



TESIS DOCTORAL

Consumo de cannabis y otros factores ambientales en el primer episodio de psicosis

María Luisa Barrigón Estévez

Universidad de Granada

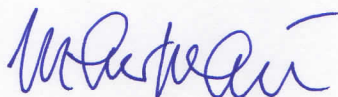
Mayo 2013

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Luisa Barrigón Estévez
D.L.: GR 1064-2014
ISBN: 978-84-9028-970-9

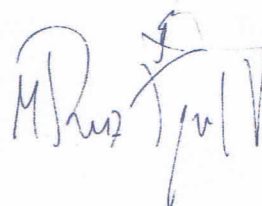
Como Directores de la Tesis constatamos que este trabajo reúne todos los requisitos de contenido, teóricos y metodológicos para ser admitido a trámite, a su lectura y defensa pública, con el fin de obtener el referido Título de Doctora, y por lo tanto **AUTORIZAMOS** la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero,

Granada, 14 de mayo de 2013.

Los directores de la tesis



Fdo.: Manuel Gurpegui



Fdo.: Miguel Ruiz Veguilla

Al firmar esta tesis doctoral, la doctoranda, María Luisa Barrigón Estévez, y los directores de la tesis, Manuel Gurpegui Fernández de Legaria y Miguel Ruiz Veguilla, garantizamos que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 14 de mayo de 2013.

Los directores de la tesis

La doctoranda

Fdo.: Manuel Gurpegui

Fdo.: María Luisa Barrigón

Fdo.: Miguel Ruiz Veguilla

Consumo de cannabis y otros factores ambientales en el primer episodio de psicosis

Memoria para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Granada

presentada por

María Luisa Barrigón Estévez

Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Psiquiatría

Alumna de Doctorado del Programa de "Psiquiatría y Cuidados Comunitarios"

Departamento de Psiquiatría

Universidad de Granada

Directores:

Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria

Catedrático de Psiquiatría

Grupo CTS-549, Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"

Centro de Investigación en Biomedicina (CIBM), Universidad de Granada

Dr. Miguel Ruiz Veguilla

Médico Especialista en Psiquiatría,

Grupo "Neurodesarrollo y Psicosis", Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Mayo 2013

Seis eran los hombres de Indostán,
tan dispuestos a aprender,
que al elefante fueron a ver
(Aunque todos eran ciegos),
Pensando que mediante la observación
su mente podrían satisfacer.

El primero se acercó al elefante,
Y cayéndose
sobre su ancho y robusto costado,
en seguida comenzó a gritar:
"¡Santo Dios! ¡El elefante
es muy parecido a una pared!"

El segundo, palpando el colmillo,
exclamó: -"¡Caramba! ¿Qué es esto
tan redondo, liso y afilado?
Para mí está muy claro,
¡esta maravilla de elefante
es muy parecido a una lanza!"

El tercero se acercó al animal,
y tomando entre sus manos
la retorcida trompa,
valientemente exclamó:
"Ya veo," dijo él, "¡el elefante
es muy parecido a una serpiente!"

El cuarto extendió ansiosamente la mano
y lo palpó alrededor de la rodilla:
"Evidentemente, a lo que más se parece esta bestia
está muy claro," dijo él,

"Es lo suficientemente claro que el elefante
¡es muy parecido a un árbol!"

El quinto, quien por casualidad tocó la oreja,
Dijo: "Incluso el hombre más ciego
es capaz de decir a lo que más se parece esto;
Niegue la realidad el que pueda,
Esta maravilla de elefante
¡es muy parecido a un abanico!"

El sexto tan pronto comenzó
a tantear al animal,
agarró la oscilante cola
que frente a él se encontraba,
"Ya veo," dijo él, "¡el elefante
es muy parecido a una cuerda!"
Y así estos hombres de Indostán
discutieron largo y tendido,
cada uno aferrados a su propia opinión
por demás firme e inflexible,
aunque cada uno en parte tenía razón,
¡y al mismo tiempo todos estaban equivocados!

Los Ciegos y el Elefante

John Godfrey Saxe

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria y el Dr. Miguel Ruiz Veguilla, que me han acompañado desde el inicio de mi andadura en la formación de postgrado allá por la época de mi periodo formativo de la residencia de la especialidad de psiquiatría. A ellos dos les debo mi interés por la investigación.

A mis compañeros de residencia, que se implicaron con ilusión en el proyecto de investigación con primeros episodios psicóticos.

A Loli, Pepa, Maite, Lauren y José Luis, que llegaron con posterioridad cuando el proyecto fue creciendo.

Al Dr. Francisco Javier Díaz Ceballos que, con su análisis estadístico y sus minuciosas revisiones, ha sido un elemento fundamental en el proceso de preparación de los artículos.

Al resto de los coautores, por permitir el uso de los artículos en esta tesis.

A todo el personal de los distintos dispositivos asistenciales donde se realizaron las evaluaciones de pacientes, por facilitarnos la labor en todo momento.

A todos los pacientes, que amablemente colaboraron en el proyecto.

A Julio, por estar ahí estos últimos cuatro años.

A mis padres y hermanos, sobre todo a mi hermano Ángel.

ÍNDICE

RESUMEN	Página 11
INTRODUCCION	
Validez del constructo "esquizofrenia"	Página 13
Búsqueda de dimensiones sintomáticas y endofenotipos	Página 15
Muestras de primeros episodios psicóticos y estudio de fenómenos psicóticos en la población general	Página 16
Modelo etiológico de interacción genético-ambiental de la esquizofrenia	Página 18
Factores predictores de la evolución de la esquizofrenia	Página 23
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	Página 25
MATERIAL Y MÉTODO	
Muestras	Página 29
Diseño y evaluaciones realizadas	Página 31
Análisis estadístico	Página 35
RESULTADOS	Página 39
DISCUSION CONJUNTA DE LOS RESULTADOS	Página 43
CONCLUSIONES	Página 51
REFERENCIAS	Página 53
ARTÍCULOS	
Artículo 1 (Barrigón <i>et al.</i> , 2010)	Página 69
Artículo 2 (Ruiz-Veguilla <i>et al.</i> , 2012)	Página 79
Artículo 3 (Ruiz-Veguilla <i>et al.</i> , 2013)	Página 87
Artículo 4 (Barrigón <i>et al.</i> , enviado para publicación)	Página 97
ANEXOS	
ANEXO 1: Instrumentos de evaluación empleados	Página 123
ANEXO 2: Hoja de información y consentimiento informado	Página 175

RESUMEN

Objetivos. Se han identificado distintos factores ambientales de riesgo y predictores del curso de esquizofrenia. Entre los factores ambientales de riesgo, el consumo de cannabis y el haber sido víctima de trauma infantil son los dos que despiertan más interés. Entre los predictores del curso, la duración de la psicosis sin tratar ha demostrado una relación modesta con el curso de la enfermedad. En la presente tesis doctoral, se replican hallazgos relativos a la confirmación de los dos factores de riesgo mencionados, y se estudian algunos factores que pueden influir en la duración de la psicosis sin tratar.

Método. Se realizan tres subanálisis de una muestra de pacientes en los primeros cinco años de su enfermedad psicótica, mayoritariamente en el primer episodio psicótico; y un análisis de una muestra poblacional de consumidores de cannabis obtenida mediante la técnica de muestreo de bola de nieve.

Resultados. La edad de inicio de psicosis es menor en consumidores de cannabis que en no consumidores y existe un efecto dosis-dependiente. En población no clínica, los consumidores diarios de cannabis presentan cuatro veces más alucinaciones auditivas que los consumidores no diarios y cinco veces más fenómenos psicóticos de los considerados por Kurt Schneider como de primer rango. El consumo de cannabis y el haber sido víctima de trauma en la infancia contribuyen, de manera independiente, al desarrollo de psicosis; también el rasgo neuroticismo de la personalidad ejerce una contribución independiente. Los trastornos psicóticos afectivos tienen una menor duración de la psicosis sin tratar. El apoyo social (amplio) disminuye la duración de la psicosis sin tratar en pacientes con un bajo neuroticismo.

Conclusiones. Se comprueba que el consumo de cannabis y el haber sido víctima de trauma en la infancia ejercen como factores de riesgo para psicosis. Encontramos que el apoyo social amplio modifica la duración de la psicosis sin tratar.

INTRODUCCIÓN

1. VALIDEZ DEL CONSTRUCTO "ESQUIZOFRENIA"

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que causa un gran sufrimiento a las personas afectadas y a sus familiares, además de un enorme coste económico y humano (Murray y Lopez, 1997). Ha llegado a ser descrita como "la peor enfermedad que afecta a la humanidad" (Tandon *et al.*, 2008). Su estudio es de gran interés para la psiquiatría actual, como lo demuestra la cantidad de artículos que encontramos mediante una búsqueda simple, en PubMed, de la palabra "schizophrenia": el número es de 5767 artículos publicados en el año 2012, que aumentan a 7384 si añadimos el término "psychosis" a la búsqueda. A pesar de toda esta producción científica, aun hay importantes lagunas que rellenar en el conocimiento de la esquizofrenia, sin que la cantidad creciente de información refleje un mayor conocimiento de la enfermedad, como se puede apreciar en la página web del *Schizophrenia Research Forum* (<http://www.schizophreniaforum.org/> - acceso 14 de mayo de 2013)

El número inaugural de la revista periódica *Schizophrenia Research* (1988) se inicia con un artículo que revisa los datos conocidos sobre la esquizofrenia, reproducibles y que ayudaban a la comprensión de la enfermedad (Tandon *et al.*, 2008). En 2008 la misma revista inicia una serie de artículos bajo el título general de *Schizophrenia, "just the facts"* con el mismo objetivo que el artículo inicial, tras veinte años de conocimiento acumulado (Tandon *et al.*, 2008; Keshavan *et al.*, 2008; Tandon *et al.*, 2009; Tandon *et al.*, 2010; Keshavan *et al.*, 2011; MacDonald y Schulz, 2009). Así, en sucesivos artículos presentan 77 hallazgos, agrupados por categorías (etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento) que confluyen en 8 con alta reproducibilidad, consistencia y un papel central en la enfermedad.

Un proyecto paralelo a esta serie de artículos, el mencionado *Schizophrenia Research Forum* pretende acercarse de forma similar a un mejor conocimiento de la esquizofrenia. En un artículo publicado en la revista *Schizophrenia Bulletin* (MacDonald y Schulz, 2009), se agrupan los 22 datos que se conocen con certeza acerca de la esquizofrenia, en distintas categorías: datos básicos, datos etiológicos, datos patológicos y datos conductuales. Estos mismos hechos, con una visión más dinámica, se pueden consultar en la página web del *Schizophrenia*

Research Forum. Llama la atención cómo el primer dato señalado en el grupo de datos básicos es que "la esquizofrenia tiene una presentación heterogénea..."

Estas iniciativas representan una propuesta de "deconstrucción de la esquizofrenia" y han generado una cantidad considerable de correspondencia (Morris y Insel, 2011; MacDonald y Schulz, 2011; Carpenter, 2011; Kapur, 2011; van Os, 2011; Keshavan *et al.*, 2013), lo que demuestra el interés que despierta el asunto en la comunidad de estudiosos de la esquizofrenia.

Representado un paso más en esta controversia, algunos autores abogan directamente por la necesidad de abandonar el constructo esquizofrenia (Bentall *et al.*, 1988; Craddock y Owen, 2005; Greene, 2007). Otros, atendiendo a lo estigmatizante del término, proponen mantener el constructo pero cambiar el nombre (Levin, 2006; Sato, 2006; Chopra y Doody, 2007; Greene, 2007; Kingdon *et al.*, 2008). En respuesta a estas propuestas Tandon *et al.* (2009) reconocen que llevamos más de un siglo hablando de esquizofrenia sin que esté clara su etiología y fisiopatología y con tratamientos de resultados modestos sobre la enfermedad, pero al mismo tiempo apuestan por la validez del constructo apoyándose en un perfil clínico definido para la esquizofrenia, que satisface los criterios diagnósticos para una entidad nosológica válida, más que otros diagnósticos en psiquiatría y que tiene una conceptualización similar a lo largo del mundo (Tandon *et al.*, 2009). Así, proponen un proceso de reconstrucción, tras la agrupación de los datos conocidos y bien establecidos, para una posterior redefinición de la enfermedad. Para esta posterior redefinición señalan diez aspectos clave: 1) mejor definición de fenotipo; 2) empleo de categorías frente a dimensiones; 3) establecer un estadiaje de la enfermedad; 4) empleo de fenotipos intermedios; 5) definición de estructuras latentes; 6) modelos integrativos; 7) aproximación personalizada; 8) diferenciar causas, consecuencias y fenómenos compensatorios; 9) redefinir y desarrollar hipótesis testables; y 10) repensar la terminología actual.

2. BÚSQUEDA DE DIMENSIONES SINTOMÁTICAS Y ENDOFENOTIPOS

El debate sobre la validez del constructo esquizofrenia no es nuevo y refleja una dificultad en aproximarse a la enfermedad, que reside principalmente en su gran heterogeneidad. Por eso, para conocer la enfermedad y los factores etiopatogénicos implicados en su desarrollo, en investigación en psicosis lo habitual no es el estudio de las categorías clásicas que se incluyen en las clasificaciones diagnósticas actuales, sino que la aproximación a la esquizofrenia (y al resto de psicosis) se viene realizando a través de síntomas o dimensiones sintomáticas y de endofenotipos (Obiols, 2000; Tandon *et al.*, 2009)

En un curioso trabajo, Braff *et al.* (2013) demuestran el escaso uso de los subtipos de esquizofrenia en la literatura científica relevante. En su estudio cuantifican el uso de los subtipos de esquizofrenia en artículos de revistas de alto impacto en psiquiatría (Molecular Psychiatry, American Journal of Psychiatry, Archives of General Psychiatry, Schizophrenia Bulletin y Biological Psychiatry) desde 1990 a 2010 en tres momentos (1990, 2000 y 2010) y encuentran una disminución en el uso de los subtipos de esquizofrenia desde un 29% en 1990 a menos de un 10% en 2010 .

Los rasgos clínicos de la esquizofrenia se pueden separar en varias dimensiones sintomáticas: positiva, negativa, desorganización, cognitiva, afectiva y motora. Estos agrupamientos de síntomas han sido ampliamente replicados en numerosas cohortes de pacientes (Van Os *et al.*, 1999; Lykouras *et al.*, 2000; Peralta y Cuesta, 2001) y se relacionan con el curso y la respuesta al tratamiento. Se puede establecer un paralelismo entre dimensiones y subtipos de la enfermedad: positiva-paranoide, negativa-simple, desorganizada-desorganizada, afectiva-esquizoafectiva, motora-catatónica. La diferencia fundamental con las categorías es que no hablamos de personas que expresan uno de los síndromes, sino de la expresión de diferentes proporciones de síntomas o dimensiones. (Tandon *et al.*, 2009). Además, las distintas dimensiones pueden reflejar distintos procesos etiopatogénicos subyacentes (Fanous *et al.*, 2012; Collin *et al.*, 2012). Acercándose a esta visión, el próximo DSM5 elimina los subtipos de esquizofrenia y a cambio define una serie de dominios sintomáticos (distorsión de la realidad, síntomas negativos, desorganización, deterioro

cognitivo, síntomas motores y síntomas afectivos) y sugiere su medida en cada paciente mediante una escala sencilla de 0 a 4 (Carpenter y Tandon, 2013)

Otra forma de estudiar la enfermedad solventando la heterogeneidad ha sido el estudio de los endofenotipos o fenotipos intermedios, que suponen un punto intermedio entre el genotipo y el fenotipo y son rasgos o marcadores biológicos que representan la vulnerabilidad genética o propensión a la enfermedad (Ritsner, 2009). Los endofenotipos se asocian con la enfermedad, representan un rasgo y no un estado, aparecen en familiares no afectados (ya que representan la vulnerabilidad a la enfermedad, no la enfermedad en sí misma) y además se presentan en la población general (Gottesman y Gould, 2003). El estudio de endofenotipos se emplea en investigación porque suponen un enlace más directo con los genes que el fenotipo (Allen *et al.*, 2009)

La mayor parte de los endofenotipos identificados para la esquizofrenia fueron revisados exhaustivamente por Allen y cols. (Allen *et al.*, 2009), comparando su presencia en pacientes con esquizofrenia, familiares de primer grado y controles sanos: anomalías cerebrales estructurales y funcionales (volumen ventricular, volumen del planum temporale, volumen del giro temporal superior, activación durante la *2-back task* en la resonancia magnética funcional), procesamiento sensorial y potenciales evocados (inhibición prepulso, potenciales evocados P50, P300 y N400), alteraciones neuromotoras (movimiento ocular de seguimiento, movimientos oculares sacádicos, dominancia manual y signos neurológicos menores), medidas neuropsicológicas (memoria de trabajo, atención, retraso en la respuesta visuoespacial), alteración en el flujo de niacina y anomalías físicas menores.

3. MUESTRAS DE PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS Y ESTUDIO DE FENÓMENOS PSICÓTICOS EN LA POBLACIÓN GENERAL

En la década de 1990 se empezó a desarrollar un creciente interés por los primeros episodios de las enfermedades mentales, entre ellas la esquizofrenia, lo que supuso cambiar el objeto de estudio, del de la enfermedad establecida al de las fases iniciales, planteándose no sólo una forma diferente de estudiar la enfermedad, sino también un nuevo enfoque terapéutico

(Vazquez-Barquero, 2005). Los estudios de primeros episodios han permitido solventar el efecto de la medicación en las alteraciones observables en la esquizofrenia y han supuesto avances importantes en el conocimiento de la enfermedad. En 1992 (Keshavan y Schooler, 1992) revisando el estado de la incipiente investigación en primeros episodios psicóticos, encontraron 53 estudios sobre primeros episodios, la mayoría de esos estudios adolecían de un tamaño muestral pequeño, pues sólo 13 superaban el número de 50 pacientes. De entre todos, destacaba el estudio de Northwick Park (Johnstone *et al.*, 1986; Johnstone *et al.*, 1988; Johnstone *et al.*, 1991), con 253 pacientes. Esto supuso el principio del desarrollo y extensión de programas de primeros episodios que conjugan, por lo general, investigación y un nuevo modelo de atención a la psicosis; entre otros, los programas EPICC (<http://eppic.org.au/>- acceso 14 de mayo de 2013), PACE (<http://oyh.org.au/>- acceso 14 de mayo de 2013), FETZ (<http://www.fetz.org/index.html>- acceso 14 de mayo de 2013) e IRIS (<http://www.iris-initiative.org.uk/> - acceso 14 de mayo de 2013). En España, el primer estudio de primeros episodios psicóticos comenzó en Santander como un registro de casos que dió lugar al programa asistencial PAFIP (Crespo-Facorro *et al.*, 2005).

Por otra parte, y en consonancia con la idea de un continuum psicopatológico para la psicosis, se ha demostrado que en la población general pueden aparecer síntomas psicóticos, que denominamos como “experiencias psicóticas” para distinguirlos de las propias de la enfermedad (van Os *et al.*, 2009). Los factores de riesgo (genéticos y ambientales) son los mismos para la expresión clínica y la subclínica de la psicosis (Johns y van Os, 2001; van Os *et al.*, 2009), por lo que es de gran interés estudiar las experiencias psicóticas en la población general. Pionero en estos estudios es el grupo de Jim van Os, con el desarrollo del cuestionario *Community Assessment Psychic Experiences* (CAPE; Stefanis *et al.*, 2002)

Por todas estas razones, el estudio de los síntomas al inicio de la enfermedad en muestras de primeros episodios psicóticos y el estudio de experiencias psicóticas en población general son dos métodos interesantes para el estudio de la esquizofrenia y solventar el ya citado problema de la heterogeneidad de la enfermedad.

4. MODELO ETIOLÓGICO DE INTERACCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL DE LA ESQUIZOFRENIA

No existe una sola causa que lleve a la esquizofrenia, sino que se considera una enfermedad causada por la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales, que han de ser considerados en conjunto, ya que ninguno de ellos actúa de forma aislada (Cognard *et al.*, 2007; van Os *et al.*, 2008). En estos momentos aún es necesario profundizar en el conocimiento de estos factores, definir los fenotipos clínicos relacionados con una mayor vulnerabilidad familiar, los factores de vulnerabilidad genética, los factores ambientales de riesgo, los mecanismos epigenéticos por los que el ambiente modifica la expresión genética y los mecanismos de interacción entre todos estos factores.

A continuación se repasan los factores de riesgo, primero genéticos y luego ambientales, que han sido establecidos en un modelo etiológico de interacción genético-ambiental.

FACTORES GENÉTICOS

Hasta el momento el factor de riesgo más importante de esquizofrenia es tener un familiar afecto. Estudios clásicos de adopción y de gemelos (Foundations' Fund for Research in Psychiatry, 1968; Gottesman *et al.*, 1972; Wender *et al.*, 1974; Cardno *et al.*, 1999) proporcionan datos a favor de la carga genética como la causante de la agregación familiar, frente a las hipótesis que defienden que la transmisión de la enfermedad se debe al efecto del ambiente familiar. El riesgo para padecer esquizofrenia se incrementa según el número de genes compartidos con la persona afectada. Estudios familiares muestran que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es de un 2-3% cuando se tiene un familiar de tercer grado afecto, 3-6% si es de segundo grado, 9-18% para familiares de primer grado, 40-60% si ambos progenitores padecen la enfermedad y 50-70% entre gemelos monocigóticos (Tandon *et al.*, 2008).

En las últimas dos décadas, los avances en genética molecular han facilitado un mejor estudio de la naturaleza genética de la esquizofrenia, con gran inversión en la búsqueda de los

genes de la esquizofrenia, sin resultados concluyentes hasta la fecha. Mediante estudios de ligamiento se han descrito gran cantidad de regiones de interés en el genoma. Los análisis de ligamiento utilizan información genética de familias con varios miembros afectados por la enfermedad e identifica regiones del genoma ligadas a la enfermedad. Aunque no hay resultados concluyentes y se han descrito hasta 4000 genes ligados a la esquizofrenia, los cromosomas 6, 8, 10, 13 y 22 son los más replicados en los diferentes estudios (Coronas *et al.*, 2002). Los estudios de asociación se basan en el estudio de genes candidatos y tienen más poder que los de ligamiento para detectar genes de efecto menor. Algunos de los genes que se han relacionado con de la esquizofrenia son: NRG1, DTNBP1, DRD1-4, DISC1, COMT o GRM3, cuyo interés radica en las proteínas que codifican (Coronas *et al.*, 2002; Tandon *et al.*, 2008)

El estado actual del conocimiento de la contribución genética a la etiopatogénesis de la esquizofrenia se puede resumir en los siguientes puntos (Nasrallah *et al.*, 2011):

1. La heredabilidad de la esquizofrenia es alta y la contribución de los factores genéticos explican en torno a un 80% de la predisposición para la enfermedad.
2. No hay un único gen candidato, sino una gran cantidad de genes candidatos que contribuyen al riesgo de esquizofrenia, con un pequeño tamaño del efecto.
3. Hasta la fecha no se conoce ningún gen necesario o suficiente para el desarrollo de esquizofrenia.
4. Estudios de genética molecular han identificado múltiples regiones cromosómicas y variaciones en distintos genes candidatos asociadas a diferentes riesgos para desarrollar la enfermedad.
5. Variaciones poco comunes pueden estar representadas en una parte de individuos con manifestaciones fenotípicas de la esquizofrenia.
6. Estudios de asociación confirman la relación de alelos específicos en regiones cromosómicas con riesgo de desarrollar esquizofrenia, pero en conjunto estos alelos explican menos del 5% de la predisposición global para la esquizofrenia

Los distintos puntos de vista sobre la contribución de factores genéticos al desarrollo de esquizofrenia se pueden resumir en los tres siguientes, aunque posiblemente ninguno explica por completo la genética de la enfermedad, sino que todos ellos son complementarios:

1. Enfermedad poligénica, con múltiples genes de pequeño efecto, que son compartidos a lo largo de la población mundial.

2. Entidad de alta heterogeneidad genética causada por mutaciones múltiples de alta penetrancia pero individualmente poco frecuentes y con gran efecto, que pueden ser específica en casos de individuos o familias concretas.

