicando a los participantes que permanezcan con los ojos cerrados y despiertos. La resonancia magnética no conllevará la administración de contraste.

Análisis estadístico

Para analizar los resultados preliminares, las variables categóricas se compararán mediante la prueba de Chi cuadrado. Para las variables cuantitativas, dado el tamaño de la muestra actual ($n < 30$), se empleará la prueba de U de Mann-Whitney como test no paramétrico. La definición de los grupos de alto y bajo funcionamiento, según la escala GAF, se realizará dividiendo los grupos con base en la media y una desviación estándar de los participantes de la muestra. Optamos por una media ajustada de esta variable, considerando que utilizar la media de la puntuación GAF de la propia muestra permite una categorización más representativa y específica de los participantes en el contexto de este estudio en particular. Para evaluar la correlación entre la GAF y las variables clínicas estudiadas, se utilizará la prueba de Rho de Spearman. El nivel de significancia para los tests estadísticos se establecerá en un 5%. Todos

los análisis se llevarán a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 24.0 de IBM ®.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra global

Hasta el momento se han reclutado 12 participantes en el estudio, siendo la mayoría mujeres ($N=7$, 58,33%). La edad promedio de los sujetos es de $16,50 \pm 1$ años. Siete participantes presentaban otros diagnósticos psiquiátricos comórbidos al Trastorno por uso de cannabis: Trastorno de conducta ($n=2$), Trastorno por déficit de atención ($n=2$), Trastorno de ansiedad generalizada ($n=1$), Trastorno Psicótico no especificado ($n=1$) y Abuso de otras sustancias ($n=1$).

Se obtuvo una media de $29,70 \pm 7,79$ en la escala CoRe-A ($N=10$). Es importante señalar que solamente un individuo de la muestra (10%) logró superar el umbral de 39,50 como punto de referencia para determinar una RC elevada.

Comparación entre pacientes con alto y bajo funcionamiento

La muestra ajustada a todas las variables finalmente consistió en un total de 11 participantes, divididos en dos grupos según el nivel de funcionamiento clínico en base a la media de la puntuación GAF de la muestra ($68,45 \pm 11,31$). Así, el grupo de Bajo Funcionamiento presentó una media de $58,60 \pm 3,71$ ($n=5$) y el de Alto Funcionamiento de $76,67 \pm 8,16$ ($n=6$). No se observaron diferencias significativas en la edad ni la distribución de sexos entre los dos grupos. El grupo de Alto Funcionamiento mostró un nivel socioeconómico significativamente más elevado que el de Bajo Funcionamiento.

Optamos por una media ajustada de esta variable, considerando que utilizar la media de la puntuación GAF de la propia muestra permite una categorización más representativa y específica de los participantes en el contexto de este estudio en particular.

A nivel clínico, el grupo de Bajo Funcionamiento presentaba puntuaciones más elevadas en la subescala positiva de la SOPS y en la escala de manía (YMRS) en comparación con el grupo de Alto Funcionamiento.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la puntuación de la escala de HDRS y la CGI-SS en los dos grupos evaluados.

En la exploración de la relación entre la calidad de la dieta, evaluada mediante la escala KIDMED, y el nivel de funcionamiento clínico, el grupo de Bajo Funcionamiento presentó una puntuación promedio más baja en comparación con el grupo de Alto Funcionamiento.

No se encontraron diferencias significativas en las analíticas de orina que cuantificaron el consumo actual de cannabis.

La [tabla 2](#) muestra los resultados del análisis estadístico.

Correlación entre funcionamiento y clínica

La [tabla 3](#) muestra los resultados de los tests de correlación entre la escala GAF y las diferentes variables sociodemográficas y clínicas estudiadas en toda la muestra. Se encontró una correlación positiva y fuerte entre la puntuación de la escala GAF y el estatus socioeconómico ($Rho = 0,848$; $p = 0,001$). Por otra parte, la correlación entre la puntuación de la escala GAF y la SOPS (síntomatología positiva) es significativa ($Rho = -0,693$; $p = 0,026$). No se observaron correlaciones significativas entre los otros elementos de la escala SOPS.