3. En la esquizofrenia no hay una variación en la secuencia del ADN, sino que son cambios heredables de la expresión genética (factores epigenéticos) los que explican la parte genética de la enfermedad

FACTORES AMBIENTALES

Incluyen factores biológicos y psicosociales que tienen lugar a lo largo de distintos periodos de la vida: prenatal y perinatal, infancia (precoz y tardía), adolescencia y edad adulta temprana. Ninguno de ellos es causa necesaria ni suficiente de esquizofrenia (Tandon *et al.*, 2008)

1. Factores prenatales y perinatales

Se han relacionado infecciones maternas durante el primer trimestre y el principio del segundo trimestre del embarazo con desarrollo posterior de esquizofrenia (Meyer *et al.*, 2007). La gripe materna es la infección más frecuentemente relacionada con el desarrollo posterior de la enfermedad (Mednick *et al.*, 1988; Mednick *et al.*, 1994; Cannon *et al.*, 1996), pero no siempre se ha replicado esta asociación (McGrath y Castle, 1995). También se han identificado como factores de riesgo otras infecciones como la rubeola (Brown *et al.*, 2001) o la toxoplasmosis (Brown *et al.*, 2005; Mortensen *et al.*, 2007). El mecanismo neurobiológico exacto es desconocido, pero se cree que las citoquinas y una respuesta inmune alterada interfieren en el desarrollo cerebral normal del feto (Ashdown *et al.*, 2006)

También la presencia de complicaciones obstétricas en el parto se ha identificado como factor de riesgo para esquizofrenia, considerando como mecanismo mediador la hipoxia fetal (Geddes y Lawrie, 1995; Jones *et al.*, 1998; Cannon *et al.*, 2002; Byrne *et al.*, 2007)

La existencia de déficits nutricionales severos durante el primer trimestre del embarazo también se ha relacionado con un riesgo mayor de desarrollo de esquizofrenia para el hijo (Susser *et al.*, 1996; St Clair *et al.*, 2005; Xu *et al.*, 2009). Del mismo modo, los acontecimientos de la vida adversos graves en el embarazo se establecieron como factor de riesgo para esquizofrenia (Khashan *et al.*, 2008), pero estudios más recientes señalan que este efecto puede estar exagerado en estudios previos, con muestras pequeñas (Class *et al.*, 2013). El mecanismo implicado para el desarrollo posterior de esquizofrenia en estos casos sería una sensibilización al estrés, que daría lugar a una hiperdopaminergia posterior (Yui *et al.*, 2007) (Collip *et al.*, 2008)

Pero no sólo se han relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia factores prenatales maternos, sino que la edad avanzada del padre en el momento de la concepción también contribuye a aumentar el riesgo del desarrollo posterior de esquizofrenia en el hijo, a mayor edad, mayor probabilidad de que exista una espermatogénesis dañada que da lugar a mayor probabilidad de mutaciones *de novo* o una regulación epigenética aberrante (Malaspina, 2001; Hubert *et al.*, 2011)

También aumenta el riesgo de esquizofrenia nacer al final del invierno o principio de la primavera, con un efecto más marcado cuando aumenta la latitud y cuando aumenta la severidad del invierno. En realidad, la causalidad de este factor tendría que ver con otros factores como infecciones, malnutrición prenatal o riesgo de mutaciones (Tandon *et al.*, 2008; Martínez-Ortega *et al.*, 2011)

2. Factores que intervienen en la infancia

La asociación entre urbanicidad y riesgo de esquizofrenia está comprobada. Se ha observado un aumento en la incidencia de esquizofrenia paralelo al aumento del nivel de urbanicidad (medido en términos de tamaño o densidad de población). En un meta-análisis

Vassos *et al.* (2012), usando un "índice de urbanicidad", encuentran que el riesgo de esquizofrenia es 2,7 veces mayor en el ambiente más urbano que en el ambiente más rural. El efecto de la urbanicidad en el desarrollo de esquizofrenia no implica necesariamente causalidad, aunque el nivel de urbanicidad es claramente un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de esquizofrenia y de psicosis en general. Esta asociación podría explicarse por factores asociados a la urbanicidad como características familiares, migración selectiva, exposición a infecciones, exposición a contaminantes o el medio social (Vassos *et al.*, 2012)

Del mismo modo, la migración se acepta como factor de riesgo para psicosis; igual que para la urbanicidad, puede haber otros factores confusores asociados, especialmente el contexto social (Cantor-Graae y Selten, 2005). El riesgo de esquizofrenia persiste en la segunda generación de inmigrantes, sugiriendo que los factores post-migración juegan un papel más importante que los factores pre-migración o la emigración en si misma (Bourque *et al.*, 2011).

Las infecciones durante la infancia se han propuesto como factor de riesgo para el desarrollo posterior de psicosis, con hallazgos contradictorios (Weiser *et al.*, 2010). En un reciente meta-análisis Khandaker *et al.* (2012) encuentran asociación entre infecciones virales del sistema nervioso central y el riesgo de psicosis no afectiva en la edad adulta. Estos hallazgos sugieren que el periodo de vulnerabilidad durante el que agentes infecciosos pueden dañar el desarrollo cerebral no se limita al periodo prenatal.

La relación entre el ambiente familiar y el riesgo de esquizofrenia viene explicada por estudios de adopción, como los finlandeses (Tienari y Wynne, 1994; Tienari *et al.*, 2005) o los israelíes (Mirsky *et al.*, 1985), en los que se pone de manifiesto el papel del ambiente familiar como factor de riesgo o de protección de esquizofrenia.

El haber sido víctima de abusos o trauma en la infancia es un factor de riesgo clásicamente relacionado con las enfermedades mentales en general (Molnar *et al.*, 2001; Spataro *et al.*, 2004). Tras la publicación de tres estudios poblacionales en 2004 (Bebbington *et al.*, 2004; Janssen *et al.*, 2004; Spataro *et al.*, 2004), en los que se propone la historia de trauma infantil como factor de riesgo para esquizofrenia, el interés en estudiar esta asociación

ha aumentado. En un meta-análisis Varese *et al.* (2012) demuestran una asociación entre trauma en la infancia y aumento del riesgo de desarrollo de psicosis.

3. Factores que intervienen en la adolescencia e inicio de la edad adulta

La adversidad social y eventos estresantes, aunque clásicamente descritos como precipitantes, empiezan a conceptualizarse como factores que aumentan la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad psicótica. Morgan *et al.* (2008) encuentran que situaciones como estar desempleado más de un año, vivir solo o no tener pareja estable se asocian a riesgo de psicosis, aunque es difícil definir qué es causa y qué es consecuencia. En un estudio más reciente, el mismo grupo encuentra cómo la adversidad social se puede combinar de formas complejas para dar lugar en ciertos individuos al desarrollo de psicosis (Morgan *et al.*, 2013)

Consumo de drogas, especialmente cannabis: desde los hallazgos clásicos de la cohorte de reclutas suecos (Andréasson *et al.*, 1987), el consumo de cannabis se ha confirmado como un factor de riesgo bien definido para el desarrollo de psicosis en general y esquizofrenia en particular (Zammit *et al.*, 2008); y adelanta la edad de presentación de la psicosis (Zammit *et al.*, 2008; Large *et al.*, 2011).

5. FACTORES PREDICTORES DE EVOLUCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

Los predictores clásicos de mala evolución en la esquizofrenia son sexo masculino, historia familiar de esquizofrenia, anomalías estructurales cerebrales, ausencia de acontecimientos de la vida estresantes e incumplimiento terapéutico (Murray y Van Os, 1998). Además de estos factores, van Os (2001) señala como se confunden factores de riesgo y factores de persistencia de la enfermedad, y explica que el hecho de que un mismo factor esté implicado tanto en el inicio como en la persistencia de una enfermedad implica un efecto discreto de este factor, que operaría en extremos opuestos de un *continuum* psicopatológico. Más recientemente, un estudio de seguimiento de primeros episodios de psicosis no afectiva en España (Díaz *et al.*, 2013) encuentra que las siguientes variables se asocian a un mal

pronóstico: baja severidad de los síntomas al principio de la enfermedad, diagnóstico de esquizofrenia, mayor duración de la psicosis sin tratar (DUP; *duration of untreated psychosis*) y mayor duración de la enfermedad sin tratar (DUI; *duration of untreated illness*), mal ajuste premórbido durante la adolescencia y la edad adulta, historia familiar de psicosis y hospitalización.

De entre todas estas variables, resulta de especial interés la DUP, ya que diversas investigaciones han encontrado que la capacidad de los tratamientos para la psicosis de modificar el curso de la enfermedad depende en parte de lo precoz que sea su aplicación. Algunos estudios señalan que los primeros cinco años son críticos en este sentido (Harrigan *et al.*, 2003). El por qué el inicio temprano del tratamiento puede determinar el curso de la enfermedad se ha buscado tanto en un posible efecto neurotóxico de la psicosis como en el impacto de la enfermedad y la discapacidad en la vida del paciente y su entorno (Marshall *et al.*, 2005). Así, hay cierto consenso sobre que el retraso en el inicio del tratamiento una vez que se desarrollan síntomas psicóticos determina un peor pronóstico, se asocia a un mayor tiempo de respuesta al tratamiento, una menor tasa de remisión, más recaídas y una menor calidad de vida a los 6 meses. Una reducción de la DUP de 11 semanas se asocia con una disminución de la gravedad de los síntomas al diagnóstico y a los 3 meses de seguimiento (Jeppesen *et al.*, 2008)

Esto hace que sea importante conocer los determinantes de la DUP, ya que es un factor relacionado con la evolución de la psicosis potencialmente modificable. Se han identificado algunos factores relacionados con la DUP, como el diagnóstico de psicosis afectiva (Morgan *et al.*, 2006), el ajuste premórbido (O'Carroll *et al.*, 2001; Schimmelmann *et al.*, 2008), los síntomas negativos (Schmitz *et al.*, 2007), la red de apoyo social (Peralta *et al.*, 2005) y el *insight* (Drake *et al.*, 2000), pero los hallazgos son contradictorios. Se hacen necesarios, por tanto, estudios que profundicen en los factores que modifican la DUP.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Para realizar esta Tesis Doctoral la autora se ha amparado en el artículo 27 de las Normas Reguladoras de los estudios de Tercer Ciclo y del Título de Doctor por la Universidad de Granada, en el que se dispone: "Asimismo, podrá constituir la tesis doctoral, el reagrupamiento en una memoria de trabajos de investigación publicados por el doctorando. En esta modalidad, la tesis debe contener: resumen, introducción, justificación y objetivos; discusión conjunta de los resultados obtenidos en los distintos trabajos, conclusiones y perspectivas; referencias y anexo de los artículos publicados. Asimismo se podrán contemplar resultados que no hayan sido publicados. En tal caso, dichos resultados se incluirán siguiendo el formato tradicional de una publicación."

1. Objetivo general

Estudiar el efecto de distintos factores de riesgo en el desarrollo de psicosis y en la duración de la psicosis sin tratar. Se presentarán resultados de cuatro trabajos complementarios, tres publicados y uno en vías de publicación en distintas revistas relevantes en el campo de la investigación en esquizofrenia. Tres de estos trabajos se realizaron con población clínica (pacientes en los primeros cinco años de evolución de la enfermedad psicótica, mayoritariamente en su primer episodio psicótico) y uno en población no clínica (muestra de grandes consumidores de cannabis). Estos trabajos pretenden ilustrar el efecto de distintos agentes en la psicosis y contribuir a un mejor conocimiento de la enfermedad.

2. Objetivos específicos

Los siguientes objetivos resumen la meta de cada uno de los trabajos que forman parte de esta tesis, expuestos cronológicamente según su fecha de publicación:

2.1. Evaluar el efecto del consumo de cannabis en la edad de inicio de la psicosis no afectiva, teniendo en cuenta el posible efecto adicional del consumo de cocaína y el efecto potencialmente confusor del sexo masculino

Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, Diaz FJ, Anguita M, Sarramea F, Cervilla J. (2010) Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. Journal of Psychiatry Research 44:413-420

2.2. Estudiar el papel del temperamento en la duración de la psicosis sin tratar [Duration of Untreated Psychosis (DUP)], considerando la posibilidad de que el apoyo social modifique el efecto del temperamento en la duración del DUP.

Ruiz-Veguilla M, Barrigón ML, Diaz FJ, Ferrin M, Moreno-Granados J, Salcedo MD, Cervilla J, Gurpegui M. (2012) The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament. Psychiatry Research 30: 687-692

2.3. Explorar la asociación entre el consumo diario de cannabis y perfiles específicos de síntomas psicóticos positivos subclínicos en una población no clínica obtenida mediante la técnica de muestreo de bola de nieve. Se tienen en cuenta además el consumo de alcohol y otras drogas distintas del cannabis, la exclusión social y la edad de inicio de consumo de cannabis.

Ruiz-Veguilla M, Barrigón ML, Hernandez L, Rubio JL, Gurpegui M, Sarramea F, Cervilla J, Gutierrez B, James A, and Ferrin M. (2013) Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample. Journal of Psychiatric Research 47: 1036-1043

2.4. Examinar la asociación entre haber sido víctima de abuso en la infancia y el desarrollo de psicosis en la edad adulta, ajustando por otros factores de riesgo conocidos para psicosis, como el neuroticismo y el consumo de cannabis. Para ello se empleó un diseño de pares de hermanos en el que cada unidad de análisis está compuesta por un paciente en los cinco primeros años de enfermedad psicótica y un hermano sano; esto permite controlar el efecto del ambiente familiar.

Barrigón ML, Díaz FJ, Gurpegui M, Ferrín M, Salcedo MD, Moreno-Granados JM, Cervilla J, Ruiz-Veguilla M. Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study (enviado para publicar, en revisión)

MATERIAL Y MÉTODO

1. Muestras

1.1. Muestra clínica

Los pacientes incluidos en el presente trabajo son sujetos con psicosis de inicio reciente (menos de cinco años de evolución) y forman parte de un proyecto de investigación liderado por el Dr. Miguel Ruiz Veguilla, que se inició en Granada en diciembre de 2003 con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados al inicio de la psicosis. Se comenzó con el reclutamiento y evaluación de todos los sujetos con un primer episodio de psicosis funcional (códigos DSM-IV 295 a 298) atendidos en cualquiera de los dispositivos correspondientes a la zona sur de la provincia de Granada, cuyo hospital de referencia es el Hospital Clínico San Cecilio, para ir extendiéndose con el paso del tiempo a las áreas de salud del Hospital Comarcal de Baza y del Complejo Hospitalario de Jaén. Con objeto de aumentar la muestra se pasó a reclutar pacientes en los primeros cinco años de la enfermedad.

A lo largo de los años en que se desarrolló el proyecto, se obtuvo financiación competitiva; y la incorporación de nuevos investigadores permitió ampliar lo que se inició como un modesto estudio basado en evaluaciones clínicas a un proyecto de mayor entidad. En fases más avanzadas se empezó a invitar a participar a los hermanos de los pacientes, como muestra comparativa de factores de riesgo, se amplió la batería de pruebas para hacer también evaluación neurocognitiva y se comenzaron a recoger muestras biológicas (sangre y/o saliva) para su posterior (y aún pendiente) análisis genético.

Al final del año 2009 se habían incluido 145 pacientes en los primeros cinco años de la enfermedad. De todos ellos, 91 (63%) eran pacientes de primer episodio psicótico. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad neurológica o traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento de más de 2 horas de duración. De los 145 pacientes, 128 tenían hermanos susceptibles de participar en el estudio. De entre todos ellos, 61 accedieron a participar y en ellos se comprobó previamente la ausencia de síntomas psicóticos, según la sección de psicosis de la entrevista semiestructurada SCID I (First *et al.*, 1997).

Todos los participantes dieron su consentimiento informado para su participación en el estudio que fue aprobado por los correspondientes Comités de Ética

1.2. Muestra no clínica

Para conseguir una muestra amplia de consumidores de cannabis recurrimos al método de bola de nieve, que es un tipo de muestreo no probabilístico que se emplea cuando hay dificultades para la identificación de la población objeto de estudio, en el que se parte de individuos previamente identificados, que conducen a nuevos individuos y estos a otros a su vez, y de esta forma se reclutan participantes a modo de bola de nieve, hasta alcanzar la muestra deseada (Cochran, 1992)

En nuestro caso, iniciamos una cadena en dos áreas de Andalucía Oriental, Almería y Granada. Partiendo de tres consumidores diarios de cannabis y cuatro no consumidores diarios, se localizó a los sujetos con la ayuda de clientes de tiendas de cultivo de marihuana ("Grow Shops"). Cada una de estas personas aceptó participar en el estudio e identificó a dos amigos para continuar la cadena: un consumidor de cannabis y un no consumidor (no diario). La cadena se continuó hasta alcanzar el número de 103 sujetos Granada y 101 en Almería. Si durante el reclutamiento un no consumidor resultaba ser consumidor diario, pasaba a la categoría consumidor y se reclutaban dos no consumidores en su lugar.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Haber recibido atención especializada por adicción o psicosis; 2) antecedente de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento durante más de una hora o de trastorno neurológico; 3) edad menor de 18 años o mayor de 55 años; y 4) tener un familiar de primer grado con psicosis

Se alcanzó una muestra de 204 sujetos. Para evitar el posible efecto agudo del cannabis sobre la información ofrecida, se excluyeron para el análisis a 19 que habían consumido cannabis en las dos horas previas a la evaluación. Así, la muestra estuvo compuesta por 100 consumidores diarios de cannabis y 85 no consumidores diarios de cannabis.

Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Jaén.

2. Diseño y evaluaciones realizadas

2. 1. Evaluación de pacientes

Se realizó mediante entrevista directa con el paciente, información aportada por familiares y datos de la historia clínica. En primer lugar, se realiza la confirmación diagnóstica, mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, SCID-I (First *et al.*, 1997). En el momento del primer contacto, o ingreso en caso de haber tenido lugar, se realizaba la evaluación psicopatológica; y en el momento en que existía estabilidad clínica, o antes del alta en caso de ingreso, el resto de evaluaciones.

A continuación se detallan las variables medidas y los instrumentos de evaluación empleados, que se reproducen en el Anexo 1. Se recogen aquí solamente los instrumentos empleados para los trabajos que componen esta tesis aunque se realizaron más evaluaciones como parte del proyecto completo:

- Recogida de datos sociodemográficos mediante un cuestionario de elaboración propia.
- Valoración de la red de apoyo social premórbida mediante el *Social Support Index* (Surtees PG, 1980). Esta escala evalúa seis aspectos con preguntas SI/NO, diferenciando entre dos tipos de apoyo social: cercano (familiares, amigos cercanos, convivencia) y menos cercano o "amplio" (contactos académicos o laborales, con vecinos o en asociaciones). En nuestro estudio clasificamos a los pacientes según el apoyo social cercano (bueno o malo) y el apoyo social amplio (bueno o malo).
- Cuestionario de datos clínicos y de evolución, cuando se trataba de un paciente que no era de primer episodio psicótico, incluyendo la escala de discapacidad de la OMS (Janca *et al.*, 1996).

- Antecedentes familiares, mediante la entrevista FIGS (*Family Interview for Genetic Studies*) (Maxwell, 1992).
- Sintomatología medida con la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS)(Kay *et al.*, 1987; Peralta y Cuesta, 1994).
- Duración de la psicosis sin tratar (DUP), definida como el periodo de tiempo en semanas desde el inicio referido de síntomas psicóticos hasta la fecha de inicio del tratamiento antipsicótico (Perkins *et al.*, 2005). Para evaluarlo se empleó el instrumento usado por (Morgan *et al.*, 2006) en el estudio AESOP.
- Cuestionario de consumo de tóxicos legales: tabaco, incluyendo las preguntas que conforman el Test de Fagerström de Dependencia Nicotínica (Heatherton *et al.*, 1991), y consumo de alcohol, incluyendo las cuestiones del Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos (ISCA) (Gual *et al.*, 2001).
- Consumo de drogas ilegales mediante el módulo L de la entrevista estructurada CIDI (World Health Organization, 1993). Empleamos la información obtenida de esta entrevista para establecer el patrón de consumo. Según esta entrevista, a una persona se la considera consumidora si ha usado una sustancia determinada en al menos cinco ocasiones. Se valora el consumo de cannabis, cocaína, opiáceos, estimulantes, sedantes sin prescripción médica, alucinógenos, PCP, inhalantes y otras drogas. Para cada sustancia consumida, con esta entrevista determinamos la edad de inicio de consumo más frecuente, el tiempo desde el último consumo y la frecuencia de uso en el momento de mayor consumo.
- Antecedentes de maltrato o abuso en la infancia, evaluados mediante entrevista semiestructurada (Janssen *et al.*, 2004; Bak *et al.*, 2005) en la que se pregunta por si se ha sido víctima de algún tipo de trauma antes de los 16 años: abandono o negligencia emocional, abuso psicológico, abuso físico o abuso sexual. La frecuencia se valora de 1 (nunca) a 6 (muy a menudo). Para el propósito de nuestro estudio, y del mismo modo que otros autores (Janssen *et al.*, 2004; Bak *et al.*, 2005), consideramos

que un sujeto ha sufrido trauma infantil si puntúa más de 3 en al menos uno de los cuatro tipos y que no lo ha sufrido si la puntuación en todos es de 3 o menos.

- Evaluación de las dimensiones neuroticismo y extroversión, según el modelo de Eysenck, mediante las correspondientes preguntas del Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ) (Eysenck y Eysenck, 1995).

2. 1. Evaluación de los hermanos sin psicosis

Se empezó a llevar a cabo en un momento más avanzado del proyecto, invitando a participar a hermanos de los pacientes ya evaluados. Los hermanos fueron evaluados de forma separada. Se confirmó la ausencia de diagnóstico de psicosis mediante el módulo de psicosis de la entrevista SCID I (First *et al.*, 1997) y se recogieron, además de otros datos no empleados en los trabajos que nos ocupan, los siguientes datos para cada uno de ellos (las correspondientes escalas se pueden consultar en el Anexo 1):

- Datos sociodemográficos mediante cuestionario elaborado por los investigadores.
- Consumo de tóxicos, legales e ilegales, con los mismos instrumentos empleados con sus hermanos (Heatherton *et al.*, 1991; Gual *et al.*, 2001; World Health Organization, 1993)
- Historia de trauma infantil (Janssen *et al.*, 2004; Bak *et al.*, 2005)
- Temperamento, evaluación de las dimensiones neuroticismo y extroversión (Eysenck y Eysenck, 1995)

2.2. Evaluación de la muestra no clínica

Las evaluaciones fueron realizadas por los psicólogos Laureano Hernández y José Luis Rubio. Cada uno evaluó a los participantes de un área (Granada y Almería). La evaluación se realizó a través de los siguientes instrumentos (Anexo 1):

- Presencia de experiencias psicóticas, mediante la Evaluación Comunitaria de Experiencias psíquicas; CAPE (Stefanis *et al.*, 2002). Este es un cuestionario autoadministrado de 42 ítems, que evalúa tres dimensiones psicóticas (positiva, negativa y síntomas depresivos) desde una doble perspectiva, frecuencia de las experiencias y malestar que esas experiencias producen. Para este estudio usamos sólo la dimensión positiva, dividida en cuatro factores identificados por el autor (Stefanis *et al.*, 2004):
 - Paranoidismo: ítems 2, 5, 6, 7, 10, 20, 22, 41 y 42
 - Síntomas schneiderianos de primer rango: 15, 17, 24, 26, 28, 30 y 31
 - Voces: 33 y 34
 - Experiencias maniformes: 11 y 13
- Antecedentes familiares, mediante la entrevista FIGS (Maxwell, 1992)
- Evaluación del consumo de alcohol, mediante cuestionario del que forma parte el Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos (Gual *et al.*, 2001)
- Consumo de drogas ilegales, mediante un cuestionario que incluye el módulo L de la entrevista estructurada CIDI (World Health Organization, 1993) y una pregunta más para determinar la cantidad diaria consumida, en caso de tratarse de consumidores diarios. Se evaluó el consumo de cannabis y de otras drogas. Diferenciamos en la muestra dos grupos: los consumidores diarios de cannabis y los no consumidores diarios. Entre los consumidores diarios distinguimos entre aquellos que consumían más de cinco porros al día y aquellos que consumían menos de esa cantidad.
- Cuestionario para valorar exclusión social, que incluye seis preguntas propuestas por Morgan (Morgan *et al.*, 2008) y que recogen información en seis dominios: educación, empleo, convivencia, vivienda, relaciones y red social. Se obtiene una puntuación de 0 a 6; mayor puntuación indica mayor nivel de exclusión social.

Además, 13 de los participantes que reportaron haber acudido previamente a un dispositivo de Salud Mental o haber tomado psicofármacos prescritos por un médico fueron evaluados mediante la entrevista semiestructurada SCID I (First *et al.*, 1997) para filiar diagnóstico. En tres personas se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia y fueron excluidas del estudio. En diez se llegó a un diagnóstico de depresión sin síntomas psicóticos en el pasado y fueron incluidas en el estudio.

3. Análisis estadístico

3.1. Análisis estadístico en el artículo de Barrigón *et al.* (2010): *Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis.*

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el análisis. La variable dependiente fue la edad de inicio de psicosis (definida operativamente como la edad de inicio del tratamiento antipsicótico) que se comparó entre consumidores y no consumidores, hombres y mujeres, consumidores de cannabis exclusivamente y consumidores de cannabis y otras drogas. Por otra parte se comparó la edad de inicio de psicosis entre los pacientes que habían iniciado el consumo más frecuente (consumidores de cannabis por una parte y de cocaína por otra) a los 17 años o antes, entre los 18 y los 20 años, a los 21 años o más y los no consumidores

Se construyó un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente era tener o no tener una edad de inicio de psicosis igual o menor de 23 años (primer tercil de esta edad). Como variables independientes se incluyeron la edad de inicio de consumo más frecuente de cannabis y de cocaína categorizados, fumar tabaco diariamente, consumo excesivo de alcohol y sexo.

Se realizó un análisis de supervivencia en el que el tiempo de supervivencia fue el tiempo desde el nacimiento hasta el primer episodio psicótico, es decir, la edad de inicio de psicosis. Se comparó la curva de supervivencia acumulativa de los consumidores de cannabis con el resto de pacientes, sin ajustar y ajustando por sexo. Se realizó una comparación similar entre los consumidores de cocaína y el resto de pacientes.

Se ajustó un modelo de regresión de Cox para medir el tamaño del efecto del consumo de cannabis en el riesgo de inicio de psicosis a una edad determinada. El tiempo de supervivencia fue la edad de inicio de psicosis y las variables independientes el consumo de cannabis y el sexo. Se utilizó un modelo similar para la cocaína.

3.2. Análisis estadístico en el artículo de Ruiz-Veguilla *et al.* (2012): *The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament.*

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el análisis. Se hizo un análisis de supervivencia de la variable DUP, tratandola como el tiempo de supervivencia. Se ajustó un modelo de regresión de Cox. Las variables independientes incluidas en el modelo fueron: el diagnóstico (psicosis afectiva/psicosis no afectiva), apoyo social amplio (bueno/malo), apoyo social cercano (bueno/malo), neototicismo (alto/bajo), extroversión (alta/baja), edad (dicotomizada por la mediana, 30.7 años) y sexo. También se estudió la relación entre el temperamento y las variables de apoyo social.

3.3. Análisis estadístico en el artículo de Ruiz-Veguilla *et al.* (2013): *Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample*

Se empleó el paquete estadístico SPSS. Se compararon todas las variables de estudio entre los consumidores diarios de cannabis y los no consumidores diarios mediante los test de contraste de hipótesis correspondientes.

Se realizó un análisis de regresión logística en la que se usó como variable dependiente cada una de las cuatro dimensiones de la CAPE calculadas y como variable independiente el consumo de cannabis diario/no diario. Se hizo un primer análisis sin ajustar y un análisis ajustando por sexo, edad, exclusión social, alcohol, consumo de cannabis antes de los 17 años y consumo frecuente de drogas que no fueran cannabis.

Para testar la hipótesis dosis-respuesta se hizo un nuevo análisis de regresión logística. La variable independiente fue el consumo de cannabis dividido en tres grupos: consumo no diario, consumo diario, consumo diario de más de cinco porros.

Finalmente, se hizo un análisis estratificando por la edad de inicio de consumo de cannabis (antes o después de los 17 años). Los resultados se ajustaron por edad, sexo, exclusión social, otras drogas, alcohol y consumo diario de cannabis.

3.4. Análisis estadístico en el artículo de Barrigón *et al.* (enviado para publicar): *Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study*

Se trata de un diseño emparejado ("*matched design*"), en el que la muestra estuvo compuesta por 49 pares de hermanos (con psicosis/sin psicosis) discordantes en al menos una de las siguientes variables: trauma infantil, consumo de cannabis y neuroticismo.

En primer lugar, se realizó un análisis univariante, comparando las variables de estudio entre pacientes y hermanos con los test estadísticos apropiados para el análisis de muestras emparejadas. Se usó el paquete estadístico SPSS.

Se creó un modelo de regresión logística condicional para el riesgo de desarrollar psicosis. La variable dependiente fue el estado del par (paciente=1; hermano=0) y las variables independientes fueron: trauma infantil, consumo de cannabis, neuroticismo, extroversión, sexo y edad. Se empleó el paquete estadístico LogXact 9.0.

RESULTADOS

1. Resultados principales del artículo de Barrigón *et al.* (2010): *Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis.*

En este estudio hallamos que la edad de inicio de psicosis se asocia significativamente con el consumo de cannabis, independientemente del sexo, consumo de cocaína, hábito tabáquico o consumo de alcohol excesivo.

Encontramos una relación dosis-respuesta entre la edad de inicio de consumo frecuente de cannabis y la edad de inicio de psicosis: a menor edad de inicio de consumo frecuente de cannabis, menor edad de inicio de psicosis.

Las curvas de riesgo mostraron que los consumidores de cannabis tenían un mayor riesgo de desarrollar psicosis que el resto de pacientes (log-rank X^2 ajustado por sexo = 23.43, $gl=1$, $p < 0,001$), con una mediana (P25, P75) para la edad de inicio de psicosis de 23.5 (21, 28) frente a 33.5 años (27, 45) (para la transformación logarítmica de la edad de inicio de psicosis, $t = 5.6$, $gl = 110$, $p < 0.001$). El *hazard ratio* (HR) ajustado por el sexo del inicio de la psicosis comparando ambos grupos fue 2,66 (95% CI, 1.74–4.05).

2. Resultados principales del artículo de Ruiz-Veguilla *et al.* (2012): *The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament.*

En el modelo de regresión de Cox de la variable DUP, se encontró una asociación significativa del DUP con el diagnóstico, el apoyo social amplio y el neuroticismo.

Los pacientes con psicosis afectiva empiezan antes el tratamiento antipsicótico que los pacientes con psicosis no afectiva con una probabilidad del 76% (HR ajustado = 1.76; 95% CI, 1.07 - 2.9).

Entre los pacientes con buen apoyo social amplio ante el comienzo de los síntomas psicóticos, los pacientes con alto neuroticismo empiezan tratamiento antipsicótico con un 45%

menos de probabilidad que aquellos con bajo neuroticismo (HR ajustado = 0.55; 95% CI 0.32 - 0.95)

Entre los pacientes con bajo neuroticismo, un paciente con pobre apoyo social amplio empieza tratamiento con antipsicóticos con un 56% menos de probabilidad que un paciente con buen apoyo amplio (HR ajustado = 0.44; 95% CI 0.23 - 0.86)

3. Resultados principales artículo de Ruiz-Veguilla *et al.* (2013): *Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample.*

Mediante el cuestionario CAPE los consumidores diarios de cannabis reportan más experiencias psicóticas de la dimensión positiva que los consumidores no diarios ($9,7 \pm 5,0$ vs. $6,4 \pm 3,7$; $p=0.0001$; $t=-3.4$; $gl=181$). Para la dimensión negativa, se obtuvieron resultados similares ($11,0 \pm 4,0$ vs. $9,6 \pm 4,6$; $p= 0.03$; $t=-2.0$; $gl=183$). Para la dimensión depresión, no se encontraron diferencias entre consumidores diarios y consumidores no diarios ($5,1. \pm 2,6$ vs. $5,0 \pm 2,0$; $p=0.65$; $t=-0.4$; $gl=182$).

Como se puede ver en la tabla 2 del artículo (anexo 5) los consumidores diarios de cannabis reportan significativamente más voces y experiencias de primer rango que los consumidores no diarios, incluso ajustando por sexo, edad, exclusión social, edad de inicio de consumo de cannabis y consumo frecuente de otras drogas además de cannabis. En la misma tabla se puede observar como exploramos el potencial efecto dosis-respuesta del cannabis en las experiencias psicóticas.

En la figura 1 del artículo (anexo 5) podemos ver cómo fumar cannabis antes de los 17 años modifica el efecto del consumo diario de cannabis en la dimensión de síntomas primer rango y en la dimensión voces. Entre quienes empiezan a fumar antes de los 17 años los síntomas de la dimensión de primer rango son significativamente más frecuentes entre los consumidores diarios (44%) que entre los no diarios (13%). Esta diferencia continuó siendo significativa tras ajustar por edad, sexo, exclusión social, alcohol y otras drogas (OR = 9,5; 95% CI 2,8 - 31,6; $p=0.0001$). Del mismo modo, entre quienes empiezan a fumar antes de los 17

años las alucinaciones auditivas son significativamente más frecuentes entre los consumidores diarios (31%) que entre los no diarios (6%). Esta diferencia continuó siendo significativa tras ajustar por edad, sexo, exclusión social, alcohol y otras drogas (OR = 8,5; 95% CI 2.0 - 35.3; $p=0.003$)

4. Resultados principales del artículo de Barrigón *et al.* (enviado para publicar): ***Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study.***

Entre los pacientes la puntuación en neuroticismo fue significativamente mayor que entre los hermanos sin psicosis ($p<0.001$). El 45% de las pacientes presentaron antecedentes de trauma infantil. Treinta de los 49 pacientes tenían la misma condición que su hermano en la variable trauma infantil; en los 19 pares de hermanos restantes, los pacientes tuvieron un riesgo significativamente mayor de haber sufrido trauma infantil (OR=5.3, $p=0.004$). El 49% de los pacientes habían consumido cannabis en cinco o más ocasiones. Treinta y cinco de los 49 pacientes tenían la misma condición que su hermano en la variable consumo de cannabis, en los 15 pares de hermanos restantes los pacientes tenían un riesgo significativamente mayor de ser consumidores de cannabis (OR=14, $p<0.001$).

En un modelo de regresión logística, un riesgo aumentado de desarrollo de psicosis se asoció significativamente a haber sufrido trauma infantil ($p=0.04$), consumo de cannabis ($p=0.03$) y puntuaciones altas en neuroticismo ($p=0.003$).

Tras ajustar por el entorno familiar, por consumo de cannabis y por neuroticismo, el riesgo de desarrollar psicosis para los sujetos que habían experimentado trauma infantil fue 7.3 veces mayor que en aquellos que no lo habían experimentado. Igualmente, tras ajustar por el entorno familiar, por trauma infantil y por neuroticismo, el riesgo de los sujetos que consumieron cannabis para desarrollar psicosis fue 16.5 veces mayor que el de los no consumidores. Por último, después de ajustar por el entorno familiar, por trauma infantil y por consumo de cannabis, un aumento de una unidad en la escala de neuroticismo se asoció significativamente a un 30% de incremento del riesgo de desarrollar psicosis [(1.3-1) $\times 100=30\%$]

DISCUSIÓN CONJUNTA DE LOS RESULTADOS

Los trabajos que conforman esta tesis replican hallazgos previos relativos a la identificación del consumo de cannabis y del haber sido víctima de trauma infantil como factores de riesgo para el desarrollo de psicosis. Asimismo, confirman como el consumo de cannabis adelanta la edad de inicio de psicosis y que la relación es dosis-dependiente: a menor edad de inicio de consumo de cannabis, menor edad de inicio de psicosis (muestra clínica); y en nuestra muestra no clínica se observa una tendencia lineal en la asociación entre consumo de cannabis y tres de las dimensiones de psicosis (voces, maníforme y síntomas schneiderianos de primer rango). Por otra parte, se identifica cómo sólo el ajuste social amplio (y no el cercano) influye en la duración de la psicosis sin tratar, pues es menor en personas con bajo nivel de neuroticismo. Además, las psicosis afectivas tienen menor DUP que las no afectivas.

En tres de los trabajos (Barrigón *et al.*, 2010; Ruiz-Veguilla *et al.*, 2013; Barrigón *et al.*, enviado para publicar) que conforman esta tesis encontramos que el consumo de cannabis guarda relación con una edad de inicio más precoz de psicosis; cómo se relaciona con distintas dimensiones de psicosis en población no clínica; y cómo, en una muestra de hermanos, el consumo de cannabis, los antecedentes de trauma en la infancia y el neuroticismo son factores de riesgo independientes para el desarrollo de psicosis. Replicar el hallazgo del papel que el consumo de cannabis y la historia de trauma en la infancia tienen como factores de riesgo para psicosis tiene implicaciones teóricas y prácticas. A nivel teórico, nos acerca al conocimiento del desarrollo de la psicosis, enmarcándonos en un modelo de interacción genético-ambiental. Y a nivel práctico, nos ayuda en el desempeño de la práctica clínica habitual, por un lado; y por otro, dado el carácter modificable de los factores ambientales, tiene implicaciones para la salud pública.

Aunque en nuestros trabajos hemos estudiado tan sólo factores ambientales, y no la interacción genético-ambiental, el modelo etiológico de interacción genético-ambiental es el que seguimos para explicar el origen de la psicosis y, en particular, de la esquizofrenia. Además de esta interacción, resulta de interés conocer cómo podrían interaccionar entre sí el consumo de cannabis y la historia de trauma infantil; así, el haber sufrido abusos o maltrato en

la infancia parece sensibilizar a la persona al efecto del cannabis en el desarrollo de psicosis, pues se observa un efecto sinérgico entre estos dos factores (Harley *et al.*, 2009; Konings *et al.*, 2012). En el último de los trabajos que conforman esta tesis, lo que encontramos es un efecto independiente de cada uno de estos factores, lo cual no apoya la interesante hipótesis de la interacción. El hallazgo, en el primero de nuestros trabajos (Barrigón *et al.*, 2010), de que a una menor edad de inicio de consumo frecuente de cannabis (en la adolescencia), menor es la edad de inicio de la psicosis, concuerda con la idea de que el efecto del cannabis en un cerebro en desarrollo puede tener que ver con la relación cannabis-psicosis. No se debe omitir, por último, que en nuestro trabajo realizado en pares de hermanos (Barrigón *et al.*, enviado para publicar) encontramos cómo el neuroticismo predice de forma independiente el desarrollo de psicosis y que, aunque ya existían estudios que demuestran que altos niveles de neuroticismo se asocian a un incremento del riesgo de psicosis (Van Os y Jones, 2001; Horan *et al.*, 2008), no había estudios que incluyeran la personalidad como factor a tener en cuenta junto al consumo de cannabis y al haber sufrido trauma en la infancia.

A un nivel práctico, en el desempeño clínico diario, la alta frecuencia de presentación de estos factores entre nuestros pacientes afectos de un primer episodio de psicosis nos recuerda la necesidad de indagar siempre acerca del consumo de drogas y de la historia de abusos o maltrato en la infancia cuando evaluamos a un paciente con un primer episodio psicótico; y viceversa, es decir, preguntar por posibles síntomas psicóticos en pacientes consumidores de cannabis y en pacientes víctimas de abuso o maltrato en la infancia. Por otro lado, la alta replicabilidad en distintos estudios de estos dos factores (consumo de cannabis y antecedentes de trauma en la infancia) como factores de riesgo para el desarrollo de psicosis también tiene implicaciones en la salud pública y debería materializarse en estrategias preventivas destinadas a disminuir la frecuencia de presentación de estos dos factores modificables. También, en esta misma línea de prevención primaria, tendría interés el desarrollo de estrategias de apoyo y de prevención de enfermedades mentales en la población víctima de abuso en la infancia.

Pasando de factores de riesgo a factores predictores de evolución de la psicosis, la DUP es un factor implicado en el pronóstico de la psicosis. En uno de los trabajos que conforman esta tesis (Ruiz-Veguilla *et al.*, 2012), estudiamos algunos factores que la modifican.

El interés de la DUP y su estudio radica en que, aunque modesto, tiene efecto en la evolución de la esquizofrenia, de forma que a menor DUP mejor evolución de la enfermedad (Marshall *et al.*, 2005). De esta manera, la DUP es otro factor modificable que vendría a mejorar la evolución de la enfermedad una vez instaurada; esta vez el foco de la prevención habría que ponerlo en los médicos de atención primaria y en otros profesionales en contacto con la población en riesgo de desarrollar psicosis, tal y como hacen distintos programas de primeros episodios psicóticos.

Fortalezas y limitaciones de nuestros trabajos

1. Barrigón *et al.* (2010) *Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis*

Como fortalezas, hay que señalar que se tuvo en cuenta el posible efecto de otras drogas además del cannabis, lo que hacen pocos estudios de ese momento, y que también se ajustó por el sexo, al igual que casi todos los estudios similares. No ajustamos, sin embargo, por la presencia de otros trastornos psiquiátricos. También podemos considerar una fortaleza de este trabajo la definición del inicio de psicosis como el momento del inicio de tratamiento antipsicótico, una variable más pragmática y fiable que la edad reportada de inicio de síntomas psicóticos. Una limitación relativa sería que el consumo de drogas se recoge mediante autorreporte; en otros trabajos éste ha resultado ser un método fiable y en nuestro trabajo, en concreto, los resultados concuerdan con los del análisis de drogas en orina

2. Ruiz-Veguilla *et al.* (2012): *The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament.*

Como fortaleza principal del estudio, decir que no conocemos estudios previos que examinen la relación entre el temperamento y el retraso del tratamiento de la psicosis, como limitaciones, que no evaluamos los síntomas prodrómicos ni la DUI y que el cuestionario de personalidad de Eysenck es autoadministrado, lo que le puede restar fiabilidad; y como

limitación parcial, que la medida de la DUP es retrospectiva y compleja, aunque el evaluador estaba entrenado en el uso del instrumento.

3. Ruiz-Veguilla et al. (2013): Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample

El uso del muestreo de bola de nieve para el reclutamiento de participantes, al tiempo que una fortaleza (controla el efecto del ambiente, que podría afectar a la presencia de experiencias psicóticas), supone cierta limitación, pues el consumidor de cannabis, al elegir a sus dos amigos, podría elegir a un no consumidor con "problemas psicológicos" como forma de demostrar la inocuidad del consumo. Como limitaciones, conviene señalar el consumo muy frecuente de otras drogas en los participantes (aunque al ajustar no se altera la relación entre cannabis y psicosis, los resultados deben interpretarse con precaución), y que el uso de cuestionarios autoadministrados, tanto para las experiencias psicóticas como para el consumo de sustancias, puede dar lugar a datos inferiores a los reales y que el diseño transversal no permite inferir causalidad.

4. Barrigón et al. (enviado para publicar): Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study.

Como fortaleza principal del estudio, hay que hacer referencia al diseño de pares de hermanos, que permite controlar el efecto de las influencias genéticas y del ambiente compartido; además el empleo de una muestra de pacientes, aunque de menor tamaño que las muestras poblacionales, está más cerca de la realidad clínica, al igual que la definición del consumo de cannabis como al menos cinco veces a lo largo de la vida. También es importante señalar que no conocemos estudios previos que tengan en cuenta la contribución del temperamento a la relación entre trauma infantil, cannabis y psicosis. Como limitaciones, hay que señalar que no hemos analizado la contribución al desarrollo de psicosis de otros factores como la urbanicidad, el consumo de otras sustancias distintas del cannabis, la DUP, el ajuste

premórbido o factores genéticos; y como limitación parcial, el autorreporte del consumo de cannabis y del trauma infantil, pues hay estudios que confirman la fiabilidad de estos métodos.

Discusión de los principales resultados de cada trabajo y comparación con otros estudios

1. Barrigón et al. (2010) *Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis*

Con escasas excepciones (Cantor-Graae *et al.*, 2001; Sevy *et al.*, 2001), una menor edad de inicio en consumidores de cannabis es un hallazgo consistente en la literatura científica. Nuestro estudio confirma los hallazgos de estudios previos de primeros episodios, en los que los pacientes con psicosis e historia de consumo de cannabis son más jóvenes y frecuentemente hombres (Hambrecht y Häfner, 1996; Bühler *et al.*, 2002; Green *et al.*, 2004; Veen *et al.*, 2004; González-Pinto *et al.*, 2008; Sugranyes *et al.*, 2009). Encontramos una edad de inicio de psicosis menor en los consumidores de cannabis, mediante un análisis de supervivencia (Veen *et al.*, 2004; González-Pinto *et al.*, 2008) y ajustando por otras drogas (González-Pinto *et al.*, 2008).

Al igual que en revisiones del momento (Arseneault *et al.*, 2004; Henquet *et al.*, 2005; Moore *et al.*, 2007), encontramos que el riesgo de desarrollar psicosis es en torno al doble para consumidores de cannabis comparados con no consumidores.

Y confirmamos la hipótesis de que la exposición al cannabis durante la adolescencia tiene un efecto mayor que una exposición posterior (Arseneault *et al.*, 2002; Stefanis *et al.*, 2004; Konings *et al.*, 2008)

2. Ruiz-Veguilla et al. (2012): *The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament*

Replicamos el hallazgo previo de que un ajuste social pobre se asocia a una DUP más larga (Peralta *et al.*, 2005). En nuestro caso, sólo ocurre en pacientes con bajo neuroticismo y

con mal ajuste social amplio, aunque no contamos con esos datos, podemos hipotetizar que los primeros síntomas que suelen aparecer (irritabilidad, insomnio, déficit de atención) son mejor tolerados en el ambiente familiar que en el laboral y así un buen apoyo social amplio acortaría la DUP (aunque sólo en personas con bajo neuroticismo). Encontramos, pues, que un neuroticismo alto se asocia a una DUP más larga; una posible explicación es que el alto neuroticismo dé lugar a un diagnóstico incorrecto, como por ejemplo de trastorno de personalidad. Comparamos, por último, la DUP de nuestra muestra con otras muestras de primeros episodios.

3. Ruiz-Veguilla et al. (2013): Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample

Encontramos una fuerte asociación entre el consumo de cannabis y la presencia de experiencias psicóticas, de modo que los fumadores diarios de cannabis tenían cuatro veces más probabilidad de reportar presencia de voces y cinco más de reportar síntomas schneiderianos de primer rango. Estos resultados concuerdan con los hallados en estudios similares (Stefanis et al., 2004; Henquet et al., 2005; Moore et al., 2007; Henquet et al., 2009). Pocos estudios previos han explorado la relación entre consumo de cannabis y manía; en nuestro estudio, como en el de Henquet et al. (2006), la relación es positiva.

Por otro lado, encontramos que el inicio del consumo de cannabis antes de los 17 años modifica el efecto del consumo diario de cannabis en la edad adulta. Esto puede ser explicado por un fenómeno de sensibilización (Collip et al., 2008)

4. Barrigón et al. (enviado para publicar): Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study.

Resulta de especial interés la comparación con otras muestras que también estudian el efecto del consumo de cannabis y el trauma infantil en el desarrollo de psicosis. Por un lado, con las muestras poblacionales (Houston et al., 2008; Shevlin et al., 2009; Harley et al., 2009;

Konings *et al.*, 2012; Murphy *et al.*, 2012; Alemany *et al.*, 2013) y por otro con una muestra clínica evaluada en dos momentos (Compton *et al.*, 2004; Ramsay *et al.*, 2011). En nuestro trabajo, demostramos la existencia de efectos independientes del consumo de cannabis, el trauma infantil y el neuroticismo en el desarrollo de psicosis. El haber demostrado que el consumo de cannabis y el haber padecido trauma infantil son factores de riesgo para el desarrollo de psicosis tiene implicaciones para la salud pública.

CONCLUSIONES

Primera. Los pacientes consumidores de cannabis tienen una menor edad de inicio de psicosis, que no se explica por efecto del sexo.

Segunda. Cuando el consumo frecuente de cannabis empieza durante la adolescencia, la edad de inicio de psicosis es menor que cuando el consumo frecuente de cannabis empieza a mayor edad o cuando no se ha consumido cannabis.

Tercera. El consumo adicional de cocaína no tiene efecto sobre la edad de inicio de psicosis

Cuarta. Después de ajustar por el efecto del tabaco y el consumo excesivo de alcohol el efecto de la edad de inicio de consumo frecuente de cannabis en la edad de inicio de psicosis sigue siendo el mismo

Quinta. Los pacientes con psicosis afectiva tienen una duración de la psicosis sin tratar menor que los pacientes con psicosis no afectiva.

Sexta. Un buen apoyo social amplio es beneficioso sólo en los pacientes con bajo neuroticismo. En ellos, se asocia con una reducción de la DUP, mientras que en los que puntúan alto en neuroticismo se asocia a un aumento de la DUP.

Séptima. Hay una relación dosis-dependiente entre el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas de las dimensiones “voces”, “maniforme” y “síntomas schneiderianos de primer rango”.

Octava. El inicio del consumo de cannabis antes de los 17 años modifica el efecto del consumo diario de cannabis en la edad adulta en las dimensiones “voces” y “síntomas schneiderianos de primer rango”, con aumento de ambas.

Novena. El trauma infantil, el consumo de cannabis y el neuroticismo se asocian con riesgo aumentado de desarrollo de psicosis funcional. Los tres factores contribuyen a este riesgo de manera independiente.

REFERENCIAS

Alemaný S, Arias B, Fatjó-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, Ortet G, Gastó C, Fañanás L (2013) Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, in press.

Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD (2009) Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research* **109**, 24-37.

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* **2**, 1483-1486.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* **325**, 1212-1213.

Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* **184**, 110-117.

Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN (2006) The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* **11**, 47-55.

Bak M, Krabbendam L, Janssen I, de Graaf R, Vollebergh W, van Os J (2005) Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **112**, 360-366.

Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, Diaz FJ, Anguita M, Sarramea F, Cervilla J (2010) Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *Journal of Psychiatric Research* **44**, 413-420.

Barrigón ML, Diaz FJ, Gurpegui M, Ferrín M, Salcedo MD, Moreno-Granados JM, Cervilla J, Ruiz-Veguilla M (enviado para publicar) Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study

Bebbington PE, Bhugra D, Brugha T, Singleton N, Farrell M, Jenkins R, Lewis G, Meltzer H (2004) Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *The British Journal of Psychiatry* **185**, 220-226.

Bentall RP, Jackson HF, Pilgrim D (1988) Abandoning the concept of 'schizophrenia': some implications of validity arguments for psychological research into psychotic phenomena. *Br Journal of Clinical Psychology* **27**, 303-324.

Bourque F, van der Ven E, Malla A (2011) A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine* **41**, 897-910.

Braff DL, Ryan J, Rissling AJ, Carpenter WT (2013) Lack of Use in the Literature From the Last 20 Years Supports Dropping Traditional Schizophrenia Subtypes From DSM-5 and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*, in press

Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES (2001) A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry* **49**, 473-486.

Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Liu L, Babulas VP, Susser ES (2005) Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal Psychiatry* **162**, 767-773.

Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H (2002) Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia Research* **54**, 243-251.

Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB (2007) Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophrenia Research* **97**, 51-59.

Cannon M, Cotter D, Coffey VP, Sham PC, Takei N, Larkin C, Murray RM, O'Callaghan E (1996) Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *British Journal of Psychiatry* **168**, 368-371.