Tabla 2. Comparación de las variables entre el grupo de alto y bajo funcionamiento de la muestra

	Bajo funcionamiento (n=5); (media ± de)	Alto funcionamiento (n=6); (media ± de)	Z/ χ^2	p
Edad	16,4 ± 1,34	16,5 ± 0,84	Z=-0,232	0,816
Sexo (% mujeres)	2 (33)	4 (66,7)	χ^2 (0,78)	0,376
SES	1,8 ± 1,10	3,67 ± 0,82	Z=-2,521	0,012*
SOPS Positivos	5,25 ± 1,89	2,17 ± 1,72	Z=-2,207	0,027*
SOPS Negativos	5,25 ± 1,70	5,33 ± 3,20	Z=-0,108	0,914
SOPS Desorganización	3,75 ± 2,87	1,67 ± 1,50	Z=-0,996	0,319
SOPS General	2,75 ± 1,89	1,00 ± 1,09	Z= -1,677	0,094
CORE Total	25,80 ± 5,89	31,25 ± 6,49	Z=-1,107	0,268
CORE Infantil	10,80 ± 1,92	10,50 ± 2,08	Z=-0,125	0,900
CORE Adolescentes	8,20 ± 1,48	9,25 ± 3,50	Z=-0,498	0,618
HDRS	4,20 ± 3,49	2,67 ± 2,07	Z=-0,649	0,516
YMRS	6,20 ± 3,90	0,83 ± 0,98	Z=-2,604	0,009*
CGI-SS	3 ± 0,71	2 ± 1,10	Z=-1,706	0,088
KidMed	5 ± 2,45	7,50 ± 0,58	Z=-2,066	0,039*
Número de acontecimientos estresantes (SLES)	48,5 ± 43,57	41 ± 15,45	Z=-0,289	0,733
Afectación de los acontecimientos estresantes (SLES)	18,5 ± 12,87	14,75 ± 5,62	Z=0,000	1,000
Consumo actual de cannabis	702,6 ± 567,442	800,33 ± 385,257	Z=-0,091	0,927

CGI-SS: Clinical Global Impression Severity of Suicidality; CORE: Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents; KIDMED: Mediterranean Diet Quality Index; SES: Socioeconomic Status Scales; SLES: Stressful Life Events Schedule; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; YMRS: Young Mania Rating

*Correlación significativa a un nivel de 0,05 (bilateral)

30 Se identificó una correlación negativa significativa entre la GAF y la escala YMRS ($Rho = -0,643$; $p = 0,033$) y una correlación negativa significativa entre la GAF y la CGI-SS ($Rho = -0,665$; $p = 0,026$). Por último, se encontró una correlación positiva significativa ($Rho = 0,757$; $p = 0,018$) entre la GAF y la adherencia a la dieta mediterránea (KIDMED), indicando que a medida que mejora la calidad de la dieta, la puntuación en la GAF tiende a ser más alta. No se observaron otras correlaciones en otras variables clínicas relevantes.

Tabla 3. Correlación entre el funcionamiento (GAF) y las variables clínicas en la muestra.

	Rho de Spearman	p
Edad	0,103	0,762
SOPS Positivos	-0,693	0,026*
SOPS Negativos	-0,166	0,646
SOPS Desorganización	-0,202	0,576
SOPS General	-0,492	0,149
HDRS	-0,219	0,517
YMRS	-0,643	0,033*
SES	0,848	0,001*
CGI-SS	-0,665	0,026*
CORE Total	-0,539	0,135
CORE Infantil	-0,235	0,542
CORE Adolescentes	-0,298	0,437
KidMed	0,757	0,018
Número de acontecimientos estresantes (SLES)	-0,162	0,676
Afectación de los acontecimientos estresantes (SLES)	-0,256	0,505
Cannabis en orina	0,212	0,532