Cannon M, Jones PB, Murray RM (2002) Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* **159**, 1080-1092.

Cantor-Graae E, Nordström LG, McNeil TF (2001) Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research* **48**, 69-82.

Cantor-Graae E, Selten JP (2005) Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* **162**, 12-24.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM (1999) Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry* **56**, 162-168.

Carpenter WT (2011) The facts of schizophrenia: a personal commentary. *Schizophrenia Research* **128**, 3-4.

Carpenter WT, Tandon R (2013) Psychotic disorders in DSM-5: Summary of changes. *Asian Journal of Psychiatry* **6**, 266-268.

Chopra AK, Doody GA (2007) Schizophrenia, an illness and a metaphor: analysis of the use of the term 'schizophrenia' in the UK national newspapers. *Journal of the Royal Society of Medicine* **100**, 423-426.

Class QA, Abel KM, Khashan AS, Rickert ME, Dalman C, Larsson H, Hultman CM, Långström N, Lichtenstein P, D'Onofrio BM (2013) Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychological Medicine*, 1-14.

Cochran, W (1992) *Técnicas de muestreo*. México: CECSA (Compañía Editorial Continental). Ed 1ª

Collin G, Derks EM, van Haren NEM, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Cahn W (2012) Symptom dimensions are associated with progressive brain volume changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **138**, 171-176.

Collip D, Myin-Germeys I, van Os J (2008) Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* **34**, 220-225.

Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ (2004) Preliminary evidence of an association between childhood abuse and cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug and Alcohol Dependence* **76**, 311-316.

Coronas R, Arrufat F, Domènech C, Cobo J (2002) Factores de riesgo de aparición de esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica* **9**, 116-125.

Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I, De Graaf R, Vollebergh W, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, Henquet C, Spauwen J, Van Os J (2007) Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological medicine* **37**, 513-527.

Craddock N, Owen MJ (2005) The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry* **186**, 364-366.

Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Pelayo J (2005) Programa asistencial para fases iniciales de las psicosis de Cantabria (PAFIP) en *Fases Iniciales de las Enfermedades Mentales: Psicosis*. Barcelona: Masson. Ed J Vázquez Barquero, B Crespo-Facorro y A Herrán.

Díaz I, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, Tabarés-Seisdedos R, Suárez-Pinilla P, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2013) Predictors of clinical remission following a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *Psychiatry Research* **206**, 181-187.

Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW (2000) Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British journal of Psychiatry* **177**, 511-515.

Eysenck H y Eysenck S (1995) EPQ. Cuestionario de personalidad para niños y adultos (Formas A y J). TEA ediciones.

Fanous AH, Zhou B, Aggen SH, Bergen SE, Amdur RL, Duan J, Sanders AR, Shi J, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Freedman R, Dudbridge F, Holmans PA, Ripke S, Gejman PV, Kendler KS, Levinson DF, Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (2012) Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: polygenic effect on disorganized symptoms. *American Journal of Psychiatry* **169**, 1309-1317.

First M, Spitzer R, Gibbon M y Williams J (1997) *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (clinician version)*, Washington: American Psychiatric Association. Eds: First M, Spitzer R, Gibbon M y Williams J

Foundations' Fund for Research in Psychiatry (1968) *The Transmission of schizophrenia*, Pergamon

Geddes JR, Lawrie SM (1995) Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* **167**, 786-793.

González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutiérrez M, Ruiz de Azúa S, Ruiz I, Vieta E (2008) Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* **69**, 1210-1216.

Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* **160**, 636-645.

Gottesman II, Shields J y Meehl PE (1972) *Schizophrenia and genetics*

Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS, HGDH Research Group (2004) First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* **66**, 125-135.

Greene T (2007) The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *History Psychiatry* **18**, 361-379.

Gual A, Contel, Segura L, Ribas A, Colom J (2001) El ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos): un nuevo instrumento para la identificación prematura de bebedores de riesgo. *Medicina Clínica (Barcelona)* **117**, 685-689.

Hambrecht M, Häfner H (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry* **40**, 1155-1163.

Harley M, Kelleher I, Clarke M, Lynch F, Arseneault L, Connor D, Fitzpatrick C, Cannon M (2009) Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 1-8.

Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H (2003) Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychological Medicine* **33**, 97-110.

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO (1991) The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction* **86**, 1119-1127.

Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananás L, van Os J, Myin-Germeys I (2009) COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **119**, 156-160.

Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J (2006) Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders* **95**, 103-110.

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J (2005) Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* **330**, 11.

Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J (2005) The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* **31**, 608-612.

Horan WP, Blanchard JJ, Clark LA, Green MF (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia bulletin* **34**, 856-874.

Houston JE, Murphy J, Adamson G, Stringer M, Shevlin M (2008) Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin* **34**, 580-585.

Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F (2011) [Influence of paternal age in schizophrenia]. *Encephale* **37**, 199-206.

Janca A, Kastrup M, Katschnig H, López-Ibor JJ, Mezzich JE, Sartorius N (1996) The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **31**, 349-354.

Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, van Os J (2004) Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **109**, 38-45.

Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M (2008) The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine* **38**, 1157-1166.

Johns LC, van Os J (2001) The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review* **21**, 1125-1141.

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG (1988) The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* **2**, 119-125.

Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF (1986) The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *Br J Psychiatry* **148**, 115-120.

Johnstone EC, Crow TJ, Owens DG, Frith CD (1991) The Northwick Park 'Functional' Psychosis Study. Phase 2: maintenance treatment. *Journal of Psychopharmacology* **5**, 388-395.

Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P (1998) Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *American Journal of Psychiatry* **155**, 355-364.

Kapur S (2011) What Kraepelin might say about schizophrenia: just the facts. *Schizophrenia Research* **128**, 1-2.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**, 261-276.

Keshavan MS, Schooler NR (1992) First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophrenia Bulletin* **18**, 491-513.

Keshavan MS, Clementz BA, Pearlson GD, Sweeney JA, Tamminga CA (2013) Reimagining psychoses: An agnostic approach to diagnosis. *Schizophrenia Research*, in press

Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R (2011) Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophrenia Research* **127**, 3-13.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research* **106**, 89-107.

Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB (2012) Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia Research* **139**, 161-168.

Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB (2008) Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry* **65**, 146-152.

Kingdon D, Gibson A, Kinoshita Y, Turkington D, Rathod S, Morrison A (2008) Acceptable terminology and subgroups in schizophrenia: an exploratory study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **43**, 239-243.

Konings M, Henquet C, Maharajh HD, Hutchinson G, Van Os J (2008) Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **118**, 209-213.

Konings M, Stefanis N, Kuepper R, de Graaf R, ten Have M, van Os J, Bakoula C, Henquet C (2012) Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychological Medicine* **42**, 149-159.

Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O (2011) Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* **68**, 555-561.

Levin T (2006) Schizophrenia should be renamed to help educate patients and the public. *International Journal of Social Psychiatry* **52**, 324-331.

Lykouras L, Oulis P, Psarros K, Daskalopoulou E, Botsis A, Christodoulou GN, Stefanis C (2000) Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **250**, 93-100.

MacDonald AW, Schulz SC (2009) What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia Bulletin* **35**, 493-508.

MacDonald AW, Schulz SC (2011) The legacy of "just the facts". *Schizophrenia Research* **131**, 1-3.

Malaspina D (2001) Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophrenia Bulletin* **27**, 379-393.

Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T (2005) Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of General Psychiatry* **62**, 975-983.

Martínez-Ortega JM, Carretero MD, Gutiérrez-Rojas L, Díaz-Atienza F, Jurado D, Gurpegui M (2011) Winter birth excess in schizophrenia and in non-schizophrenic psychosis: sex and birth-cohort differences. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* **35**, 1780-1784.

Maxwell M and Maxwell M (1992) *Family Interview for Genetic Studies (FIGS): A Manual for FIGS, Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program*, Bethesda: National Institute of Mental Health.

McGrath J, Castle D (1995) Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **29**, 23-31.

Mednick SA, Huttunen MO, Machón RA (1994) Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **20**, 263-267.

Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D (1988) Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry* **45**, 189-192.

Meyer U, Yee BK, Feldon J (2007) The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist* **13**, 241-256.

Mirsky AF, Silberman EK, Latz A, Nagler S (1985) Adult outcomes of high-risk children: differential effects of town and kibbutz rearing. *Schizophrenia Bulletin* **11**, 150-154.

Molnar B, Buka S, Kessler R (2001) Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. *American Journal of Public Health* **91**, 753-760.

Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* **370**, 319-328.

Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G, Craig T, Morgan K, Dazzan P, Boydell J, Doody GA, Jones PB, Murray RM, Leff J, Fearon P (2008) Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychological Medicine* **38**, 1701-1715.

Morgan C, Reininghaus U, Fearon P, Hutchinson G, Morgan K, Dazzan P, Boydell J, Kirkbride JB, Doody GA, Jones PB, Murray RM, Craig T (2013) Modelling the interplay between childhood and adult adversity in pathways to psychosis: initial evidence from the AESOP study. *Psychological Medicine*, 1-13.

Morgan C, Abdul-Al R, Lappin JM, Jones P, Fearon P, Leese M, Croudace T, Morgan K, Dazzan P, Craig T, Leff J, Murray R, AESOP Study Group (2006) Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *The British journal of Psychiatry* **189**, 446-452.

Morris SE, Insel TR (2011) Reconceptualizing schizophrenia. *Schizophrenia Research* **127**, 1-2.

Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sørensen TL, Hougaard D, Yolken RH (2007) Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **33**, 741-744.

Murphy J, Houston JE, Shevlin M, Adamson G (2012) Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.

Murray CJ, Lopez AD (1997) Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global Burden of Disease Study. *Lancet* **349**, 1347-1352.

Murray RM, Van Os J (1998) Predictors of outcome in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **18**, 2S-4S.

Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M (2011) Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **20**, 317-327.

Obiols J (2000) El fin de la esquizofrenia: por una nueva nosología de las psicosis endógenas. *Psiquiatría Biológica* **7**, 249-253.

O'Carroll RE, Smith KB, Grubb NR, Fox KA, Masterton G (2001) Psychological factors associated with delay in attending hospital following a myocardial infarction. *Journal of Psychosomatic Research* **51**, 611-614.

Peralta V, Cuesta MJ (1994) Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* **53**, 31-40.

Peralta V, Cuesta MJ (2001) How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research* **49**, 269-285.

Peralta V, Cuesta MJ, Martínez-Larrea A, Serrano JF, Langarica M (2005) Duration of untreated psychotic illness: the role of premorbid social support networks. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **40**, 345-349.

Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA (2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* **162**, 1785-1804.

Ramsay CE, Flanagan P, Gantt S, Broussard B, Compton MT (2011) Clinical correlates of maltreatment and traumatic experiences in childhood and adolescence among predominantly African American, socially disadvantaged, hospitalized, first-episode psychosis patients. *Psychiatry Research* **188**, 343-349.

Ritsner MS (2009) *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes*, Springer.

Ruiz-Veguilla M, Barrigón ML, Díaz FJ, Ferrin M, Moreno-Granados J, Salcedo MD, Cervilla J, Gurpegui M (2012) The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament. *Psychiatry Research* **200**, 687-692

Ruiz-Veguilla M, Barrigón ML, Hernández L, Rubio JL, Gurpegui M, Sarramea F, Cervilla J, Gutiérrez B, James A, Ferrin M (2013) Dose-response effect between cannabis use

and psychosis liability in a non-clinical population: Evidence from a snowball sample. *Journal of Psychiatric Research* **47**, 1036-1043.

Sato M (2006) Renaming schizophrenia: a Japanese perspective. *World Psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* **5**, 53-55.

Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P (2008) Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *Journal of Psychiatric Research* **42**, 982-990.

Schmitz N, Malla A, Norman R, Archie S, Zipursky R (2007) Inconsistency in the relationship between duration of untreated psychosis (DUP) and negative symptoms: sorting out the problem of heterogeneity. *Schizophrenia Research* **93**, 152-159.

Sevy S, Robinson DG, Holloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, Goldman R, Lieberman J, Kane J (2001) Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **104**, 367-374.

Shevlin M, Murphy J, Houston JE, Adamson G (2009) Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing the effects of different temporal orderings based on the National Comorbidity Survey. **1**, 19-28.

Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, Wells DL, Moss SA (2004) Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *The British Journal of Psychiatry* **184**, 416-421.

St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, Zheng X, Gu N, Feng G, Sham P, He L (2005) Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* **294**, 557-562.

Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* **99**, 1333-1341.

Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, Verdoux H, Van Os J (2002) Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine* **32**, 347-358.

Sugranyes G, Flamarique I, Parellada E, Baeza I, Goti J, Fernandez-Egea E, Bernardo M (2009) Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *European Psychiatry* **24**, 282-286.

Surtees PG (1980) Social support, residual adversity and depressive outcome. *Social Psychiatry* **15**, 71-80.

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman JM (1996) Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of General Psychiatry* **53**, 25-31.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research* **102**, 1-18.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophrenia Research* **100**, 4-19.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2010) Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Research* **122**, 1-23.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2009) Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* **110**, 1-23.

Tienari PJ, Wynne LC (1994) Adoption studies of schizophrenia. *Annals of Medicine* **26**, 233-237.

Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Moring J, Nieminen P, Joukamaa M, Naarala M, Seitamaa M, Wahlberg KE, Miettunen J (2005) Observing relationships in Finnish adoptive families: Oulu Family Rating Scale. *Nordic Journal of Psychiatry* **59**, 253-263.

Van Os J, Gilvarry C, Bale R, Van Horn E, Tattan T, White I, Murray R (1999) A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. UK700 Group. *Psychological Medicine* **29**, 595-606.

van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L (2009) A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine* **39**, 179-195.

van Os, J 2001, Factores de riesgo para el inicio y la persistencia de la psicosis. En *Neurodesarrollo y esquizofrenia. Aproximaciones actuales*. Barcelona: Ars Medica, Barcelona.

van Os J, Jones PB (2001). Neuroticism as a risk factor for schizophrenia. *Psychological Medicine* **31**, 1129-1134.

van Os J (2011) From schizophrenia metafacts to non-schizophrenia facts. *Schizophrenia Research* **127**, 16-17.

van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008) Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin* **34**, 1066-1082.

Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bentall RP (2012) Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin* **38**, 661-671.

Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM (2012) Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **38**, 1118-1123.

Vazquez-Barquero JL 2005, 'Psicosis' in *Las fase iniciales de las enfermedades mentales: Psicosis*, Barcelona: Masson. Eds J Vazquez-Barquero, B Crespo-Facorro y A Herrán,

Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS (2004) Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* **161**, 501-506.

Weiser M, Werbeloff N, Levine A, Livni G, Schreiber S, Halperin D, Yoffe R, Davidson M (2010) CNS infection in childhood does not confer risk for later schizophrenia: a case-control study. *Schizophrenia Research* **124**, 231-235.

Wender PH, Rosenthal D, Kety SS, Schulsinger F, Welner J (1974) Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **30**, 121-128.

World Health Organization World Health Organization (ed.) 1993, *Composite International Diagnostic Interview (CIDI), version 1.1*, Geneva: World Health Organization.

Xu MQ, Sun WS, Liu BX, Feng GY, Yu L, Yang L, He G, Sham P, Susser E, St Clair D, He L (2009) Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia Bulletin* **35**, 568-576.

Yuii K, Suzuki M, Kurachi M (2007) Stress sensitization in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1113**, 276-290.

Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G (2008) Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *The British journal of psychiatry* **193**, 357-363.

ARTÍCULO 1



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires

Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: A clinical verification of an epidemiological hypothesis

María L. Barrigón^{a,b}, Manuel Gurpegui^{a,*}, Miguel Ruiz-Veguilla^{a,c}, Francisco J. Diaz^d, Manuel Anguita^e, Fernando Sarramea^c, Jorge Cervilla^f

^a Psychiatry and Neurosciences Research Group (CTS-549), Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

^b Psychiatry Service, Santa Ana Hospital, Motril, Granada, Spain

^c Developmental Neuropsychiatry Research Unit, Jaén Medical Center, Jaén, Spain

^d Department of Biostatistics, The University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA

^e Psychiatry Service, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

^f CIBERSAM Granada (CIB07/09/0036), Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 June 2009

Received in revised form 15 September 2009

Accepted 6 October 2009

Keywords:

Cannabis

Cocaine

Drug use

First-episode psychosis

Psychosis onset

Schizophrenia

ABSTRACT

Background: We analyzed the association of age at onset of psychosis treatment (AOPT) with having a history of cannabis use in patients with a first episode of non-affective psychosis. We also investigated the impact on the AOPT of exposure to cannabis in adolescence, compared with young adulthood, and of the additional exposure to cocaine.

Method: We recruited 112 consecutive patients (66 men and 46 women; age range, 18–57 years) with a first psychotic episode. The composite international diagnostic interview (CIDI) was used to assess drug use and to define the age at onset of heaviest use (AOHU) of a drug, defined as the age when drug was used the most for each patient. The effect of cannabis and cocaine AOHU on AOPT was explored through Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests, and logistic regression. Sex-adjusted cumulative hazard curves and Cox regression models were used to compare the AOPT of patients with and without a history of cannabis use, or associated cocaine use.

Results: We found that the AOPT was significantly associated with the use of cannabis, independently of sex, use of cocaine, tobacco smoking or excessive alcohol consumption. There was a dose–response relationship between cannabis AOHU and AOPT: the earlier the AOHU the earlier the AOPT. Hazard curves showed that patients with a history of cannabis use had a higher hazard of having a first-episode psychosis than the rest of the patients (sex-adjusted log-rank $\chi^2 = 23.43$, $df = 1$, $p < 0.001$). Their respective median AOPT (25th, 75th percentiles) were 23.5 (21, 28) and 33.5 years (27, 45) (for log-transformed AOPT, $t = 5.6$, $df = 110$, $p < 0.001$). The sex-adjusted hazard ratio of psychosis onset comparing both groups was 2.66 (95% CI, 1.74–4.05).

Conclusions: Our results are in favor of a catalytic role for cannabis use in the onset of psychosis.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

There is an extensive literature on the link between psychosis and substance use in general, and cannabis in particular. Previous studies show an association between substance use or abuse and schizophrenia (Regier et al., 1990; Hambrecht and Häfner, 2000; Kavanagh et al., 2004). The nature of this association has been a matter of controversy for the last two decades, especially the possible cause–effect relationship that may be involved in this association. An alternative explanation to the self-medication hypothesis

is the primary addiction hypothesis, which implies a dysregulated neural signaling drug reward – patients with schizophrenia would show an addictive behavior as a primary disease symptom (Chambers et al., 2001); the heavy use of drugs that enhance dopamine function, such as amphetamines, cocaine or cannabis, would precipitate or exacerbate psychotic symptoms.

A possible causal role of substance use or abuse in psychosis is supported by: (1) results from prospective cohort studies, reviewed by Arseneault et al. (2004), showing that cannabis use increases the subsequent risk of schizophrenia; (2) the onset of substance abuse precedes the onset of psychosis (Bühler et al., 2002); and (3) an earlier age at onset of psychosis for individuals with a history of cannabis use (Green et al., 2004; Veen et al., 2004; Barnes et al., 2006; González-Pinto et al., 2008). Moreover, Ruiz-Veguilla et al. (2009) recently reported fewer neurological

* Corresponding author. Address: Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Granada, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain. Tel.: +34 958 240704; fax: +34 958 246187.

E-mail address: gurpegui@ugr.es (M. Gurpegui).

soft signs among first-episode psychotic patients with a history of heavy cannabis use, suggesting the existence of different pathways for psychosis onset.

A great deal of literature supports the role of cannabis as a risk factor for psychosis (Arseneault et al., 2004; Henquet et al., 2005; Semple et al., 2005; Moore et al., 2007). Moreover, cannabis intoxication can lead to acute transient psychotic episodes in some individuals (D'Souza et al., 2004). A recent study using a prospective design (Degenhardt et al., 2007) shows that cannabis use by patients with schizophrenia predicts a small increase in psychotic symptoms, whereas psychotic symptoms do not predict more cannabis use. These findings do not support the self-medication hypothesis. On the other hand, the effect of exposure to cannabis on the presence of psychotic symptoms is significantly stronger when exposure occurs in early adolescence, as demonstrated in the Dunedin cohort prospective study (Arseneault et al., 2002), and in cross-sectional studies of Greek (Stefanis et al., 2004) and Trinidadian (Konings et al., 2008) young people.

Concerning stimulants, a study suggests that amphetamines may cause psychosis, especially when consumed in large amounts during long periods of time by people with schizoid or schizotypal personality traits (Chen et al., 2003). However, the evidence suggesting that stimulant use causes chronic psychosis or schizophrenia is weak (Curran et al., 2004). In the case of "cocaine-induced psychosis", most studies refer to acute intoxication (Brady et al., 1991; Satel and Edell, 1991; Cubells et al., 2005; Floyd et al., 2006) but, unlike cannabis and amphetamines, reports that etiologically link cocaine to chronic psychosis are very rare and not recent (Post, 1975). Veen et al. (2004) and Sugranyes et al. (2009) found a temporal relationship between cannabis use and earlier onset of schizophrenia, but these two studies did not control for the potential confounding effect of concurrent cocaine use. Sugranyes et al. (2009) excluded patients using other illicit substances, whereas Veen et al. (2004) reported that out of their 133 subjects only 14 (all males) had used cocaine and/or amphetamines in addition to cannabis before their first psychotic episode, and their age at onset of psychosis was not lower than the age of the males who had used only cannabis. This issue was addressed by González-Pinto et al. (2008) in a sample of patients with affective or non-affective psychosis (their relative proportion was not reported), who found no significant effects for the concurrent use of alcohol or other drugs (amphetamines or cocaine).

The influence of sex on age at onset of psychosis is a very consistent and classical finding in schizophrenia research: men have an earlier onset than women (Leung and Chue, 2000; Mueser and McGurk, 2004; Barnes et al., 2006). Thus, sex may be a potential confounding factor in studies of the relationship between substance use and psychosis, because younger age and male sex predominate among those who use drugs.

This study investigated a sample of patients with non-affective psychosis. The aims of the present study were: (i) to assess the hypothesis that cannabis use is associated with an earlier onset of psychosis, particularly during adolescence; (ii) to test the possible additional effect of consuming cocaine on the age at onset of psychosis; and (iii) to confirm that the effect of substance use on the onset of psychosis is independent of the potentially confounding effect of sex.

2. Materials and methods

2.1. Participants

This study included 112 patients in their first episode of non-affective psychosis. Subjects were recruited during their first contact with any of the mental outpatient or inpatient health services

at the southern half of the province of Granada, and the neighboring province of Jaén (Spain), between December 2003 and December 2008. The patients were considered to be suffering from psychosis if they presented at least one of the following symptoms: hallucinations of any kind, delusions, or disorganized symptoms. They were assessed with the psychosis section of the clinician version of the SCID-I (First et al., 1997). Since our study was performed in adult mental health services, our patients' age was 18 or older. We selected subjects with non-affective psychosis, excluding those with affective episodes (depressive or manic) involving psychotic symptoms and those with organic psychoses. We excluded a 21-year old male patient who had used only amphetamines (at age 20) and a 27-year old female patient who had used only cocaine (at age 22). We also excluded patients with a previous diagnosis of neurological disease or a history of head trauma with loss of consciousness. All the participants provided written informed consent, and the research protocol was approved by local Ethics Committees.

2.2. Assessment

Socio-demographic and clinical data were collected from information provided by patients and their relatives. The age at onset of psychosis treatment (AOPT) was operationally defined as the age at which the patient contacted for the first time any mental health service due to any psychotic symptom. In all but 10 patients, we assessed the duration of untreated psychosis (DUP), which was measured as the period of time in weeks from reported onset of psychotic symptoms till the date on which antipsychotic treatment was started (Norman and Malla, 2001).

As in previous studies (van Os et al., 2002; Weaver et al., 2003; Barnett et al., 2007), information on substance use was self-reported. Lifetime substance use was assessed by means of the initial questions of the L Section of the composite international diagnostic interview (CIDI) (World Health Organization, 1993) in order to determine drug use pattern. According to the CIDI, patients were considered to be drug users if they had used a particular drug five or more times. Drugs were classified into the following categories: cannabis, cocaine, amphetamines, hallucinogens and others (including inhalants and opiates). Using the CIDI, for each substance, we collected information about the age at onset of its heaviest use (AOHU), time from last consumption, and frequency of use during the period of heaviest use (daily or nearly every day, 3–4 days per week, 1–2 days per week, 1–3 days per month, less than once in a month). The following CIDI question assessed AOHU "Thinking of the year when you used [specific drug] the most, how old were you when first started to use that amount of drug?" Then, in order to determine the relationship between the AOHU of a specific drug (cannabis or cocaine) and AOPT, patients who had used the drug were classified into those who had an AOHU ≤ 17 , an AOHU from 18 through 20, or an AOHU ≥ 21 years. Urine toxicology screenings were performed in 64 patients. Subjects were also asked about tobacco smoking and weekly alcohol consumption. Excessive alcohol consumption was defined as an intake (in the last month) of more than 30 g of alcohol per day for men and more than 20 g for women (Martínez-Ortega et al., 2008).

2.3. Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS, version 15 (SPSS, Inc., 2003). In the current study, the dependent variable was the AOPT. The median AOPT of patients with a history of drug use was compared with that of patients without such a history by using an independent-samples *t* test. Since the distribution of AOPT was skewed and non-normal, the AOPT was log-transformed before applying the *t* test (Woodward, 1999). The AOPTs of men

and women were compared similarly. A Kruskal–Wallis test and *post-hoc* Mann–Whitney tests were used to compare the median AOPTs of patients with a cannabis AOHU ≤ 17 , patients with an AOHU from 18 through 20, patients with an AOHU ≥ 21 , and patients who had not used cannabis. Analogous comparisons were performed using cocaine in place of cannabis AOHU. A Mann–Whitney test was used to compare the AOPTs of patients who had used only cannabis vs. patients who had used cannabis and other drug(s).

A logistic regression model was built through a backward selection procedure. The dependent variable in the logistic model was having or not an AOPT ≤ 23 years, which was the first tertile of the AOPT (Table 2). As initial independent variables, the selection procedure included the categorized cannabis and cocaine AOHU, daily tobacco smoking, excessive alcohol consumption and sex.

We performed a survival analysis (Klein and Moeschberger, 1997) in which the survival time was the time from birth to the first episode of a non-affective psychosis, that is, the AOPT. The cumulative hazard curve for patients with a history of cannabis use was compared with that for the rest of the patients by using both unadjusted and (sex-adjusted) stratified log-rank tests. A similar comparison was performed between patients who had used cocaine versus the rest of the patients. For a particular age, the hazard rate is defined as the psychosis onset rate and is measured by the slope of the cumulative hazard curve at that age. The hazard rate for a particular age is the proportion of people per time unit who never suffered from psychosis before that particular age, and who will have a first-episode psychosis at that specific age (Klein and Moeschberger, 1997). Higher hazard rates determine a higher risk of early AOPT.

A Cox regression model was fit to compute the effect size of having a history of cannabis use on the hazard of psychosis onset at a particular age (Woodward, 1999). The AOPT was the survival time in the model, and history of cannabis use and sex were the independent variables. The effect size was measured as the hazard ratio corresponding to the cannabis use variable. A similar model was fit to compute the effect size of having a history of cocaine use. Since sex was an independent variable in the Cox models, the above effect sizes were sex-adjusted. The effect of sex on the hazard of psychosis onset was also investigated. The adequacy of Cox models was examined through log-minus-log plots. Cox models fit well.

3. Results

3.1. Socio-demographic and clinical data

Of the 112 patients, 66 (59%) were men. In this study, patients' age was the same as their AOPT. The median age (25th and 75th percentiles) was 27 years (22, 37; range 18–57). Concerning marital status, 67% (75/112) were single, 21% (24/112) married or living together, 10% (12/112) separated or divorced, and one patient was a widow. With regard to educational level, 19% (21/109) did not finish primary school, 45% (49/109) finished primary school, 23% (25/109) secondary school and 13% (14/109) university (three patients did not provide education level). Forty-three percent (45/105) were employed, 17% (18/105) students, 9% (9/105) housewives, 25% (26/105) unemployed and 7% (7/105) retired (seven patients did not provide occupation information). Sixty percent (67/112) of the patients were inpatients. Outpatients and inpatients did not differ significantly in demographic variables or drug use. Cannabis users differed from non-users in sex distribution [proportion of men: 69% (43/62) vs. 46% (23/50), respectively; $\chi^2 = 6.24$, $df = 1$, $p = 0.013$; OR = 2.7 (95% CI, 1.2–5.8)] and in marital status [proportion of married or cohabiting: 5% (3/62) vs. 42% (21/50);

$\chi^2 = 22.70$, $df = 1$, $p < 0.001$; OR = 14.2 (95% CI, 3.9–51.7)], but not in educational level.

After 6 months, the patients were re-evaluated and the following diagnoses were established: schizophrenia, 69.6% (78/112); schizophreniform disorder, 7.1% (8/112); schizoaffective disorder, 7.1% (8/112); delusional disorder, 4.5% (5/112); brief psychotic disorder, 8.9% (10/112); and psychotic disorder not otherwise specified, 2.7% (3/112).

3.2. Substance use and AOPT

Seventy-one percent (80/112) of patients were daily tobacco smokers, 51% (57/112) current (last month) alcohol users and 16% (17/109) excessive alcohol consumers (the same proportion in men as in women). Fifty-five percent (62/112) of patients had a lifetime history of cannabis use. Cocaine had been used by 33% of patients (37/112); amphetamines by 6% (7/112); hallucinogens by 7% (8/112); and other illegal drugs by 10% (11/112). Sixty percent (37/62) of cannabis users had used another illegal drug, all of them at least cocaine; 12% (13/112) of patients had consumed three different drugs, two patients (1.8%) had consumed four and two patients (1.8%) had consumed five. All patients who had used cocaine had also used at least one more drug, and all of them had used cannabis. The AOHU of cocaine and that of cannabis were highly correlated (Spearman $r_s = 0.41$; $p = 0.016$). Twenty-one percent (25/112) of the patients had used only cannabis.

For the patients who had used cannabis, the mean time from AOHU to AOPT was 6.3 years (SD = 5.8; range 0–23). The patterns of use for the two most frequently consumed drugs, cannabis and cocaine, are shown in Table 1. It is noteworthy that most cannabis users (86%, 53/62) were daily users during their period of heaviest cannabis consumption; 48% (29/61) of them had

Table 1
Patterns of cannabis and cocaine use in patients with a first episode of non-affective psychosis.

Pattern	Cannabis users (n = 62)	Cocaine users (n = 37)
<i>Time from last use to psychosis^a</i>		
Less than 2 weeks	47.5% (29/61)	11.1% (4/36)
2 weeks to 1 month	14.8% (9/61)	13.9% (5/36)
1–6 months	21.3% (13/61)	27.8% (10/36)
6–12 months	1.6% (1/61)	16.7% (6/36)
More than 12 months	8.2% (5/61)	30.6% (11/36)
<i>Frequency of use (within the period of heaviest use)^b</i>		
Daily	85.5% (53/62)	31.4% (11/35)
3–4 days per week	3.2% (2/62)	8.6% (3/35)
1–2 days per week	6.5% (4/62)	31.4% (11/35)
1–3 days per month	1.6% (1/62)	8.6% (3/35)
Less than 1 day per month	3.2% (2/62)	20% (7/35)
<i>Duration of the period of heaviest use^{c,d}</i>		
Less than 1 year	10 (6/60)	23.5% (8/34)
1–2 years	41.7% (25/60)	50% (17/34)
3–5 years	25% (15/60)	8.8% (3/34)
6–9 years	15% (9/60)	11.6% (4/34)
10 years or more	8.4% (5/60)	5.9% (2/34)
<i>Lifetime history of another drug use</i>		
Cannabis	–	100% (37/37)
Cocaine	59.7% (37/62)	–
Amphetamines	11.3% (7/62)	18.9% (7/37)
Hallucinogens	12.9% (8/62)	21.6% (8/37)
Opiates	6.5% (4/62)	10.8% (4/37)
Other substances	11.3% (7/62)	16.2% (6/37)

^a One cannabis user and one cocaine user did not provide information on the time from last use to psychosis onset.

^b One cocaine user did not provide information on frequency of use.

^c Two patients did not provide information on duration of the period of heaviest cannabis use and three on cocaine use.

^d Mean \pm S.D., 3.8 \pm 4.03 years for cannabis users and 2.6 \pm 3.2 years for cocaine users.

consumed cannabis within the two weeks previous to their inclusion into the study, and 62% (38/61) had consumed cannabis the previous month. The fact that most cannabis users were daily users impeded conducting analyses according to the severity of drug use.

The median AOPT (and 25th, 75th percentiles) for patients with a history of cannabis use was 23.5 years (21, 28), and for patients without a history it was 33.5 years (27, 45). The former median was significantly lower than the latter (for log-transformed AOPT, $t = 5.6$, $df = 110$, $p < 0.001$). Thus, the AOPT for patients with a history of cannabis use was significantly earlier than that for patients without a history. Also, the median AOPT for men [25 years (21, 34)] was significantly lower than that for women [29.5 years (25, 38)] (for log-transformed AOPT, $t = 2.34$, $df = 110$, $p = 0.021$).

3.3. Relationship of AOHU and poly-substance use with AOPT

The median AOPT of patients with an early exposure to cannabis (AOHU ≤ 17 years) was significantly earlier than that of patients with a cannabis AOHU between 18 and 20, patients with an AOHU ≥ 21 , or patients who had not used cannabis (Fig. 1). Also, the median AOPT differed significantly across the four groups determined by cocaine AOHU (AOHU ≤ 17 ; AOHU between 18 and 20; AOHU ≥ 21 ; and no cocaine use) (Kruskal–Wallis $\chi^2 = 14.51$, $df = 3$, $p = 0.002$). The median AOPT of patients with an early exposure to cocaine (AOHU ≤ 17 years) did not differ significantly from that of those whose AOHU was between 18 and 20 years (Mann–Whitney $p = 0.92$); these AOHU groups had significantly earlier median AOPT than the group with AOHU ≥ 21 (for both Mann–Whitney tests, $p < 0.05$), or the group of patients who never used cocaine (Mann–Whitney p -values < 0.01); patients with a cocaine AOHU ≥ 21 did not differ significantly in AOPT from those who never used cocaine (Mann–Whitney $p = 0.91$).

The median AOPT of patients who had used only cannabis was not significantly different from that of patients who had used other drug(s) besides cannabis, mainly cocaine [23 (25th and 75th percentiles, 20 and 28) vs. 24 (21 and 27.5) years; Mann–Whitney $p = 0.69$].

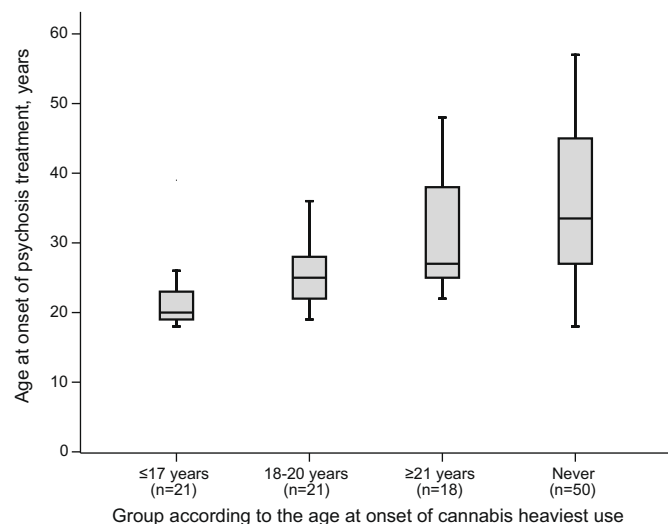


Fig. 1. Boxplot of the age at onset of psychosis treatment (AOPT) within four groups of patients determined by the age at onset of cannabis heaviest use (AOHU). The AOPT differs significantly between the groups (Kruskal–Wallis $\chi^2 = 34.00$, $df = 3$, $p < 0.001$). The AOPT of patients with cannabis AOHU ≤ 17 was significantly earlier than that of patients in any of the three other groups (for each of the three Mann–Whitney tests, $p \leq 0.01$). The AOPT of patients with an AOHU between 18 and 20 was significantly earlier than the AOPT of those who never used cannabis (Mann–Whitney $p = 0.001$) and borderline significantly earlier than that of patients with an AOHU ≥ 21 (Mann–Whitney $p = 0.082$). The AOPT of patients with an AOHU ≥ 21 was borderline significantly earlier than the AOPT of those who never used cannabis (Mann–Whitney $p = 0.077$).

Among the patients who had used cannabis, there was a high, significant correlation between the AOPT and cannabis AOHU (Spearman $r_s = 0.58$, $p < 0.001$); the partial correlation between the AOPT and cannabis AOHU, controlling for sex, was 0.57 ($p < 0.001$). Moreover, among those patients who had used only cannabis ($N = 25$) there was a significant correlation between the AOPT and cannabis AOHU ($r_s = 0.63$, $p = 0.001$); their partial correlation controlling for sex was 0.46 ($p = 0.027$). There was also a significant correlation between the AOPT and cocaine AOHU ($r_s = 0.58$, $p < 0.001$, $N = 34$); their partial correlation controlling for sex was 0.72 ($p < 0.001$).

The final logistic model of AOPT ≤ 23 years included only the categorized cannabis AOHU variable (Table 2). The odds of having an AOPT ≤ 23 years in patients who started consuming cannabis heavily at 17 years of age or earlier was 19 times higher than the odds in patients who never used cannabis (95% CI, 5.2–71.5). There was a dose–response effect: the odds of having an AOPT ≤ 23 years decreased with AOHU (Table 2). After controlling for cannabis AOHU, sex did not have a significant effect on having an earlier AOPT ($p = 0.28$). Moreover, the logistic analysis of AOPT ≤ 23 in patients who had used cannabis showed that, after controlling for AOHU of cannabis, the additional use of cocaine (with or without other additional drugs) did not influence the odds of having an AOPT ≤ 23 . After adding the variables tobacco smoking and excessive alcohol consumption to the logistic model described in Table 2, the odds ratios and p -values for the AOHU variable did not change substantially. Moreover, smoking and alcohol use did not have significant effects on AOPT.

The median DUP was 5.5 weeks (25th and 75th percentiles, 1 and 30). The DUP of cannabis users [median 5.0 (1.0 and 22.0; $N = 54$)] was not significantly different from that of non-users [median 6.5 (0.5 and 42.5; $N = 48$)] (Mann–Whitney $p = 0.76$). Men and women did not differ significantly in DUP. Within sex groups, cannabis users and non-users did not differ significantly in DUP (data not shown).

3.4. Comparison of the AOPT in patients with a history of cannabis use vs. others by using survival analysis

The cumulative hazard curve for patients with a history of cannabis use was significantly different from that for patients without a history, even after adjusting for sex (Fig. 2). Cannabis users had significantly higher rates of psychosis onset than non-users; this

Table 2

Logistic regression analysis of the effect of cannabis AOHU on having an AOPT ≤ 23 years in 110^a patients with non-affective first-episode psychosis.^b

	OR (95% CI) ^c	Wald χ^2	df	P-Value
Cannabis AOHU		22.8	3	<0.001
Never used cannabis ^d ($n = 50$)	1.0			
AOHU ≥ 21 years ($n = 18$)	0.91 (0.22–3.8)	0.02	1	0.90
AOHU between 18 and 20 years ($n = 21$)	3.4 (1.1–10.5)	4.6	1	0.03
AOHU ≤ 17 years ($n = 21$)	19.4 (5.2–71.5)	19.8	1	<0.001

AOHU: age at onset of heaviest use; AOPT: age at onset of psychosis treatment; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

^a Two patients did not provide information on cannabis AOHU.

^b A backward selection procedure selected only the categorized cannabis AOHU as a significant independent variable. The other variables utilized in the selection procedure were the categorized cocaine AOHU, daily tobacco smoking, excessive alcohol consumption and sex.

^c A particular odds ratio compares the odds of starting psychosis treatment at 23 years of age or earlier in patients who had the corresponding cannabis AOHU versus the odds in patients who had never used cannabis.

^d The reference category consisted of the patients who had never used cannabis.

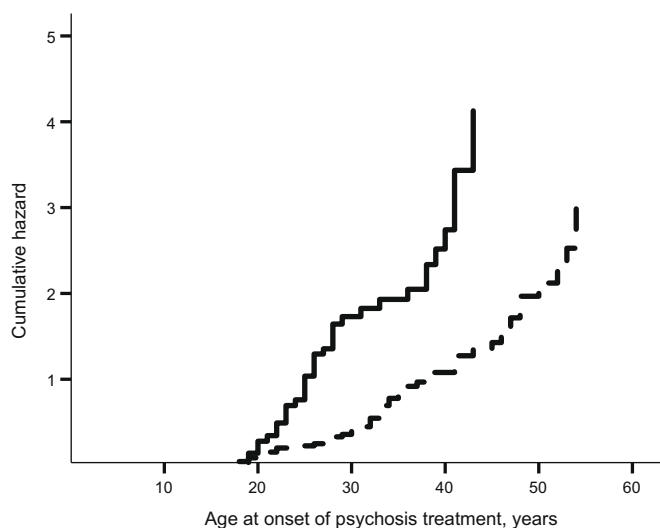


Fig. 2. Cumulative hazard curves for the age at which the first episode of non-affective psychosis occurs in patients who had a history of cannabis use (solid line, $n = 62$) versus patients who did not have a history (dotted line, $n = 50$). The two curves were significantly different (log-rank $\chi^2 = 26.63$, $df = 1$, $p < 0.001$), even after controlling for sex (stratified log-rank $\chi^2 = 23.43$, $df = 1$, $p < 0.001$). Psychosis onset rates were higher for patients with a history of cannabis use than they were for patients without it, especially before an age of about 30 years.

can be concluded from the steeper cumulative hazard curve observed in cannabis users. Among males, the cumulative hazard curve for patients with a history of cannabis use was significantly different from that for patients without a history (log-rank $\chi^2 = 11.17$, $df = 1$, $p = 0.001$). Among females, the curves were also significantly different (log-rank $\chi^2 = 13.39$, $df = 1$, $p < 0.001$).

3.5. Comparison of patients with a history of cocaine use vs. others

The cumulative hazard curve for patients with a history of cocaine use ($N = 37$; all of them had used cannabis as well) was significantly different from that for patients without such a history ($N = 75$) (log-rank $\chi^2 = 14.37$, $df = 1$, $p < 0.001$). Cocaine users had significantly higher rates of psychosis onset than non-users. Further, after adjusting for sex, the two curves remained significantly different (stratified log-rank $\chi^2 = 11.50$, $df = 1$, $p = 0.001$).

3.6. Effect size of history of drug use on the hazard of psychosis onset

According to Cox regression analysis of AOPT, having a history of cannabis use had a sex-adjusted significant effect on the hazard of psychosis onset ($\chi^2 = 20.57$, $df = 1$, $p = 0.001$). The sex-adjusted hazard ratio that compared the hazard of psychosis onset in patients with a history of cannabis use versus patients of comparable age without a history was 2.66 (95% CI, 1.74–4.05). Thus, at a given age, the hazard of having a first psychotic episode was about 3 times as great for patients with, compared to without, a history of cannabis use. After adjusting for history of cannabis use, sex did not have a significant effect on the hazard of psychosis onset at any age ($\chi^2 = 0.55$, $df = 1$, $p = 0.46$; hazard ratio comparing men vs. women, 1.16; CI, 0.79–1.71). According to a readjusted Cox regression model, there was not a significant interaction between cannabis use and sex on the AOPT ($p = 0.99$).

Having a history of cocaine (plus cannabis) use had a significant effect on the hazard of psychosis onset at any age (sex-adjusted $\chi^2 = 9.68$, $df = 1$, $p = 0.002$). The sex-adjusted hazard ratio that compared patients with a history of cocaine use vs. patients without a history was 2.01 (95% CI, 1.30–3.12). After adjusting for his-

tory of cocaine use, sex did not have a significant effect on the hazard of psychosis onset ($\chi^2 = 0.60$, $df = 1$, $p = 0.44$; hazard ratio, 1.17; CI, 0.78–1.76). According to a readjusted Cox model, there was not a significant interaction between cocaine use and sex on the AOPT ($p = 0.18$). In a Cox regression model of AOPT that included cannabis use, cocaine use and sex, only cannabis use was significant ($p < 0.001$) (cocaine use $p = 0.83$; sex $p = 0.51$).

4. Discussion

4.1. Main findings, strengths and limitations of the study

We found an earlier psychosis onset in patients who reported a lifetime history of cannabis use, which is not explained by sex. In patients who developed a non-affective psychosis, the hazard of having their first psychotic episode at a particular age increased by a factor of about 3 in cannabis users vs. non-users. When cannabis consumption started to be the heaviest during adolescence (≤ 17 years), the risk of an early AOPT was significantly higher in comparison with starting the heaviest consumption at later ages, or in comparison with patients who never used cannabis. However, we did not find a significant effect of an additional use of cocaine (with or without other additional drugs) on the AOPT, which is consistent with previous studies suggesting no significant effects of cocaine or other drugs (Arseneault et al., 2002; Barnes et al., 2006; González-Pinto et al., 2008). Moreover, after adjusting for the potential confounding effects of tobacco smoking and excessive alcohol consumption, the effects of AOHU on AOPT were essentially the same as those observed without adjusting for smoking and alcohol (described in Table 2). Our study suggests a possible catalytic effect of previous or current cannabis use on psychosis onset. This effect was described and measured through both a comparison of cumulative hazard curves and fitting a Cox model, which are survival-analysis methodologies able to provide a dynamic description of events.

Although most subjects who used drugs consumed cannabis, initially we did not limit our analysis to this substance but adopted a real world approach, considering all types of illegal drugs. However, only two patients had used an illegal drug in the absence of cannabis and we decided, for the sake of clarity, to exclude them from the current study. Moreover, we analyzed the potential additional effect of the use of other drugs, particularly cocaine. Most previous studies on this topic focused their investigations exclusively on the relationship between cannabis use and the prevalence of psychosis and its associated features (for a review, see Arseneault et al., 2004; Henquet et al., 2005; Semple et al., 2005; Moore et al., 2007). Our study replicated the finding that cannabis is the most commonly used drug in patients with first-episode psychosis (Hambrecht and Häfner, 2000; Kavanagh et al., 2004). In addition, the AOPT was significantly correlated with cocaine AOHU (although all cocaine users had used cannabis), and also with cannabis AOHU among those patients who had used only cannabis, which is consistent with a recent report (Barnett et al., 2007).

Our analyses were based on the age at first contact with mental health services due to psychotic symptoms, which is a more pragmatic and reliable variable than a reported age at onset of psychotic symptoms, which would be a more valid measure if it were precisely measured. Nevertheless, the onset of psychotic symptoms was posterior to the onset of cannabis use after a median time of 4 years (25th and 75th percentiles, 2 and 9). Therefore, it is not plausible that drug consumption has occurred in response to psychotic symptoms.

With a few exceptions (Cantor-Graae et al., 2001; Sevy et al., 2001), an earlier onset of psychosis in cannabis users is a consistent finding across the schizophrenia scientific literature (see

Moore et al., 2007 for a review). Moreover, compared to women, men show an earlier onset of schizophrenia (Loranger, 1984) or an increased schizophrenia incidence risk (Aleman et al., 2003). This suggests that the effect of cannabis use on age at onset of psychosis may be confounded by the effect of male sex, and that appropriate designs or statistical methodologies must be used to separate these effects. Our analyses of drug use adjusted for sex, as some other studies did (Stefanis et al., 2004; Veen et al., 2004; Barnes et al., 2006; González-Pinto et al., 2008; Konings et al., 2008; Sugranyes et al., 2009).

As a limitation of our study, it is possible that a few patients with a first episode of non-affective psychosis from our catchment area were not included. Another limitation is that our data include self-reports on substance use. However, although our biochemical testing does not provide information on lifetime drug use, studies based on urine and hair analyses (van Os et al., 2002; Weaver et al., 2003) support the reliability and validity of self-reported drug use. Contrary to claims of underestimation (Barnett et al., 2007), there were no false negative reports and there were even false positive reports among the patients who underwent urine testing (probably explained by an exposure beyond 2–4 weeks earlier). Finally, it should be recognized that we did not control for the potential confounding effects of other possible psychiatric disorders.

4.2. Comparison with previous studies

Our study confirmed the finding of previous studies of first-episode psychosis populations (Hambrecht and Häfner, 2000; Bühler et al., 2002; Green et al., 2004; Veen et al., 2004; González-Pinto et al., 2008; Sugranyes et al., 2009) that patients with incident psychosis and history of cannabis use tend to be younger and are frequently male [in our study, 69% (43/62) of patients with a history of cannabis use were men]. Moreover, our results are consistent with those of previous studies that also controlled for the effect of sex (Stefanis et al., 2004; Veen et al., 2004; Barnes et al., 2006; González-Pinto et al., 2008; Konings et al., 2008; Sugranyes et al., 2009). These results suggest an association of cannabis use with an earlier psychosis onset that is independent of the effect of sex.

Differences in age at onset of psychosis have been found between patients with and without a history of any substance use (Barnes et al., 2006) or between patients with and without a history of cannabis use (Barnes et al., 2006; Sugranyes et al., 2009). An earlier onset of psychosis in cannabis users was also found using survival analysis (Veen et al., 2004; González-Pinto et al., 2008), without a significant additional effect when other drugs were involved (González-Pinto et al., 2008). According to a case-registry study (Arendt et al., 2005), the age at first diagnosis of schizophrenia was significantly earlier in subjects (men and women analyzed together) with a previous cannabis-induced psychosis; within that sample, men were at a higher hazard than women of developing a subsequent schizophrenia-spectrum disorder (in a Cox regression model controlling for age, the hazard ratio was 1.82).

According to three recent reviews on cannabis use as a possible cause of psychosis (Arseneault et al., 2004; Henquet et al., 2005; Moore et al., 2007), the risk of developing psychosis among cannabis users is about twice as high as that among non-users. In their meta-analyses, these three research groups found pooled odds ratios ranging from 2.1 to 2.3 (95% CI, 1.5–2.9). Thus, our results are fairly consistent with previous studies in that, among our patients, the sex-adjusted hazard ratio that compared the hazard of psychosis onset in patients with a history of cannabis use vs. patients without was 2.66 (95% CI, 1.74–4.05). However, an advantage of our study design is that hazard ratios of AOPT essentially compare the risks of two groups of patients of comparable age, whereas odds ratios do not necessarily perform age-corrections.