CGI: Clinical Global Impression Severity of Suicidality; CORE: Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents; KIDMED: Mediterranean Diet Quality Index; SES: Socioeconomic Status Scales; SLES: Stressful Life Events Schedule; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; YMRS: Young Mania Rating

* Correlación significativa a un nivel de 0,05 (bilateral)

DISCUSIÓN

En el presente artículo se describe el protocolo del estudio de la RC en adolescentes con trastorno por uso de cannabis (RESCATE). Los resultados preliminares muestran que el 90% de la muestra reclutada hasta el

momento, de predominio femenino, presenta una RC baja. Además, se observaron correlaciones significativas entre el funcionamiento global y distintas variables clínicas y de adherencia a la dieta mediterránea.

El cannabis representa un factor de riesgo bien reconocido en diversos trastornos psiquiátricos (5,6,7,8). Aunque en España se ha observado una disminución progresiva en el consumo de esta sustancia en los últimos años según el estudio bianual ESTUDES (40), un porcentaje significativo de adolescentes ha experimentado con ella en algún momento de sus vidas, y algunos mantienen un consumo más regular. Por otro lado, el concepto de la RC, ampliamente investigado en el campo de la neurología y las demencias, está emergiendo en el ámbito de la psiquiatría. Estudios previos que han evaluado la RC han utilizado combinaciones de varios indicadores para intentar representarla, como el coeficiente intelectual, el grado de educación-ocupación, actividades ocio-sociales y el ajuste premórbido, utilizando diferentes métodos estadísticos (16,22,41,42). A diferencia de los estudios previos, en nuestro estudio se ha utilizado la escala CoRe-A para evaluar la RC. La escala combina diversas representaciones de la RC en una sola medida con una estructura de cuatro factores (es decir, educación/ocupación, sociabilidad, rendimiento/desarrollo escolar y actividades de ocio). Se destaca que, a diferencia de cuestionarios anteriores, la CoRe-A se centra específicamente en evaluar la RC durante la infancia y la adolescencia, considerando aspectos adaptados a la edad, como habilidades de desarrollo y estatus socioeconómico de los padres (21). En nuestra muestra preliminar, la RC se muestra baja en gran parte de la muestra, lo que sería mayor proporción que en la población de hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, con edades similares (22). Otro estudio ha evaluado cómo la RC modula la respuesta al tratamiento y gravedad de la adicción, mostrando una relación positiva entre la RC y el tiempo de abstinencia, y negativa con la gravedad de la adicción (43). Esto nos lleva a considerar la importancia de identificar a aquellos individuos con una baja RC y que presentan riesgo de consumir o con un consumo activo de cannabis, dado que esto nos proporcionaría la oportunidad de implementar medidas preventivas más personalizadas en situaciones de mayor riesgo.

Por otro lado, este estudio ha utilizado la escala de evaluación global del funcionamiento para encontrar asociaciones entre diferentes variables clínicas. Esta herramienta está ampliamente implementada en la práctica clínica e investigación. Puede ayudar a identificar a personas que necesitan tratamiento psiquiátrico, tiene valor predictivo y mide cambios a lo largo del tiempo (44). Nuestros resultados preliminares más importantes resaltan la asociación y correlación en los síntomas positivos de la SOPS y en la puntuación de la escala YMRS, que son más elevados en el grupo de bajo funcionamiento global. Estos hallazgos sugieren que considerar la evaluación del funcionamiento global junto a la detección de una baja RC puede identificar a aquellos individuos con riesgo de desarrollar psicopatología y podría brindar la oportunidad de diseñar programas destinados a fortalecer los componentes de la RC, convirtiéndolos en factores protectores o atenuantes.