4.3. Cannabis use as a catalyst for psychosis

Beyond the effects of male sex and cocaine use, cannabis use was associated with an earlier onset of non-affective psychosis. It might be argued that the association between cannabis and psychosis may be due to chance, since both events (cannabis use and psychosis) peak around the same age, and that the overrepresentation of cannabis use among patients with psychosis may only reflect the increase of cannabis use rates in the general population, especially among younger people, which has been occurring in recent years. However, according to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2006), the 12-month prevalence of cannabis use among the adult Spanish population was about a fourth the rate among our patients. Similarly, a decade ago in Germany, the prevalence of drug abuse (mostly cannabis) among patients with first episode of schizophrenia was reported to be twice the rate in the general population (Hambrecht and Häfner, 1996). On the other hand, the lifetime rate of cannabis use in our sample (55%) is close to the 60% recently reported in another Spanish study (Sugranyes et al., 2009).

Our study confirmed the hypothesis that exposure to cannabis during adolescence has a stronger effect than a later exposure (Arseneault et al., 2002; Stefanis et al., 2004; Konings et al., 2008), although the studies in New Zealand (Arseneault et al., 2002) and Greece (Stefanis et al., 2004) set the cut-off for comparing the age of cannabis use at <16 years, the study in Trinidad (Konings et al., 2008) at age <14, and our study at age <18. We could not explore a dose-effect (comparing cannabis use, abuse and dependence) similar to that explored by González-Pinto et al. (2008), since most of our patients were daily cannabis users (Table 1). However, we found a dose-effect in the relationship between cannabis AOHU and AOPT (Table 2).

Although this study's design does not allow demonstrating a causal relationship between cannabis use and psychosis, the following findings in our patients are in favor of such a hypothesis: (1) there was nearly a threefold increase in the hazard of psychosis onset, and exposure to cannabis in adolescence (before age 18) was strongly associated with AOPT; (2) the heaviest cannabis use occurred 6 years on average before psychosis; and (3) there was a significant, sex-adjusted positive correlation of AOPT with cannabis AOHU. Cannabis effects on the brain, during a developmental period in which maturation is still unfinished, may be (at least partly) responsible for this causal relationship (van Nimwegen et al., 2005; Viveros et al., 2005). Neuroimaging studies have found brain-structure abnormalities in adolescents who had used cannabis daily for at least one year in comparison with age-matched non-users (Ashtari et al., 2009), and in subjects who started cannabis use prior to age 17 in comparison with subjects who started at age 17 or older (Wilson et al., 2000). Our findings are consistent with those from the Dunedin cohort: exposure to cannabis in early adolescence was associated with a higher risk of adult psychosis than exposure to cannabis at a later age (Arseneault et al., 2002).

Our survival analysis showed that the use of cocaine (all our 37 cases also used cannabis) was also significantly associated with earlier onset of psychosis, even after controlling for sex. However, we could not demonstrate any additional effect of cocaine on cannabis, since the cumulative hazard curves (of the only-cannabis group and the cocaine-and-cannabis group) almost completely overlapped and the logistic regression analysis showed a non-significant effect for cocaine use. González-Pinto et al. (2008) find no significant effects of other drugs on the age at onset of psychosis. When studying clinical samples like ours it seems appropriate to look at the interaction between stimulants and cannabinoids, since it has been demonstrated that chronic exposure of rats to Δ^9 -tetrahydrocannabinol potentiates the psychomotor effects of amphetamine (Gorriti et al., 1999; Lamarque et al., 2001), while

an acute administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol antagonizes such effects (Gorriti et al., 1999). Future studies should compare the psychopathological or neuropsychological features of first-episode psychosis patients who use cocaine (alone and in combination with cannabis), only cannabis or no drug. The age at onset of cocaine use seems to be a relevant variable for the induction of psychotic symptoms (Floyd et al., 2006).

In conclusion, according to our results, previous and current cannabis use anticipates the onset of psychosis; hence we can say that cannabis use may be, in epidemiological terms, a catalyst for psychosis that shortens the induction time. We therefore agree with a model proposing that psychosis is caused by an interaction between background genetic factors and environmental events, such as cannabis use (Cougard et al., 2007). Moreover, the catalytic effect of cannabinoids occurs beyond the potential confounding effects of male sex. Our report has important implications for both clinical psychiatry and public health, since lifetime cannabis use confers a threefold increase in the risk of psychosis.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

Contributors

María L. Barrigón has participated in the design of the study, the collection of data, the interpretation of the data and the drafting the article; she approved the final version of the manuscript.

Manuel Gurpegui has participated in the design of the study, the statistical analysis and interpretation of the data and the drafting the article; he approved the final version of the manuscript.

Miguel Ruiz-Veguilla has participated in the design of the study and the collection and interpretation of the data; he revised critically the draft and approved the final version of the manuscript.

Francisco J. Diaz has conducted the statistical analysis and has participated in the interpretation of the data; he revised critically the draft and approved the final version of the manuscript.

Manuel Anguita has participated in the design of the study and the collection and interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript.

Fernando Sarramea has participated in the design of the study and the collection and interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript.

Jorge Cervilla has participated in the design of the study and the interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript.

Role of founding source

The founding sources did not participate in the collection of data, the interpretation of the results or the writing of the manuscript. They have not taken part in the decision of submitting the manuscript for publication.

This study was partially funded by Grant No. 379/05 of the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, by Fundación para Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO), by Grant GI8374199 (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias 2007, BOE 263, 2 noviembre 2007), and by the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (Ref. SAF2004-01310). The study was also cofunded by a grant (Proyecto de Excelencia 541A-640.00) of the Consejería de Innovación de la Junta de Andalucía and by CIBER Salud Mental Granada (CIB07/09/0036).

Acknowledgements

The authors appreciate the collaboration of Drs. Andrés Fontalba, Luis Gomis, Estíbaliz Gordo and Antía Brañas in the recruitment and assessment of part of the patients. The present report is nested in a larger study on risk factors for first-episode psychosis (the ESPIGAS Study), in whose design Drs. Blanca Gutiérrez and Jesús Fernández-Logroño collaborated. The authors are grateful to Jean Sanders for editing assistance. David Gurpegui helped with figure drawing.

References

- Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:565–71.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:510–5.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 2002;325:1212–3.
- Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:110–7.
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatry Research* 2009;43:189–204.
- Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:237–42.
- Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:515–20.
- Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52:509–12.
- Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse – a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia Research* 2002;54:243–51.
- Cantor-Graae E, Nordström LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research* 2001;48:69–82.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001;15:71–83.
- Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh EW, Hsiao CC, et al. Premorbid characteristics and comorbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychological Medicine* 2003;33:1407–14.
- Cougard A, Marcellis M, Myin-Germeys I, De Graaf R, Vollebergh W, Krabbendam L, et al. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological Medicine* 2007;37:513–27.
- Cubells JF, Feinn R, Pearson D, Burda J, Tang Y, Farrer LA, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the scale for assessment of positive symptoms for cocaine-induced psychosis (SAPS-CIP). *Drug and Alcohol Dependence* 2005;80:23–33.
- Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:196–204.
- Degenhardt L, Tennant C, Gilmour C, Gilmour S, Schofield D, Nash L, et al. The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychological Medicine* 2007;37:927–34.
- D'Souza C, Cho HS, Perry EB, Krystal JH. A cannabinoid model psychosis, dopamine-cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. In: Castle JD, Murray R, editors. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 142–66.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Annual report 2006. Available from: <http://ar2006.emcdda.europa.eu/download/ar2006-en.pdf>.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (clinician version). 1st ed. Washington: American Psychiatric Association; 1997.
- Floyd AG, Boutros NN, Struve FA, Wolf E, Oliwa GM. Risk factors for experiencing psychosis during cocaine use: a preliminary report. *Journal of Psychiatry Research* 2006;40:178–82.
- González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutiérrez M, et al. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:1210–6.
- Gorriti MA, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Palomo T. Chronic delta (Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. *European Journal of Pharmacology* 1999;365:133–1342.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute

- response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* 2004;66:125–35.
- Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1996;40:1155–63.
- Hambrecht M, Häfner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2000;34:468–75.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:608–12.
- Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L, Chant DC, Carr V, Evans M, et al. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research* 2004;66:115–24.
- Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data*. New York: Springer; 1997.
- Konings M, Henquet C, Maharajh HD, Hutchinson G, Van Os J. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008;118:209–13.
- Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. Chronic treatment with Delta(9)-tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology* 2001;41:118–29.
- Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 2000;401:S3–S38.
- Loranger AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1984;41:157–61.
- Martínez-Ortega JM, Jurado D, Gurpegui M. Nicotine dependence vs. daily smoking as a meaningful variable: implications for clinical and epidemiological psychiatric studies. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008;32:1972–7.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319–28.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063–72.
- Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychological Medicine* 2001;31:381–400.
- Post RM. Cocaine psychoses: a continuum model. *American Journal of Psychiatry* 1975;132:225–31.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511–8.
- Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, et al. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophrenia Research* 2009;107:158–64.
- Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *American Journal of Psychiatry* 1991;148:1708–11.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 2005;19:187–94.
- Sevy S, Robinson DG, Holloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, et al. Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;104:367–74.
- SPSS Inc. *SPSS advanced models 12.0*. Chicago, USA: SPSS Inc.; 2003.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:1333–41.
- Sugranyes G, Flamarique I, Parellada E, Baeza I, Goti J, Fernandez-Egea E, et al. Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *European Psychiatry* 2009;24:282–6.
- van Nimwegen L, de Haan L, van Beveren N, van den Brink W, Linszen D. Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;427:S35–42.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology* 2002;156:319–27.
- Veen ND, Seltén JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:501–6.
- Viveros MP, Llorente R, Moreno E, Marco EM. Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. *Behavioural Pharmacology* 2005;16:353–62.
- Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, et al. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *British Journal of Psychiatry* 2003;183:304–13.
- Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain. Morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases* 2000;19:1–22.
- Woodward M. *Epidemiology. Study design and data analysis*. 1st ed. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC; 1999.
- World Health Organization. *Composite international diagnostic interview (CIDI), version 1.1*. Geneva, Switzerland; 1993.

ARTÍCULO 2

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.Sciencedirect.com)

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

The duration of untreated psychosis is associated with social support and temperament

Miguel Ruiz-Veguilla^{a,*}, Maria Luisa Barrigón^b, Francisco Javier Diaz^c, Maite Ferrin^{d,e}, Josefa Moreno-Granados^a, Maria Dolores Salcedo^a, Jorge Cervilla^f, Manuel Gurpegui^g

^a Grupo Psicosis y Neurodesarrollo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío /CSIC/Universidad de Sevilla, Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Sevilla, Spain

^b Psychiatry Service, Santa Ana Hospital, Motril, Granada, Spain

^c Department of Biostatistics, The University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA

^d Estella Mental Health Center, Garcia Orcyoyen Hospital, Camino de Logrono 4, 31200 Estella-Lizarra, Navarra, Spain

^e Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, London, UK

^f CIBERSAM Granada (CIB07/09/0036), Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

^g Psychiatry and Neurosciences Research Group (CTS-549), Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 April 2011

Received in revised form

13 November 2011

Accepted 17 March 2012

Keywords:

First episode psychosis

Neuroticism

Extraversion

ABSTRACT

The duration of untreated psychosis (DUP) has been suggested to be a modifiable factor influencing psychosis outcome. There are many studies on the factors that predict DUP, although with contradictory findings. Although temperament has been associated with seeking help in other pathologies, studies about how temperament influences DUP are lacking. This study explored the role of temperament (measured by the Eysenck Personality Inventory Questionnaire) on DUP and tested the hypothesis that social support modifies the effects of neuroticism and extraversion on DUP. We evaluated 97 first-episode psychosis patients. The effect of temperament, affective diagnosis and social support (measured by the Social Support Index) on DUP was explored through a multivariate analysis using Cox regression model. Once psychotic symptoms had started, a patient with affective psychosis was 76% more likely to start antipsychotic medications than a patient with non-affective psychosis of comparable time without treatment (adjusted hazard ratio, HR, 1.76; 95% CI, (1.07, 2.9)). There was a significant interaction between diffuse social support and neuroticism ($p=0.04$). Among patients who had a good diffuse social support, a patient with a high neuroticism score was 45% less likely to start antipsychotic medication than a time-comparable patient with a low neuroticism (HR, 0.55 (0.32, 0.95)). Among patients who had a low neuroticism score, a patient with poor diffuse social support was 56% less likely to start antipsychotic medication than a comparable patient with good support (HR, 0.44 (0.23, 0.86)). In conclusion, patients with affective psychosis had significantly shorter DUPs. In patients with a good diffuse social support, low neuroticism scores were significantly associated with decreased DUP. In patients with low neuroticism scores, a poor diffuse social support was associated with a significant increase in DUP.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Many studies have reported substantial delays between the onset of psychotic illness and initiation of an adequate treatment (Norman and Malla, 2001). This period of time, named duration of untreated psychosis (DUP), shows high variability among studies—reported means range from 22 to over 159 weeks (Norman and Malla, 2001). Long periods of psychosis without

treatment bring unnecessary distress to both family and patients. Recent meta-analyses showed that DUP has a modest association with functional and symptomatic outcomes (Marshall et al., 2005; Peralta et al., 2005; Perkins et al., 2005; Farooq et al., 2009). Thus, DUP is considered as a potentially modifiable factor influencing outcome. However, we still know little about the determinants of DUP. Although some factors associated with increased delays have been identified (e.g. affective psychosis (Morgan et al., 2006), premorbid adjustment (O'Carroll et al., 2001; Schimmelmann et al., 2008), negative symptoms (Schmitz et al., 2007), social network (Peralta et al., 2005) and insight (Drake et al., 2000)), findings have been contradictory. Previous studies have reported a relation between diagnosis and DUP. They have reported that non-affective psychosis shows longer DUP than affective psychosis

* Correspondence to: Grupo Psicosis y Neurodesarrollo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío /CSIC/Universidad de Sevilla, Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Avda. Manuel Siurot s/n, 41003 Sevilla, Spain. Tel./fax: +34 955 008001.

E-mail address: miguel.ruiz.veguilla.sspa@juntadeandalucia.es (M. Ruiz-Veguilla).

(Craig et al., 2000; Morgan et al., 2006). Contradictory findings have been reported in relation with social adjustment and DUP. Many studies have reported an association between poor pre-morbid adjustment and long DUP (First et al., 1997; Amminger et al., 2002; Schimmelmann et al., 2008; Oliveira et al., 2010), whereas others have not (Larsen et al., 1996; Ho et al., 2000; Norman et al., 2004). Schmitz et al. (2007) reported heterogeneous results in the same sample in relation with negative symptoms and DUP. They found four groups with different or opposite associations between negative symptoms and DUP. Insight was proposed as a factor that delays treatment in psychosis. Poor insight was associated with long DUP (Drake et al., 2000). This heterogeneity of results could be partly explained by the presence of uncontrolled confounding factors (Rodríguez Solano and González De Chávez, 2000), and by the fact that variations in some factors may modify the effects of other factors on DUP (Verdoux et al., 1998) (i.e., by the existence of interactions). Unfortunately, few studies have examined the possibility of interactions between two or more factors related with long DUP. Knowing these interactions may clarify our knowledge about DUP and thus help professionals to design interventions that promote early psychiatric treatments.

In other pathologies, temperament can predict delays in treatment. Berndt et al. (1980) showed that low neuroticism and high extraversion predict a short delay in the treatment of cancer. A high score in neuroticism predicts a short delay in seeking help in myocardial infarction (O'Carroll et al., 2001).

Neuroticism is characterized by high levels of tension, hypochondria and negative effects. Extraversion, according to Eysenck's theory (Eysenck and Eysenck, 1995) is characterized by talkative, positive effects (feeling good). Surprisingly, there is a lack of studies investigating the possible influence of temperament on DUP and, if such influence exists, whether some environmental factors may modify this influence. Social network appears to be a relevant factor for long DUP (Peralta et al., 2005), yet the extraversion variable may be a confounder when investigating the effect of social network on DUP. On the other hand, we can surmise that subjects with high neuroticism may seek help quicker than those with low neuroticism, and may have a better pre-morbid social network (O'Carroll et al., 2001; Thimm, 2010).

In this study, we sought to investigate the relationship between temperament, social support and DUP. We also tested the hypothesis that social support modifies the effect of temperament on DUP.

2. Methods

2.1. Subjects

All patients aged between 18 and 65 years who had a first episode of functional psychosis according to the DSM-IV (295–298 psychosis codes) (APA, 1994), and were consecutively attended at the Complejo Hospitalario de Jaen (Spain) between July 2006 and July 2009, were recruited for this study. Inpatients and outpatients were included. Patients who had a previous history of head trauma with loss of consciousness for > 1 h, or a history of a major neurological or somatic disorder with neurological components, were excluded. A total of 101 patients satisfied the above criteria. However, four of these patients did not provide the values of some of the investigated variables. Thus, 97 patients were included in analyses. The hospital covers most of Jaen province, which has a population of approximately 300,000 people. Inpatients who were attended in the emergency area for only one day and did not need admission, as well as those who needed admission were invited to participate in the study. Clinical data were evaluated as soon as possible; and DUP, temperament and social support were evaluated when patients were clinically stable according to the clinician's opinion (MRV). The period of time between initial service contact at the hospital and initiation of antipsychotic treatment was shorter than 24 h for all patients.

There are no other public or private mental health institutions in the area admitting patients with first psychotic episodes. Diagnoses were made through full psychiatric examinations that used the Structured Clinical Interview for DSM

Disorders (SCID) (First et al., 1997). The absence of a previous occurrence of psychotic symptoms, or of a previous intake of antipsychotic medication, was confirmed following systematic assessments of both patients and relatives. Similarly, the number of years of formal education was obtained through patient and family interviews. All patients signed a written informed consent and the research protocol was approved by the hospital's clinical research ethics committee.

2.2. Assessment of duration of untreated psychosis

The dependent variable in this study, DUP, was assessed systematically in an effort to avoid a number of limitations that have been discussed by previous authors (Besier et al., 1993; Craig et al., 2000; Peralta et al., 2005; Compton et al., 2008). DUP was defined as the time period in weeks from reported onset of psychotic symptoms to the date on which antipsychotic treatment was started (Perkins et al., 2005). DUP was assessed by applying the instrument used by Morgan et al. (2006). The date of psychosis onset was ascertained from information gathered from the patient, family interviews and clinical files. Psychosis onset was defined as the presence for a week or more of one of the following psychotic symptoms: delusions, hallucinations, thought disorder, marked psychomotor disorder, or bizarre, grossly inappropriate and/or disorganized behavior with a marked deterioration in function (Morgan et al., 2006). In the above definition of DUP, the DUP ended when treatment started, and treatment onset was operationally defined as the date at which antipsychotic medication was administered for the first time with the aim of treating psychotic symptoms.

2.3. Assessment of independent variables

2.3.1. Temperament

All patients completed the 25 yes/no questions assessing neuroticism, and the 20 yes/no questions assessing extraversion of the Eysenck Personality Questionnaire (Eysenck and Eysenck, 1995). The median neuroticism score, 15 was used to classify patients into two groups: those who had a high neuroticism score (> 15) and those who had a low score (≤ 15). Similarly, the median extraversion score, 12 was used to classify patients into those who had high extraversion scores (> 12) and those who had low scores (≤ 12).

2.3.2. Affective vs. non-affective diagnosis

At sixth-month diagnostic conferences, a consensus on patients' diagnosis was reached, following DSM-IV criteria (APA, 1994). All patients were available at the time of their diagnostic conference. Patients were classified into either affective (DSM-IV 295, 297, 298) or non-affective psychosis (DSM-IV 296 psychosis code). MRV, MF and MLB participated in these conferences.

2.3.3. Premorbid social support network

Patients' social support before the onset of prodromal symptoms was assessed. Premorbid social support network was measured by the Social Support Index (SSI) (Surtees, 1980). This scale covers six aspects through yes/no questions: (1) the existence of a confidant; (2) contacts with close relatives; (3) living group; (4) work/academic associates; (5) contacts with neighbors; and (6) contacts with clubs, social organizations and church. Items 1–3 are intended to provide an index of close social support, and items 4–6 are to provide an index of diffuse social support. The higher the scale rating the poorer the social support (Peralta et al., 2005). Social support before prodromal rather than before psychotic symptoms was measured in order to avoid any possible influence of prodromal symptoms on social support measures. Patients were classified into those who had a "poor close social support" (those above the median score, 0) and those with a "good close social support" (scores ≤ 0). Similarly, a "poor diffuse social support" was defined as having a diffuse social support score greater than the median (i.e. > 2; Table 1), and a "good diffuse social support" as having a score ≤ 2 . Patients and families completed the social support scales after clinical stabilization. Cronbach's alpha for SSI was 0.67.

2.4. Analysis

Since the distributions of DUP and other variables were highly skewed, medians were computed, and groups were compared using Mann–Whitney tests. DUP, SSI, and extraversion scores did not follow a normal distribution (Kolmogorov–Smirnov statistics, $p < 0.001$). A survival analysis of DUP was performed, with psychosis onset as the reference time and antipsychotic treatment as the event of interest; that is, the DUP was treated as a "survival time" (Woodward, 2005). Specifically, a Cox regression model was fit. The independent, dichotomous variables included in the model were diagnosis (affective vs. non-affective), diffuse social support (poor vs. good), close social support (poor vs. good), neuroticism (high vs. low), extraversion (high vs. low), age (> vs. \leq median, 28 years) and sex (Table 2). Interaction terms between temperament and social support variables were also examined. These interaction terms were used to investigate whether

Table 1
Social and clinical characteristics of the patients.

Variables	Total sample (n=97)
DUP, weeks	
Median (25–75th percentiles)	4 (0–15)
Mean \pm S.D.	27.0 \pm 59.4
Neuroticism (EPQ)	
Median (25–75th percentiles)	15.0 (10.5–19.5)
Mean \pm S.D.	14.6 \pm 5.6
Extraversion (EPQ)	
Median (25–75th percentiles)	12.0 (9.0–14.0)
Mean \pm S.D.	11.1 \pm 4.0
Close social support index	
Median (25–75th percentiles)	0 (0–1)
Mean \pm S.D.	0.57 \pm 0.86
Diffuse social support index	
Median (25–75th percentiles)	2 (1–3)
Mean \pm S.D.	1.8 \pm 0.96
	n (%)
Sex	
Male	54 (56%)
Female	43 (44%)
Inpatients	83 (86%)

DUP: Duration of untreated psychosis.

EPQ: Eysenck Personality Questionnaire.

temperament modifies the effect of social support on DUP, and whether social support modifies the effect of temperament on DUP. Once a significant interaction between diffuse social support and neuroticism was detected, the variance covariance matrix of the model regression coefficients was used to compute the confidence intervals of the two hazard ratios that measured the associations between neuroticism and DUP (one for poor and the other for good diffuse social support), and the confidence intervals of the two hazard ratios that measured the associations between diffuse social support and DUP (one for high and the other for low neuroticism) (Woodward, 2005). The proportional-hazards assumption for the Cox model was tested by using Schoenfeld residuals (Table 2). In these survival analyses, the event of interest (occurrence of psychosis) occurs in all individuals; that is, no DUP was censored. However, this does not limit the use of the Cox model in our study because the existence of censored survival times is not an intrinsic assumption of the Cox model (Woodward, 2005).

In this context, for a particular DUP, the “hazard rate” measures the rate of onset of antipsychotic treatment at that DUP, and is equal to the slope of the cumulative hazard curve at that DUP. The hazard rate for a particular DUP is defined as the proportion of people (per time unit) who have never been treated before that particular DUP, but who will receive antipsychotic drugs at that specific DUP (Woodward, 2005). Higher hazard rates reflect a higher likelihood of having a short DUP.

Cox regression was used to quantify the size of associations between the investigated variables and DUP in terms of hazard ratios (HRs) (Woodward, 2005), and to investigate whether the observed associations were independent of potential confounders. As the event of interest in these survival analyses was the start of antipsychotic treatment, a HR less than one corresponding to a 0–1 dichotomous variable indicates a longer median DUP for the group of subjects whose value on the variable is 1. Alternatively, this indicates that if the psychotic symptoms started the very same day in two particular patients, one with a value of 1 and the other with a value of 0 on the variable, the patient with a value of 1 had a lower likelihood of starting antipsychotic treatment at any particular time after illness onset. Similarly, a HR greater than 1 indicates a shorter median DUP (higher likelihood of starting antipsychotic treatment at any particular time after illness onset). Analyses were conducted using SPSS version 12 for Windows. *P* values < 0.05 were considered significant.

3. Results

3.1. Sample characteristics

Table 1 describes the sample. Of the 97 patients, 75% ($n=73$) had a non-affective psychosis and 44% ($n=43$) were women. The mean (\pm S.D.) age was 30.7 ± 9.1 years. Men were younger than women but this difference was not significant (29.8 ± 9.4 vs. 31.9 ± 8.6 ; $p=0.28$). The mean number of education years was

8.5 ± 3.8 . The median DUP was 4 weeks (25th and 75th percentiles, 0 and 15) The mean DUP was 27 ± 59.4 weeks. Eighty-six percent ($n=83$) of the subjects were inpatients. Fifty-three percent ($n=52$) showed low neuroticism scores and 46% ($n=45$) low extraversion scores. Sixty-one percent ($n=59$) and 69% ($n=67$) reported a good close and diffuse social support respectively.

We observed a strong association between affective psychosis and short DUP. The median DUP for patients with affective psychosis was zero weeks. In contrast, the median for those with non-affective psychosis was seven weeks ($p=0.002$).

3.2. Multivariate analysis of DUP

In the Cox regression model of DUP, diagnosis, diffuse social support and neuroticism were significantly associated with DUP (Table 2). In particular, there was a significant interaction between diffuse social support and neuroticism ($p=0.04$, Table 2). The following variables, which were also included in the model, were not significantly associated with DUP: close social support, extraversion, sex and age. No other significant interactions between temperament and social support variables were observed.

Once psychotic symptoms started, a patient with affective psychosis was 76% more likely to start antipsychotic medication than a patient with non-affective psychosis of comparable time without treatment (the HR that compared patients with affective vs. non-affective psychoses, adjusted for potential confounders, was 1.76; 95% CI, (1.07, 2.9)) (Table 2).

Among patients who had a good diffuse social support when psychotic symptoms started, a patient with a high neuroticism score was 45% less likely to start antipsychotic medication than a patient with a low neuroticism score and similar time without treatment (adjusted HR, 0.55; Table 2). This difference between patients with good diffuse social support who had high vs. low neuroticism scores was statistically significant ($p=0.03$, Table 2). Thus, after adjusting for diagnosis, the median DUP in patients who had both high neuroticism scores and a good diffuse social support was significantly longer than that in patients who had low neuroticism scores and a good diffuse social support. In contrast, among patients who had a poor diffuse social support, after adjusting for potential confounders, there were not significant differences in DUP between those with high vs. low neuroticism scores. In fact, additional computations using the model in Table 2 showed that the adjusted HR comparing patients with poor diffuse social support who had high vs. low neuroticism scores was not significant (1.50; 95% CI, (0.70, 3.2); $p=0.3$). Thus, after controlling for potential confounders, significant differences in DUP between patients with high vs. low neuroticism scores were observed only in patients with a good diffuse social support.

Among patients who had a low neuroticism score, once psychotic symptoms started, a patient with a poor diffuse social support was 56% less likely to start antipsychotic medication than a patient with a good diffuse social support and similar time without treatment (the adjusted HR comparing patients with low neuroticism scores who had poor vs. good diffuse social support was 0.44, $p=0.02$; Table 2). Therefore, after adjusting for diagnosis, the median DUP in patients who had both a poor diffuse social support and low neuroticism scores was significantly longer than that in patients who had a good diffuse social support and low neuroticism scores. In contrast, among patients who had a high neuroticism score, there were not significant differences in DUP between those who had a poor vs. good diffuse social support (adjusted HR, 1.20, 95% CI, (0.57, 2.51); $p=0.6$). Thus, the effect of diffuse social support on DUP depended significantly on the patient’s neuroticism level ($p=0.04$).

Table 2
Significant independent variables in a Cox regression model of the duration of untreated psychosis^{a,b,c,d}.

Variables	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Diagnosis		
Non-affective=0		0.03
Affective=1	1.76 (1.07, 2.9)	
Neuroticism		0.03
Low=0		
High=1	0.55 (0.32, 0.95)	
Diffuse social support		0.02
Good=0		
Poor=1	0.44 (0.23, 0.86)	
Neuroticism × DSS interaction	2.70 (1.1, 6.9)	0.04

DSS: Diffuse social support; HR: Hazard ratio of starting antipsychotic treatment.

^a The Cox model also included the following independent variables, which were not significant: close social support (HR=0.69; (0.43, 1.1); $p=0.13$), extraversion (HR=1.02; (0.66, 1.6); $p=0.9$), sex (HR=1.05; (0.69, 1.6); $p=0.8$) and age > 28 years (HR=0.86; (0.57, 1.3); $p=0.5$). Thus, the hazard ratios reported in the table are also adjusted for these variables.

^b Other Cox models were examined that included additional interaction terms between neuroticism and close social support, between extraversion and diffuse social support, or between extraversion and close social support; none of these interaction terms were significant.

^c The proportional-hazards assumption of the model was appropriate according to Schoenfeld residuals ($\chi^2=3.6$, d.f.=8, $p=0.89$).

^d The Cox model was also fitted separately for non-affective ($n=73$) and affective ($n=24$) patients. For non-affective patients, the results were essentially the same as those reported in this table (neuroticism, HR=0.46, (0.24, 0.90), $p=0.02$; DSS, HR=0.36, (0.17, 0.76), $p=0.007$; and neuroticism × DSS interaction, HR=3.68, (1.2, 11.4), $p=0.02$). The small sample size did not allow testing for the neuroticism × DSS interaction in affective patients.

4. Discussion

This study investigated the role of temperament and social support network in DUP using 97 patients with a first episode of psychosis. The main results of this study were: (1) patients with affective psychosis had significantly shorter DUPs than patients with non-affective psychosis; (2) a good diffuse social support was beneficial only in patients with low neuroticism scores, in that a good support was associated with a significant reduction in DUP only in these patients; and (3) high neuroticism scores were significantly associated with increased DUPs, but only in patients with a good diffuse social support. However, we cannot rule out that our relatively small sample size explains the observed non-significant association between diffuse social support and DUP in patients with high neuroticism scores, or the non-significant association between neuroticism scores and DUP in patients with poor diffuse social support.

A previous study found that patients with poor social support had a long DUP (Peralta et al., 2005). The current study replicated this result, but only in patients with low neuroticism scores. It is unclear why diffuse rather than close social support is a predictor of DUP values. At the beginning of psychosis, the main patients' complaints are insomnia, irritability, aloofness and attention deficit (Birchwood and Spencer, 2001). The family environment may be more tolerant of these initial symptoms than the work environment. Peralta et al. (2005) stated that diffuse social networks require more regular and intensive interpersonal contact in order to fulfill functional requirements. Unfortunately, we did not examine the list of prodromal symptoms in our sample. Other explanations are possible. For instance, Norman et al. (2004) found that patients who engaged in psychiatric treatment during the prodromal period showed longer DUP. Future studies should explore the relationship between temperament and the period (prodromal or psychotic) at which patients seek treatment.

There are some discrepancies in the results about the association between social premorbid adjustment and DUP. Certain studies have found an association between long DUP and poor social adjustment (First et al., 1997; Amminger et al., 2002; Schimmelmann et al., 2008; Oliveira et al., 2010), whereas others have not (Larsen et al., 1996; Ho et al., 2000; Norman et al., 2004). These discrepancies may be attributed to the fact that social premorbid adjustment scales such as the Premorbid Adjustment Scale do not take into account available people who may notice the symptoms and may provide information to psychiatrists or general practitioners (e.g. friends, family or workmates, neighbors or social associations). Most studies accounting for social support report an association of long DUP with support rather than with premorbid adjustment (Norman et al., 2004; Peralta et al., 2005; Thorup et al., 2006). This suggests that observed associations between DUP and premorbid adjustment may be spurious and the result of confounding by social support.

To our knowledge, this is the first study to explore the relationship between temperament and delay in the treatment of psychosis. In other pathologies, such as myocardial infarction (O'Carroll et al., 2001), subjects who exhibited a high neuroticism score had shorter delays in seeking help. In our study, high neuroticism was significantly associated with long DUP, but only when there was a good diffuse social support. However, neuroticism and DUP were not significantly associated in those with poor diffuse social support. One possible explanation for these findings is that patients with high neuroticism scores are prone to be affectively unstable (Miller and Pilkonis, 2006), which may be misdiagnosed as a personality disorder (Birchwood and Spencer, 2001). Subjects with good diffuse social support and high neuroticism may seek psychiatric advice early, but a misdiagnosis with personality disorder is possible. This confusion may lead to treatment delays. In recent years, a number of studies have found that high neuroticism in adolescents is predictive of psychotic disorders such as schizophrenia in adult life (Van Os et al., 2001; Lönnqvist et al., 2009). In view of all these results, it may be advisable to explore the possibility of psychotic symptoms when highly neurotic patients seek medical help.

Pelayo-Terán et al. (2008) reported an association between Val-Val polymorphism (COMT) and long DUP. Interestingly, this polymorphism has also been associated with high neuroticism in healthy subjects (McGrath et al., 2004) and with obsessive compulsive disorder in schizophrenia patients (Zinkstok et al., 2008; Yung and McGorry, 1996), which is another neurotic dimension. However, other studies have not found this association (Henderson et al., 2000; Eley et al., 2003). Further research is clearly necessary to clarify the mechanisms underlying the interaction between environment (e.g. social support) and temperament on DUP. This research should also help to clarify why extraversion does not predict DUP.

In relation to diagnosis, we observed a tendency for DUP to be longer in people who will be diagnosed with a non-affective psychosis than in people with an affective psychosis. Not surprisingly, previous studies have found a similar association between diagnosis and DUP (Craig et al., 2000; Morgan et al., 2006; Schimmelmann et al., 2008; O'Callaghan et al., 2010).

Some study limitations should be considered when interpreting our findings. When measuring DUP, we used all available information from interviews with patients and relatives and from case records. This methodology implies difficulties commonly associated with retrospective recall of events, or related with the disorder itself. For instance, patients could be influenced by the presence of psychotic symptoms when reporting psychotic symptoms onset (Norman et al., 2004). In our study this bias was minimized by asking about the onset of psychotic symptoms when the patients had recovered. In line with previous studies, psychosis onset was defined as experiencing initial symptoms for

one week or more. In order to avoid reliability problems, all cases were rated by the same psychiatrist (MRV).

In our study, moreover, treatment onset was operationalized in terms of the beginning of antipsychotic administration. An advantage of this definition is that prescriptions are well documented, and therefore the DUP interval is reliably recorded. Since we were essentially interested in the time at which patients sought help for the first time, adherence to the initial antipsychotic treatment was not considered in our definition of treatment onset. However, this simple definition does not discern whether the antipsychotic was prescribed for a reason other than the presence of psychotic symptoms, e.g. sleep problems, depression or anxiety, or whether the treatment lasted less than one week (Norman and Malla, 2001). In order to overcome this potential limitation, we searched files for reasons behind antipsychotic prescriptions; when the antipsychotic was meant for a sleep problem or some other non-psychotic reason, its prescription was not considered to signal the end of DUP. Some studies have defined that DUP ends when the treatment meets some adequacy criterion (Larsen et al., 1996; Haas et al., 1998; Craig et al., 2000). However, this approach also has limitations, particularly because of the difficulties to give a useful and uniform definition of treatment adequacy in this context (Norman and Malla, 2001).

Limitations such as those described above may explain the wide range of average DUPs reported in Spanish studies. Pelayo-Terán et al. (2008) reported an average DUP of 56 weeks, considering the end of DUP as the time at which patients initiated “adequate antipsychotic drug treatment”. Peralta et al. (2005) found a treatment delay of 157 weeks, although they considered psychosis onset to be marked by hallucinations and/or delusions, and all their subjects were inpatients. Kalla et al. (2002) examined the DUP of Finnish and Spanish samples, finding that the Spanish patients ($n=37$) had a median DUP of 40 weeks. Peña et al. (2011) also investigated the DUP of Spanish patients, reporting a shorter DUP (median=21 weeks). Kalla et al. (2002) examined the DUP of Finnish and Spanish samples, finding that the Spanish patients ($n=37$) had a median DUP of 40 weeks.

There are differences between studies regarding age at psychosis onset. These differences may be explained by differences in inclusion criteria (e.g. age range), or in diagnosis criteria (affective vs. non-affective psychosis). Our mean age at psychosis onset is similar to that reported in other Spanish studies of first episode psychosis (Cuesta et al., 2011; Peña et al., 2011) and to that from the AESOP study (Morgan et al., 2006). However, others studies have showed psychosis onset ages younger than 30 years. For example, the Iowa Prospective Longitudinal study of recent psychosis onset reported a mean onset age of 24.7 (S.D., 5.8). In this latter study, the exclusion criteria did not accept patients older than 35 years.

Different female proportions have been reported in studies of Spanish patients with a first psychosis episode. The proportion in our current study, 44% is similar to some proportions reported in larger studies. For instance, Morgan et al. (2006) reported 44%, and Diaz et al. (2010) 39%. However, others studies have reported lower proportions of females: Ho et al. (2000) reported 37%, and Cuesta et al. (2011) 30%.

Our assessment of DUP, temperament and social support was retrospective, implying difficulties to draw causal inferences. Longitudinal studies would be necessary to determine causal pathways (Owens et al., 2010). In many individuals, psychosis is preceded by distressing experiences or psychiatric symptoms other than psychotic ones, which may include sleep disturbance, anxiety and depression (Yung and McGorry, 1996; Norman and Malla, 2001). These disturbances could influence social networking or contact with family and friends. We accounted for such limitations by inquiring about patients’ social support network and temperament before disease initiation.

The Eysenck Personality Questionnaire was administrated after psychosis onset. This means that we assessed postmorbid temperament features. It is unclear whether this self-report questionnaire reflected premorbid traits. However, temperament stability has been demonstrated, even in psychotic patients (Kentros et al., 1997). In addition, results from studies assessing temperament after psychosis onset (Dalkin et al., 1994; Rodríguez Solano and González De Chávez, 2000; Camisa et al., 2005) are similar to those from studies assessing temperament before (Van Os and Jones, 2001). In general, these studies have found high neuroticism and low extraversion in subjects with psychosis.

Temperament assessment is subject to a number of limitations. In particular, information obtained from the patients themselves is not always reliable. Despite these difficulties, a reliable temperament assessment in psychotic patients seems to be feasible (Dalkin et al., 1994; Camisa et al., 2005; Schimmelmann et al., 2008). In order to minimize the occurrence of biased information, we evaluated the patients’ temperament when they exhibited clinical stability.

In this sample of patients with first-episode psychosis, we found that the amount of diffuse social support and neuroticism before psychosis onset may interact in determining DUP. The research examining factors associated with long DUP may allow professionals to improve strategies that help reduce treatment delays.

Role of funding source

The funding sources did not participate in the collection of data, the interpretation of the results or the writing of the manuscript. They have not taken part in the decision of submitting the manuscript for publication. This study was supported by Grant G18374199 (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias 2007, BOE 263, 2 November 2007), by a grant from the Fundación Alicia Koplowitz, BAE 09/90088, Estancia Formativa de la Junta de Andalucía 2010, Investigación Biomédica y en Ciencias de Salud en Andalucía 2007.

Contributors

Miguel Ruiz-Veguilla participated in the design of the study, the collection of data, the interpretation of the data and the drafting the article; he approved the final version of the manuscript.

María L. Barrigón participated in the design of the study and the collection and the interpretation of the data; she revised critically the draft and approved the final version of the manuscript. Francisco J. Diaz conducted the statistical analyses and participated in the interpretation of the data; he revised critically the draft and approved the final version of the manuscript. Maite Ferrín participated in the design of the study and the collection and the interpretation of the data; she revised critically the draft and approved the final version of the manuscript. Maria Dolores Salcedo participated in the design of the study and the collection and the interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript. Josefa Moreno-Granados participated in the design of the study and the collection and the interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript. Jorge Cervilla participated in the design of the study and the interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript. Manuel Gurpegui participated in the design of the study, the statistical analysis and the interpretation of the data and in drafting the article; he approved the final version of the manuscript.

References

- American Psychiatric Association, 1994. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Amminger, G.P., Edwards, J., Brewer, W.J., Harrigan, S., McGorry, P.D., 2002. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 54, 223–230.
- Beiser, M., Erickson, D., Fleming, J.A., Iacono, W.G., 1993. Establishing the onset of psychotic illness. *The American Journal of Psychiatry* 150, 1349–1354.
- Berndt, H., Günther, H., Rothe, G., 1980. Eysenck's personality dimensions (MPI) in breast and lung cancer patients and their relationship to patients' delay (author's transl.). *Archiv für Geschwulstforsch* 50, 359–368.
- Birchwood, M., Spencer, E., 2001. Early intervention in psychotic relapse. *Clinical Psychology Review* 21, 1211–1226.
- Camisa, K.M., Bockbrader, M.A., Lysaker, P., Rae, L.L., Brenner, C.A., O'Donnell, B.F., 2005. Personality traits in schizophrenia and related personality disorders. *Psychiatry Research* 133, 23–33.
- Compton, M.T., Chien, V.H., Leiner, A.S., Goulding, S.M., Weiss, P.S., 2008. Mode of onset of psychosis and family involvement in help-seeking as determinants of duration of untreated psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 43, 975–982.
- Craig, T.J., Bromet, E.J., Fennig, S., Tanenberg-Karant, M., Lavelle, J., Galambos, N., 2000. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *The American Journal of Psychiatry* 157, 60–66.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., Campos, M.S., García-Jalon, E., 2011. Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. *Schizophrenia Research* 130, 148–156.
- Dalkin, T., Murphy, P., Glazebrook, C., Medley, I., Harrison, G., 1994. Premorbid personality in first-onset psychosis. *British Journal of Psychiatry* 164, 202–207.
- Diaz, F.J., Perez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J.L., de Leon, J., Crespo-Facorro, B., 2010. Using structural equations to test for a direct effect of some antipsychotics on triglyceride levels in drug-naïve first-episode psychosis patients. *Schizophrenia Research* 131, 82–89.
- Drake, R.J., Haley, C.J., Akhtar, S., Lewis, S.W., 2000. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 177, 511–515.
- Eley, T.C., Tahir, E., Angleitner, A., Harriss, K., McClay, J., Plomin, R., Riemann, R., Spinath, F., Craig, I., 2003. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 120B, 90–96.
- Eysenck, H., Eysenck, S., 1995. *Cuestionario de Personalidad Para Niños (EPQ-J) y Adultos (EPQ-A)*. TEA, Madrid.
- Farooq, S., Large, M., Nielssen, O., Waheed, W., 2009. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophrenia Research* 109, 15–23.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W. (Eds.), 1997. *American Psychiatric Publishing, Inc.*, Washington, DC.
- Haas, G.L., Garratt, L.S., Sweeney, J.A., 1998. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *Journal of Psychiatric Research* 32, 151–159.
- Henderson, A.S., Korten, A.E., Jorm, A.F., Jacomb, P.A., Christensen, H., Rodgers, B., Tan, X., Easteal, S., 2000. COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *American Journal of Medical Genetics* 96, 102–107.
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Flaum, M., Nopoulos, P., Miller, D., 2000. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 157, 808–815.
- Kalla, O., Aaltonen, J., Wahlström, J., Lehtinen, V., García Cabeza, I., González de Chávez, M., 2002. Duration of untreated psychosis and its correlates in first-episode psychosis in Finland and Spain. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106, 249–251.
- Kentros, M., Smith, T.E., Hull, J., McKee, M., Terkelsen, K., Capalbo, C., 1997. Stability of personality traits in schizophrenia and schizoaffective disorder: a pilot project. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 185, 549–555.
- Larsen, T.K., McGlashan, T.H., Johannessen, J.O., Vibe-Hansen, L., 1996. First-episode schizophrenia: I. Premorbid patterns by gender. *Schizophrenia Bulletin* 22, 257–269.
- Lönnqvist, J.E., Verkasalo, M., Haukka, J., Nyman, K., Tiihonen, J., Laaksonen, I., Leskinen, J., Lönnqvist, J., Henriksson, M., 2009. Premorbid personality factors in schizophrenia and bipolar disorder: results from a large cohort study of male conscripts. *Journal of Abnormal Psychology* 118, 418–423.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., Croudace, T., 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of General Psychiatry* 62, 975–983.
- McGrath, M., Kawachi, I., Ascherio, A., Colditz, G.A., Hunter, D.J., De Vivo, I., 2004. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *The American Journal of Psychiatry* 161, 1703–1705.
- Miller, J.D., Pilkonis, P.A., 2006. Neuroticism and affective instability: the same or different? *The American Journal of Psychiatry* 163, 839–845.
- Morgan, C., Abdul-Al, R., Lappin, J.M., Jones, P., Fearon, P., Leese, M., Croudace, T., Morgan, K., Dazzan, P., Craig, T., Leff, J., Murray, R., 2006. AESOP study group. Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *British Journal of Psychiatry* 189, 446–452.
- Norman, R.M., Malla, A.K., 2001. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychological Medicine* 31, 381–400.
- Norman, R.M.G., Malla, A.K., Verdi, M.B., Hassall, L.D., Fazekas, C., 2004. Understanding delay in treatment for first-episode psychosis. *Psychological Medicine* 34, 255–266.
- O'Callaghan, E., Turner, N., Renwick, L., Jackson, D., Sutton, M., Foley, S.D., McWilliams, S., Behan, C., Fetherstone, A., Kinsella, A., 2010. First episode psychosis and the trail to secondary care: help-seeking and health-system delays. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 45, 381–391.
- O'Carroll, R.E., Smith, K.B., Grubb, N.R., Fox, K.A., Masterton, G., 2001. Psychological factors associated with delay in attending hospital following a myocardial infarction. *Journal of Psychosomatic Research* 51, 611–614.
- Oliveira, A.M., Menezes, P.R., Busatto, G.F., McGuire, P.K., Murray, R.M., Scazufca, M., 2010. Family context and duration of untreated psychosis (DUP): results from the Sao Paulo Study. *Schizophrenia Research* 119, 124–130.
- Owens, D.C., Johnstone, E.C., Miller, P., Macmillan, J.F., Crow, T.J., 2010. Duration of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk. *British Journal of Psychiatry* 196, 296–301.
- Pelayo-Terán, J.M., Crespo-Facorro, B., Carrasco-Marín, E., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Arranz, M.J., Leyva-Cobián, F., Vázquez-Barquero, J.L., 2008. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical characteristics in first episode non-affective psychosis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147B, 550–556.
- Peña, J., Ojeda, N., Segarra, R., Eguiluz, J.L., García, J., Gutiérrez, M., 2011. Executive functioning correctly classified diagnoses in patients with first-episode psychosis: evidence from a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research* 126, 77–80.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., Martínez-Larrea, A., Serrano, J.F., Langarica, M., 2005. Duration of untreated psychotic illness: the role of premorbid social support networks. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 40, 345–349.
- Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, J.A., 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* 162, 1785–1804.
- Rodríguez Solano, J.J., González De Chávez, M., 2000. Premorbid personality disorders in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 44, 137–144. (36).
- Schimmelmann, B.G., Huber, C.G., Lambert, M., Cotton, S., McGorry, P.D., Conus, P., 2008. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *Journal Psychiatric Research* 42, 982–990.
- Schmitz, N., Malla, A., Norman, R., Archie, S., Zipursky, R., 2007. Inconsistency in the relationship between duration of untreated psychosis (DUP) and negative symptoms: sorting out the problem of heterogeneity. *Schizophrenia Research* 93, 152–159.
- Surtees, P.G., 1980. Social support, residual adversity and depressive outcome. *Social Psychiatry* 15, 71–80.
- Thimm, J.C., 2010. Personality and early maladaptive schemas: a five-factor model perspective. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45, 310–380.
- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Øhlschlaeger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jørgensen, P., Nordentoft, M., 2006. Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders: results from the Danish OPUS trial. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 41, 61–70.
- Van Os, J., Jones, P.B., 2001. Neuroticism as a risk factor for schizophrenia. *Psychological Medicine* 31, 1129–1134.
- Verdoux, H., Bergey, C., Assens, F., Abalan, F., Gonzales, B., Pauillac, P., Fournet, O., Liraud, F., Beaussier, J., Gaussares, C., Etchegaray, B., Bourgeois, M., van Os, J., 1998. Prediction of duration of psychosis before first admission. *European Psychiatry* 13, 346–352.
- Woodward, M., 2005. *Epidemiology. Study Design and Data Analysis*, second ed. Chapman&Hall/CRC, Boca Raton.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., 1996. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 30, 587–599.
- Zinkstok, J., van Nimwegen, L., van Amelsvoort, T., de Haan, L., Yusuf, M.A., Baas, F., Linszen, D., 2008. Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Research* 157, 1–8.

ARTÍCULO 3

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.Sciencedirect.com)

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires

Dose–response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: Evidence from a snowball sample



Miguel Ruiz-Veguilla^{a,*}, María Luisa Barrigón^b, Laureano Hernández^c, José Luis Rubio^c, Manuel Gurpegui^d, Fernando Sarramea^e, Jorge Cervilla^f, Blanca Gutiérrez^f, Anthony James^g, Maite Ferrin^{h,i}

^a Grupo Psicosis y Neurodesarrollo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Sevilla, Spain

^b Psychiatry Service, Santa Ana Hospital, Motril, Granada, Spain

^c University of Granada, Faculty of Psychology, Department of Experimental Psychology, Granada, Spain

^d CTS-549 Research Group, Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

^e Andújar Mental Health Center, Jaén, Spain

^f CIBERSAM Universidad de Granada & PSYBAM Research Group (CTS-628), San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

^g Highfield Adolescent Unit, Warneford Hospital, Oxford, UK

^h Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, London, UK

ⁱ Centro de Salud Mental Estella, Hospital García Orcoyen, Camino de Logroño 4, 31200 Lizarra, Navarra, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 November 2012

Received in revised form

2 March 2013

Accepted 5 March 2013

Keywords:

Cannabis

Psychosis

Neurodevelopment

Snowball

ABSTRACT

This study aimed to explore the associations between daily cannabis use and the specific profiles of sub-clinical symptoms in a non-clinical population obtained through snowball sampling, taking into account alcohol use, other drug use, social exclusion and age at onset of cannabis use. We included 85 daily cannabis users and 100 non-daily cannabis users. Both the case and the control populations were identified by snowball sampling. Daily cannabis use was associated with more alcohol intake and other drug use, as well as with early onset in the use of cannabis. Daily cannabis use appeared to exert a dose–response effect on first-rank symptoms, mania symptoms and auditory hallucinations, even after adjusting for sex, age, other drug use, social exclusion and age at onset of cannabis use. The paranoid dimension was only associated with the heaviest consumption of cannabis. Initial age of cannabis use modified the effects of daily cannabis use on the first-rank and voices experiences. Daily cannabis use was associated with significantly more first-rank and voices experiences among those subjects who started to use cannabis before 17 years of age.