Por otra parte, se ha evidenciado que la formación de la RC se beneficia de una variedad de factores modificables, los cuales comprenden, entre otras, la práctica de ejercicio físico, la adopción de una dieta saludable, la participación regular en actividades de ocio, niveles superiores de educación, bilingüismo y una mayor complejidad en la ocupación laboral (45). Se debería valorar la potenciación de este tipo de actividades para aumentar la reserva cognitiva en los adolescentes con un trastorno por consumo de cannabis (TCC). También es notable en nuestro estudio la relación entre la calidad de la dieta, evaluada a través de la escala KIDMED, y el funcionamiento clínico, destacando la importancia de considerar los hábitos alimenticios en el contexto de la salud mental. Otro estudio que ha evaluado el papel moderador del consumo recreativo de sustancias en la relación entre la dieta mediterránea y el rendimiento académico, sugiere que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se relaciona con un mejor rendimiento académico en adolescentes, pero el consumo recreativo de sustancias podría moderar esta asociación (46). Las intervenciones dirigidas a mejorar la calidad de la dieta podrían ser relevantes para elevar el nivel de funcionamiento clínico en individuos con un nivel más bajo en esta medida.

El estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es pequeño, lo que limita la generalización de los resultados y la robustez de los

análisis estadísticos. Además, la naturaleza preliminar del estudio y su diseño transversal impiden observar cambios a lo largo del tiempo en los participantes y establecer causalidad, restringiendo la comprensión de la influencia de la reserva cognitiva. Por último, es posible que existan variables de confusión no controladas, como factores socioeconómicos, apoyo familiar y otros trastornos mentales comórbidos, que afecten tanto a la reserva cognitiva como a la psicopatología. Además, el estudio carece de un grupo control, lo que dificulta la comparación de los resultados con una población adolescente no afectada por el consumo de cannabis.

Por otro lado, una de las principales fortalezas de este estudio es la utilización de la escala clínica CoRe-A, la cual, por su diseño y validación, permite captar de manera más efectiva las variaciones individuales en la reserva cognitiva, facilitando así el análisis de factores asociados y mejorando la calidad de las conclusiones del estudio. Estudios que implementen esta herramienta facilitará la homogeneización de las medidas de reserva cognitiva, proporcionando datos más consistentes y replicables. Al contar con una escala validada y específica para la población adolescente, se asegura una mayor precisión en la evaluación de este constructo. Esta consistencia metodológica es crucial para avanzar en la comprensión de la influencia de la reserva cognitiva frente a diferentes patologías.

En última instancia, estos hallazgos resaltan la necesidad de una investigación continua y el refinamiento de las herramientas de evaluación para comprender mejor la compleja relación entre la reserva cognitiva, el consumo de sustancias y la salud mental en los adolescentes. A través de este enfoque, se podrán desarrollar estrategias más efectivas de prevención y tratamiento en beneficio de esta población.

Finalmente, recordando que se trata de un estudio preliminar, el objetivo próximo principal es ampliar el tamaño de la muestra para poder establecer grupos de baja y alta RC, que nos permitan evaluar con mayor precisión esta característica. Adicionalmente, se añadirán los resultados de la prueba de imagen (RMN) y su posible correlación con los niveles de RC. La influencia de la RC en la expresión clínica y cognitiva de distintas patologías psiquiátricas sugiere que podría desempeñar un papel crucial como mediadora en las repercusiones del consumo de cannabis en adolescentes.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha recibido una beca del Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio de Sanidad), de código 2022I053.

CONFLICTO DE INTERESES

Inmaculada Baeza ha recibido honorarios o colaboración para acudir a congresos de Angelini y Lundbeck. Inmaculada Baeza ha obtenido becas del Instituto de Salud Carlos III y la Fundación Alicia Koplowitz, así como del Plan Nacional sobre Drogas. Juan Ignacio Mena ha recibido apoyo para cursos de formación y educación médica de Rovi, Janssen-Cilag y Casen Recordati. Daniel Ilzarbe ha recibido apoyo para cursos de formación y educación médica de Angelini, Casen Recordati, Rubio y Takeda. La Dra. Sugranyes ha recibido financiamiento para investigación de la Fundación para la Investigación del Cerebro y el Comportamiento, el Instituto de Salud Carlos III, el Gobierno de Cataluña y la Fundación Alicia Koplowitz. Ha recibido honorarios, apoyo para viajes o tarifas de conferencista de Otsuka-Lundbeck, Janssen, Adamed Pharma y Angelini. De la Serna ha recibido financiamiento para investigación del Instituto de Salud Carlos III. El Dr. Ilzarbe ha recibido fondos del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España, el Instituto de Salud Carlos III, "Rio Hortega", con el apoyo del Fondo Social Europeo, y de la Fundación Alicia Koplowitz. Ha recibido apoyo para viajes de Otsuka-Lundbeck. El resto de los autores no declaran conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

Inmaculada Baeza agradece al legado Pons-Bartrán su apoyo a través de la ayuda FCRB_IPB2-2023.

CONTRIBUCIONES

Inmaculada Baeza diseñó el estudio y organizó el manuscrito, además de leer y aceptar la versión final del mismo. Juan Ignacio Mena ha contribuido

en la redacción del manuscrito y en el análisis de datos. Daniel Ilzarbe, María Moya, Patricia Camprodon, Gisela Sugranyes y Elena De La Serra han participado en la coordinación y ejecución de todas las actividades necesarias para la realización del estudio, incluyendo la recogida de datos, el reclutamiento de participantes, la obtención de los consentimiento informados y la coordinación para la realización de las diferentes pruebas. Todos los autores contribuyeron en la concepción, el diseño, la revisión crítica del estudio y aprobaron la versión final para su publicación.

REFERENCIAS

1. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014;370(23): 2219-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>
2. Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther.* 2015;148: 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.009>
3. Palazuelos J, Ortega Z, Díaz-Alonso J, Guzmán M, Galve-Roperh I. CB2 cannabinoid receptors promote neural progenitor cell proliferation via mTORC1 signaling. *J Biol Chem.* 2012;287(2): 1198-209. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.291294>
4. Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2010;92(3): 370-85. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
5. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7): 549-56. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.001>
6. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(5): 1262-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
7. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety,

- and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(4): 426-34.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>
8. Lee JY, Brook JS, Finch SJ, Brook DW. Trajectories of cannabis use beginning in adolescence associated with symptoms of posttraumatic stress disorder in the mid-thirties. *Subst Abus*. 2018;39(1): 39-45.
<https://doi.org/10.1080/08897077.2017.1363121>
 9. Hawes SW, Trucco EM, Duperrouzel JC, Coxe S, Gonzalez R. Developmental pathways of adolescent cannabis use: risk factors, outcomes and sex-specific differences. *Subst Use Misuse*. 2019;54(2): 271-81.
<https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1517177>
 10. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(21): 8174-9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
 11. Gorey C, Kuhns L, Smaragdi E, Kroon E, Cousijn J. Age-related differences in the impact of cannabis use on the brain and cognition: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1): 37-58.
<https://doi.org/10.1007/s00406-019-00981-7>
 12. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3): 448-60.
 13. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med*. 2006;36(8): 1053-64.
<https://doi.org/10.1017/S0033291706007501>
 14. Cheng ST. Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(9): 85.
<https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
 15. Huang CM, Fan YT, Lee SH, Liu HL, Chen YL, Lin C, et al. Cognitive reserve-mediated neural modulation of emotional control and regulation in people with late-life depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2019;14(8): 849-60.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsz054>
 16. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5): 441-55.
<https://doi.org/10.1111/acps.12949>
 17. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnín CDM, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8): 670-80.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
 18. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnín CM, et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord*. 2017;208: 621-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>
 19. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2): 214-22.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>
 20. Herrero P, Contador I, Stern Y, Fernández-Calvo B, Sánchez A, Ramos F. Influence of cognitive reserve in schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108: 149-59.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.019>
 21. Camprodón-Boadas P, de la Serna E, Baeza I, Ilzarbe D, Puig O, Andrés-Perpiñá S, et al. Psychometric properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.02.003>
 22. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;143(1): 125-31.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.026>
 23. Camprodón-Boadas P, de la Serna E, Baeza I, Puig O, Ilzarbe D, Sugranyes G, et al. Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(12): 1959-67.
<https://doi.org/10.1007/s00787-020-01668-4>
 24. Urits I, Gress K, Charipova K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Cannabis use and

- its association with psychological disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2020;50(2): 56-67.
25. Haobam M, Mohanty R, Senjam G, Heramani N. Cannabis and its associated psychopathology. *J Med Soc.* 2017;31(3): 143-6. https://doi.org/10.4103/jms.jms_110_16
26. Scheyer AF, Laviolette SR, Pelissier AL, Manzoni OJJ. Cannabis in adolescence: Lasting cognitive alterations and underlying mechanisms. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023;8(1): 12-23. <https://doi.org/10.1089/can.2022.0183>
27. Vicario S, Pérez-Rivas A, de Guevara-Miranda DL, Santín LJ, Sampedro-Piquero P. Cognitive reserve mediates the severity of certain neuropsychological deficits related to cocaine use disorder. *Addict Behav.* 2020;107: 106399. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106399>
28. Cutuli D, Ladrón de Guevara-Miranda D, Castilla-Ortega E, Santín LJ, Sampedro-Piquero P. Highlighting the role of cognitive and brain reserve in the substance use disorder field. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(11): 1056-70. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190617100707>
29. Leeson VC, Harrison I, Ron MA, Barnes TR, Joyce EM. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(4): 873-80. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq153>
30. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: Community study. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1958. <https://doi.org/10.1037/10645-000>
31. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) [Database record]. *APA PsycTests.* 1999.
32. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133: 429-35. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6: 278-96. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
34. Lindenmayer JP, Czobor P, Alphs L, Nathan AM, Anand R, Islam Z, et al.; InterSePT Study Group. The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. *Schizophr Res.* 2003;63(1-2): 161-70. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00335-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00335-3)
35. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36: 980-8. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>
36. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33: 766-71.
37. Cornblatt BA, Auther AM, Niendam T, Smith CW, Zinberg J, Bearden CE, et al. Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33: 688-702. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm029>
38. Kowalski KC, Crocker PR, Faulkner RA. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatr Exerc Sci.* 1997;9(2): 174-86. <https://doi.org/10.1123/pes.9.2.174>
39. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004;7(7): 931-5. <https://doi.org/10.1079/phn2004556>
40. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe de la Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES); 2023.
41. Buonocore M, Bechi M, Uberti P, Spangaro M, Cocchi F, Guglielmino C, et al. Cognitive reserve profiles in chronic schizophrenia: effects on theory of mind performance and improvement after training. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018;24(6):563-71. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000012>
42. Setién-Suero E, Ayesa-Arriola R, Peña J, Ojeda N, Crespo-Facorro B. Premorbid adjustment as predictor of long-term functionality: findings from a 10-year follow-up study in the PAFIP-

- cohort. *Psychiatry Res.* 2024;331: 115674. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115674>.
43. Pedrero-Pérez EJ, Rojo-Mota G, Ruiz-Sánchez de León JM, Fernández-Méndez LM, Morales-Alonso S, Prieto-Hidalgo A. Reserva cognitiva en adictos a sustancias en tratamiento: relación con el rendimiento cognitivo y las actividades cotidianas. *Rev Neurol.* 2014;59(11): 481-9.
44. Schorre BE, Vandvik IH. Global assessment of psychosocial functioning in child and adolescent psychiatry. A review of three unidimensional scales (CGAS, GAF, GAPD). *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004;13(5): 273-86. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0390-2>.
45. Gallo F, Abutalebi J. The unique role of bilingualism among cognitive reserve-enhancing factors. *Biling Lang Cogn.* 2023: 1-8. <https://doi.org/10.1017/S1366728923000317>
46. López-Gil JF, Smith L, Gaya AR, Victoria-Montesinos D, Gutiérrez-Espinoza H, Herrera-Gutiérrez E, et al. The moderating role of recreational substance use in the association of Mediterranean diet with academic performance among adolescents. *Sci Rep.* 2023;13(1): 10816. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37529-8>