Our study supports the association of psychotic experiences with cannabis use even among non-psychotic subjects.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

There is evidence that cannabis use is a moderating factor in the development of psychosis (Moore et al., 2007). In recent studies, cannabis use has been postulated as a catalytic factor for psychosis (Barrigón et al., 2010), although most cannabis users will not develop psychosis.

Researching a large sample of daily cannabis users could shed light on such questions. However, ascertaining untreated drug abuse by traditional sampling has yielded poor results to date (Lopes et al., 1996; Bromet et al., 2006). Estimates show that the

prevalence of daily cannabis users in Europe is some 1% of adults and 1–3.5% among young adults (15–34 years of age) (Wiessing et al., 2009). The study by Verdoux et al. (2003) explored the association between cannabis use and psychosis in a non-clinical population of 571 females, only 17 of whom (3%) were daily cannabis users.

It is not clear whether cannabis use is associated with some specific dimension of psychosis, as studies looking into such specific associations have been contradictory (Skosnik et al., 2001; Johns et al., 2004; Stefanis et al., 2004; Hides et al., 2009; Henquet et al., 2010). Most epidemiological studies carried out in this area involve small samples of cannabis users, without taking into account other drug use, age at onset of cannabis use or social factors (Skosnik et al., 2001; Johns et al., 2004; Stefanis et al., 2004), and among clinical populations, the studies may have overrepresented

* Corresponding author. Tel.: +34 954 240704; fax: +34 958 275214.

E-mail address: Miguel.ruiz.veguilla.sspa@juntadeandalucia.es (M. Ruiz-Veguilla).

the problem of drug users by including subjects who presented addiction (Fernández-Serrano et al., 2001).

The so-called snowball method may be a good option for such studies, overcoming the limitations of traditional cohort or case–control approaches in the research of hidden populations (Watters and Biernacki, 1989; Bromet et al., 2006). This technique is defined as “a method that yields a sample based on referrals made by people who share or know others who present the characteristics that are of research interest” (Lopes et al., 1996).

In short, three main limitations hamper studies to date about cannabis use and psychosis liability in non-clinical samples: most involve a small sample of cannabis users, they do not take into account the age at onset of cannabis use, and they do not investigate the association between cannabis use and some specific dimensions of psychosis.

The main aim of the study is to explore the associations between a given pattern of cannabis use with respect to the specific profiles of subclinical psychotic symptoms measured using the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) (Stefanis et al., 2002) in a non-psychotic population gathered by snowball sampling. We adjusted for potential confounding factors such as other drug use, alcohol intake, age at onset of cannabis use and social exclusion. Finally, we aimed to determine if the age at onset of cannabis use modified the effect of daily cannabis use on the presence of psychosis liability.

2. Material and methods

2.1. Sample

The sample was identified by snowball sampling. The chain started in two areas of Andalucía (Almería and Granada), southern Spain, with three daily cannabis users (DCU) and four non-daily cannabis users (NDCU) in each area. The subjects were initially identified with the help of associations of cannabis plant growth. All of them agreed to participate in the study and each one helped to identify two friends: one DCU and another NDCU. This chain referral was continued until we reached the number of 103 subjects in each area. Four DCU and two NDCU in Almería and three DCU and one NDCU in Granada refused to participate. If, during recruitment, a given NDCU was later found to be a daily user, then the participant was accepted as a DCU and two new NDCU were recruited (Lopes et al., 1996). One psychologist in each area made the assessment (JLR, LH). Both had been trained in the use of the L section of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID) (First et al., 1997).

Exclusion criteria were: 1) having a previous history of seeking help for psychosis symptoms or addiction, 2) having a previous history of head trauma with loss of consciousness for 1 h, or a history of major neurological or somatic disorder with neurological components, 3) age under 18 or over 55, and 4) having a first-degree family member with psychosis. We applied the Family Interview for Genetic Studies (FIGS) to detect family history of psychosis (Maxwell, 1992).

Thirteen participants had a previous history of taking psychotropic medication or attending a mental health service. They were evaluated with semi-structured-interview diagnostic tools (SCID) (First et al., 1997). One NDCU and two DCU were excluded because they showed a diagnosis of schizophrenia; both of them reported taking antipsychotic medication and were in Almería. In the end, the Granada group included 103 subjects and Almería 101 subjects. The 10 remaining participants who attended mental health services showed a diagnosis of depression without psychosis in the past, and all reported having taken anti-depressives in the past, though

none in the last year. Six of them were DCU, four were NCU and all of them were included in the study. No participants reported having sought help for drug addiction. When we re-ran the analysis without the 10 subjects with depression, the results were similar, and did not alter the main findings. Seventeen DCU and two NDCU had used cannabis in the last 2 h. In order to avoid the artifact induced by acute cannabis effects we excluded these 19 subjects.

Subjects were provided with a complete description of the study, and written informed consent was obtained. The research protocol was approved by the Ethics Committee of Jaén Hospital.

2.2. Drug and alcohol use

Lifetime drug use was recorded using the L section of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (WHO, 1993). Different drugs were evaluated: cannabis, cocaine, ecstasy or MDMA (3,4 methylenedioxymethamphetamine), amphetamines, and psychodelic substances, ketamine, opium and heroin. At the end of the interview, an open question was formulated: Have you ever tried any other drugs? Four different drugs were thereby reported: Salvia divinorum, nexus (2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine), gamma-hydroxybutyric acid, and “poppers”.

2.3. Cannabis use

The following question was used to identify cases and controls: “Have you ever smoked cannabis daily or nearly every day?” Cannabis use was broken down into daily cannabis use (lifetime) and non-daily cannabis use. In order to further analyze daily cannabis use, two groups were distinguished: 1) more than 5 cannabis cigarettes a day, 2) daily use but less than 5 cigarettes per day.

2.4. Other drugs

We created a new variable called “non-cannabis heavy drug user”. This variable was dichotomized according to whether the subjects had used cocaine more than 50 times in lifetime, and/or other drugs (aside from cocaine and cannabis) more than 10 times in lifetime.

Moreover, alcohol use was dichotomized according to whether the subjects were daily alcohol drinkers in their lifetime.

2.5. Dependent variable: dimension of psychosis

Psychometric psychosis liability in lifetime was assessed through the CAPE (Stefanis et al., 2002). The CAPE covers three dimensions: positive, negative and depression dimensions; yet for this study, we used only the positive dimension. The positive dimension was further divided into the four factors reported by Stefanis et al. (2004), namely: paranoid (persecution, voodoo, references on TV and radio, conspiracy, getting odd looks, things having double meaning, things not what they seem to be); schneiderian first-rank symptoms (thought echo, thought withdrawal, thought broadcasting, thought insertion, feeling controlled, devices influencing person, telepathy), voices (hearing voices or noises) and mania experiences (being special or important). Each item explores the frequency of the experience on a four-point scale of “never”, “sometimes”, “often” and “nearly always.” Sum scores for these four dimensions were obtained by adding the scores of the experiences in each dimension. The questions excluded times when the subjects were under acute drug effects.

Two analyses were carried out with CAPE dimensions as dependent variables. First, we used each CAPE dimension as a continuous variable; secondly, each dimension was dichotomized

a priori at the 75th percentile of the whole sample (Henquet et al., 2009). CAPE was self-reported, and a researcher blinded to drug use (MRV) analyzed the results of this questionnaire.

2.6. Social exclusion

Social exclusion has been proposed as a risk factor for developing schizophrenia (Morgan and Fearon, 2007). In order to measure social exclusion, we included six questions proposed by Morgan et al. (2008). The questionnaire used in this study included a series of indicators in six domains: 1) education, 2) employment, 3) living arrangements, 4) housing, 5) relationships, and 6) social network.

Each domain was scored 1 for the “presence” of social exclusion (not educated up to age 16, unemployed for 6 months, living alone for 1 year, not married, or having no close friend to trust) and 0 for “absent”. This produced a potential range of the current index of 0–6.

2.7. Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS™ (versions 13.0–15.0). In order to identify the difference between daily and non-daily cannabis users, dimensional variables and frequencies were compared by means of parametric or non-parametric tests, as appropriate.

The main outcomes were the four positive dimensions from CAPE: first-rank, mania, paranoid and voices dimensions. We applied logistic regression analysis, and the result of each dimension was dichotomized regarding the 75th percentile: CAPE-Paranoid score ≥ 5 , CAPE-Voices score > 0 , CAPE-Mania score ≥ 2 and CAPE-First-Rank score ≥ 4 . The independent variable was cannabis use: non-daily and daily cannabis use. Altogether, three analyses of the association between cannabis use and the four dimensions of CAPE (dichotomized) were conducted. Firstly, unadjusted analyses were used when we performed two-way cross-tabulations; as a measure of magnitude of the association, we calculated odds ratios (ORs) along with their 95% confidence intervals (CIs). Secondly, we adjusted sex, age, social exclusion, alcohol, cannabis use before age 17 and heavy non-cannabis drug use.

Then, in order to test the dose–response hypothesis, logistic regression analysis was again applied. The independent variable was cannabis user, divided into three groups: non-daily use, daily use, and more than five cigarettes daily.

We tested a linear trend by applying linear regression. Cannabis use was scored from 1 to 3 (1 = non-daily, 2 = daily and 3 = more than 5 daily). The dependent variable was the score on each of the four dimensions. We calculated standardized (β) and non-standardized (B) coefficients (with standard errors, SE) (Woodward, 2005).

Finally, in order to explore if the age at onset modified the effects of daily cannabis use on the presence of liability to psychosis, we stratified the analysis by the age at onset of cannabis use (before 17 or not) (Barrigón et al., 2010; Saha et al., 2011). The effects of daily cannabis use on CAPE score was analyzed separately in those who started to smoke cannabis before 17 years of age and those who started later. The results were adjusted by age, sex, social exclusion, other drugs, alcohol and DCU. We applied the Cochran–Mantel–Haenszel and Brelow–Day test to explore the homogeneity of the stratification.

3. Results

3.1. Sample and patterns of drug use

One hundred and eighty-five subjects were included in the study, eighty-five of them being DCU. Nineteen subjects among the

NDCU had not smoked cannabis more than five times in lifetime (naïve). The mean age overall was 27.2 ± 6.0 years. Fifty-nine per cent (109/185) were male. Fifty-four subjects (29%) had completed university-level studies, 157 (85%) had been working for more than 1 year, and 24 (13%) were married. With regard to educational level, 2 (1%) did not finish primary school, 25 (13.5%) finished primary school and 100 (54%) secondary school. The duration of cannabis use was longer among DCU in comparison with NDCU (9.0 years \pm 4.4 vs. 4.3 years \pm 5.0; $p = 0.0001$; $F = 2.5$; $gI = 174$; $t = -6.5$). Ninety-two (92%) NDCU had not smoked cannabis in the last week, as opposed to 65 (76%) DCU subjects.

The proportion of NDCU with CAPE-Positive score ≥ 11 named by DCU with CAPE-Positive score ≥ 11 was 0.35, while the proportion of NDCU with CAPE-Positive score ≥ 11 named by DCU with CAPE-Positive score < 11 was 0.41 ($p > 0.05$), thus indicating no selection bias.

3.2. Difference between daily cannabis users (DCU) and non-daily cannabis users (NDCU)

DCU were significantly younger than NDCU (26.0 ± 4.8 vs. 28.2 ± 6.7 ; $p = 0.001$; $F = 1.4$; $gI = 182$; $t = 2.3$). Table 1 shows the differences between DCU and NDCU, the former group comprising a significantly greater proportion of males, and entailing a higher consumption of drugs and alcohol. Twenty (23.5%) DCU drank alcohol daily, as compared with 12 (12%) NDCU ($p = 0.03$; $\chi^2 = 4.2$; $gI = 1$). Similarly, the use of cocaine and other drugs was more frequent among the daily cannabis users. Twenty-three (23%) NDCU had used cocaine more than 50 times, as opposed to 44 (52%)

Table 1
Differences between non-daily cannabis use and daily cannabis use.

	Non-daily users (n = 100)	Daily users (n = 85)	p Value
Age (mean \pm SD)	28.2 \pm 6.7	26.0 \pm 4.8	0.01
Male sex (n = 109)	45 (45%)	64 (76%)	0.0001
University educational level (n = 58)	35 (35%)	23 (27%)	0.57
Alcohol			
Daily (n = 32)	12 (12%)	20 (23.5%)	0.01
Cannabis			
Duration of cannabis use (years \pm sd)	4.3 \pm 5.0	9.0 \pm 4.4	0.0001
Last consumption:			
More than 1 week ago	92 (92%)	65 (76.5%)	
1 Week–48 h	2 (2%)	0 (0%)	
48–24 h	3 (3%)	5 (6%)	
24–2 h	3 (3%)	15 (18%)	
Cocaine use (lifetime)			
More than 50 times (n = 67)	23 (23%)	44 (52%)	0.006
Consumption in the last year	33 (33%)	58 (68%)	
Consumption in the last 30 days	21 (21%)	38 (45%)	0.0001
Other drugs (lifetime)			
More than 10 times (n = 90)	30 (30%)	60 (77%)	0.0001
Consumption in the last year	26 (26%)	64 (75%)	
Consumption in the last 30 days	20 (20%)	45 (53%)	0.0001
Non-cannabis heavy drug user			
No (n = 83)	68 (68%)	22 (23%)	
Yes (n = 95)	32 (32%)	63 (77%)	0.0001
Early onset cannabis use			
<17 Years (n = 125)	54 (54%)	71 (83.5%)	0.0001
Positive dimension ≥ 11 (75th percentile)	18 (18%)	32 (39%)	0.002
Social exclusion (mean \pm SD)	0.98 \pm 0.72	1.4 \pm 1.2	0.002

DCU ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 15.8$; $gI = 1$). Thirty (30%) NDCU had used drugs other than cocaine and cannabis more than 10 times, compared to 60 (77%) of DCU ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 32.4$; $gI = 1$).

More subjects had used cocaine and others drugs in the last week and last year in the group of DCU in comparison with NDCU (see Table 1). Fifty-eight (68%) DCU had used cocaine in the last year and only 33 (33%) NDCU ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 22.8$; $gI = 1$). Thirty-eight (45%) DCU had used cocaine in the last 30 days as opposed to 21 (21%) NDCU ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 11.8$; $gI = 1$). Similarly, more DCU reported using other drugs in the last year and the past 30 days in comparison with NDCU: respectively, last year 64 (75%) vs. 26 (26%) ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 44.6$; $gI = 1$); last 30 days 45 (53%) vs. 20 (20%) ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 21.8$; $gI = 1$).

DCU showed significantly more social exclusion than NDCU (1.4 ± 1.2 vs. 0.98 ± 0.72 ; $p = 0.002$; $F = 3.6$; $t = -3.1$; $gI = 180$). Seventy-one DCU (83.5%) had started to smoke cannabis before the age of 17, as opposed to fifty-four (54%) of the NDCU ($p = 0.0001$; $\chi^2 = 18.2$; $gI = 1$).

The DCU group showed significantly more positive experiences, as measured through the CAPE questionnaire, than NDCU (9.7 ± 5.0 vs. 6.4 ± 3.7 ; $p = 0.0001$; $F = 7.5$; $t = -3.4$; $gI = 181$). Similar results were obtained for the negative dimension (11.0 ± 4.0 vs. 9.6 ± 4.6 ; $p = 0.03$; $F = 0.9$; $t = -2.0$; $gI = 183$). On the other hand, we found no differences in the depression dimensions between DCU and NDCU (5.1 ± 2.6 vs. 5.0 ± 2.0 ; $p = 0.65$; $F = 3.2$; $t = -0.4$; $gI = 182$).

3.3. Association between cannabis use pattern and CAPE dimensions of psychosis

After dichotomizing the CAPE dimensions by the 75th percentile, results were similar. As shown in Table 2, comparison of DCU and NDCU showed that the former reported significantly more voice experiences, mania experiences, and first-rank experiences. After adjusting by sex, age, social exclusion, age at onset of cannabis use and heavy non-cannabis drug use, voices and first-rank experiences remained significant, although mania did not. Paranoid dimension showed no significant association with daily cannabis use (Table 2).

3.3.1. Dose–response effects

We explored the potential dose–response effect between the four dimensions of psychosis and three levels of frequency of cannabis use: non-daily, daily, and more than five cannabis cigarettes daily.

The prevalence of the voices dimension increased from 8% among the non-daily cannabis users (reference group) to 23% in the daily cannabis users, and 37% for those smoking more than five cannabis cigarettes daily. After adjusting for sex, age, social exclusion, heavy non-cannabis drug use and age at onset of cannabis use before 17, no change in the strength of associations emerged (although the significance between the reference group and daily cannabis users was lost; see Table 2). Voices experience was consistent with a linear trend ($\beta = 0.27$; $p = 0.0001$).

An increase in the frequency of cannabis use was associated with an increase in first-rank experiences. While the reference group (non-daily cannabis users) gave a prevalence of 14% in first-rank experiences, those who smoked cannabis daily showed a significantly higher prevalence of first-rank experience (28%). This difference remained significant after adjusting by age, sex, social exclusion, alcohol, the age at onset of cannabis use before 17, and other drugs. Moreover, the heaviest cannabis users (more than 5 cigarettes daily) showed the highest prevalence of first-rank experiences (55%) (Table 2). First-rank experiences were consistent with a linear trend ($\beta = 0.37$; $p = 0.0001$).

Table 2

Odds ratio (95% confidence interval) for the association between pattern of cannabis use and dimensions of psychosis (75th percentile).

	CAPE-Paran. ≥ 5		Crude OR CI (95%)	Adjusted OR CI (95%) ^a
	No (n = 117)	Yes (n = 68)		
Cannabis daily				
No (n = 100)	66 (66%)	34 (34%)	1	1
Yes (n = 85)	51 (60%)	34 (40%)	1.2 (0.72–2.3)	1.3 (0.65–2.8)
Cannabis use				
Non-daily (n = 100)	66 (66%)	34 (34%)	1	1
Daily (n = 47)	33 (70%)	14 (30%)	0.82 (0.38–1.7)	0.96 (0.40–2.2)
>5 per Day (n = 38)	18 (47%)	20 (53%)	2.1 (1.0–4.6)	2.2 (0.9–5.8)
	CAPE-voices > 0		Crude OR CI (95%)	Adjusted OR CI (95%) ^a
	No (n = 153)	Yes (n = 32)		
Cannabis daily				
NO (n = 100)	92 (92%)	8 (8%)	1	1
YES (n = 85)	71 (71%)	14 (29%)	4.5 (1.9–10.7)**	3.7 (1.3–10.2)*
Cannabis use				
Non-daily (n = 100)	92 (92%)	8 (8%)	1	1
Daily (n = 47)	37 (37%)	10 (23%)	3.1 (1.1–8.4)*	2.7 (0.88–8.5)
>5 per Day (n = 38)	24 (63%)	14 (37%)	6.7 (2.5–17.8)***	5.4 (1.7–17.3)**
	CAPE-mania ≥ 2		Crude OR CI (95%)	Adjusted OR CI (95%) ^a
	No (n = 96)	Yes (n = 89)		
Cannabis daily				
NO (n = 100)	61 (61%)	39 (39%)	1	1
YES (n = 85)	35 (42%)	50 (58%)	2.1 (1.2–3.9)**	1.7 (0.84–3.6)
Cannabis use				
Non-daily (n = 100)	61 (61%)	39 (39%)	1	1
Daily (n = 47)	24 (52%)	23 (48%)	1.4 (0.70–2.9)	1.2 (0.53–2.7)
>5 per Day (n = 38)	11 (29%)	27 (71%)	3.8 (1.7–8.6)**	3.2 (1.2–8.5)*
	CAPE-F. Rank ≥ 4		Crude OR CI (95%)	Adjusted OR CI (95%) ^a
	No (n = 136)	Yes (n = 49)		
Cannabis daily				
NO (n = 100)	86 (86%)	14 (14%)	1	1
YES (n = 85)	50 (60%)	35 (40%)	4.1 (2.0–8.5)***	5.5 (2.1–14.2)***
Cannabis use				
Non-daily (n = 100)	86 (86%)	14 (14%)	1	1
Daily (n = 47)	34 (72%)	13 (28%)	2.4 (1.0–5.8)*	3.3 (1.1–9.4)*
>5 per day (n = 38)	16 (45%)	22 (55%)	7.5 (3.2–17.8)***	11.6 (3.8–35.4)***

F. Rank = first rank.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.0001$.

^a Adjusted by sex, age, social exclusion, alcohol, non-cannabis heavy drug use and age at onset cannabis use before 17 years.

Mania experience was associated only with the heaviest cannabis use, the association remaining significant after taking into account sex, age, social exclusion, heavy non-cannabis drug use and age at onset of cannabis use before 17 years (Table 2). However,

there was a linear trend between the three levels of intensity of cannabis use and the presence of mania experience ($\beta = 0.37$; $p = 0.0002$).

Paranoid experience was also associated only with the heaviest cannabis use, even after adjustment for confounding factors (Table 2). We found no linear trend between the three levels of cannabis use and the presence of paranoid experience ($\beta = 0.20$; $p = 0.06$).

3.4. Association between age at onset of cannabis use and CAPE dimension of psychosis

Smoking cannabis before 17 years of age modified the effects of daily cannabis use in the presence of first-rank and voices dimensions (Fig. 1). Thirty-one (44%) of DCU who started to use cannabis before age 17 reported a high presence in first-rank dimension as opposed to seven subjects (13%) of NDCU who began use before 17 years of age ($p = 0.0001$). This difference remained significant after adjusting by age, sex, social exclusion, alcohol and other drugs [OR (95% CI) = 9.5 (2.8–31.6); $p = 0.0001$]. Yet we did not find differences between DCU and NDCU when the subjects started to smoke cannabis after age 16 [7 (15%) vs. 3 (16%); OR (95% CI) = 0.42 (0.02–8.2); $p = 0.57$ adjusted by age, sex, social exclusion, alcohol and other drugs] (Breslow–Day: $\chi^2 = 2.0$; $gl = 1$; $p = 0.15$; Mantel–Haenzel: $\chi^2 = 13.0$; $gl = 1$; $p = 0.0001$).

Similarly, twenty-two subjects (31%) of DCU who started to smoke cannabis before 17 reported a higher presence of voices experience vs. three subjects (6%) of NDCU who started to use cannabis before age 17 ($p = 0.0001$). This difference remained significant after adjusting by age, sex, social exclusion, alcohol and other drugs [OR (95% CI) = 8.5 (2.0–35.3); $p = 0.003$]. Such a

difference between DCU and NDCU was not found in those who started to smoked cannabis after 16 years of age [5 (11%) vs. 2 (11%); OR (95% CI) = 0.16 (0.06–4.3); $p = 0.28$, adjusted by age, sex, social exclusion and other drugs] (Breslow–Day: $\chi^2 = 2.6$; $gl = 1$; $p = 0.1$ and Mantel–Haenzel: $\chi^2 = 11.0$; $gl = 1$; $p = 0.001$). Results are shown in Fig. 1.

In contrast, age at onset of cannabis use did not modify the effects of daily cannabis use in mania (Breslow–Day: $\chi^2 = 1.0$; $gl = 1$; $p = 0.65$ and Mantel–Haenzel: $\chi^2 = 3.7$; $gl = 1$; $p = 0.05$). or paranoid dimensions (Breslow–Day: $\chi^2 = 0.14$; $gl = 1$; $p = 0.70$ and Cochran–Mantel–Haenzel: $\chi^2 = 3.5$; $gl = 1$; $p = 0.06$). Among those who started to smoke cannabis before age 17, there were no differences between DCU and NDCU use in mania and paranoid dimensions [(Mania dimension: non-daily = 24 (44%) vs. daily = 42 (59%); aOR (95% CI) = 2.7 (0.38–19.3); $p = 0.31$; aOR = adjusted by age, sex, social exclusion and other drugs); (Paranoid dimension: non-daily = 18 (33%) vs. daily = 30 (42%); aOR (95% CI) = 1.6 (0.67–3.8); $p = 0.28$)].

Among those who started to smoke cannabis ≥ 17 years, there were no differences between DCU and NDCU use in mania and paranoid dimensions [Mania: non-daily = 15 (33%) vs. daily = 7 (54%); aOR (95% CI) = 1.2 (0.55–3.0); $p = 0.55$; Paranoid dimension: non-daily = 16 (35%) vs. daily = 4 (29%); respectively aOR (95% CI) = 0.91 (0.13–6.6); $p = 0.91$]. See Fig. 1.

4. Discussion

4.1. Main findings

In this study of a large non-psychotic sample of daily cannabis users, we found a dose–response effect between cannabis use and

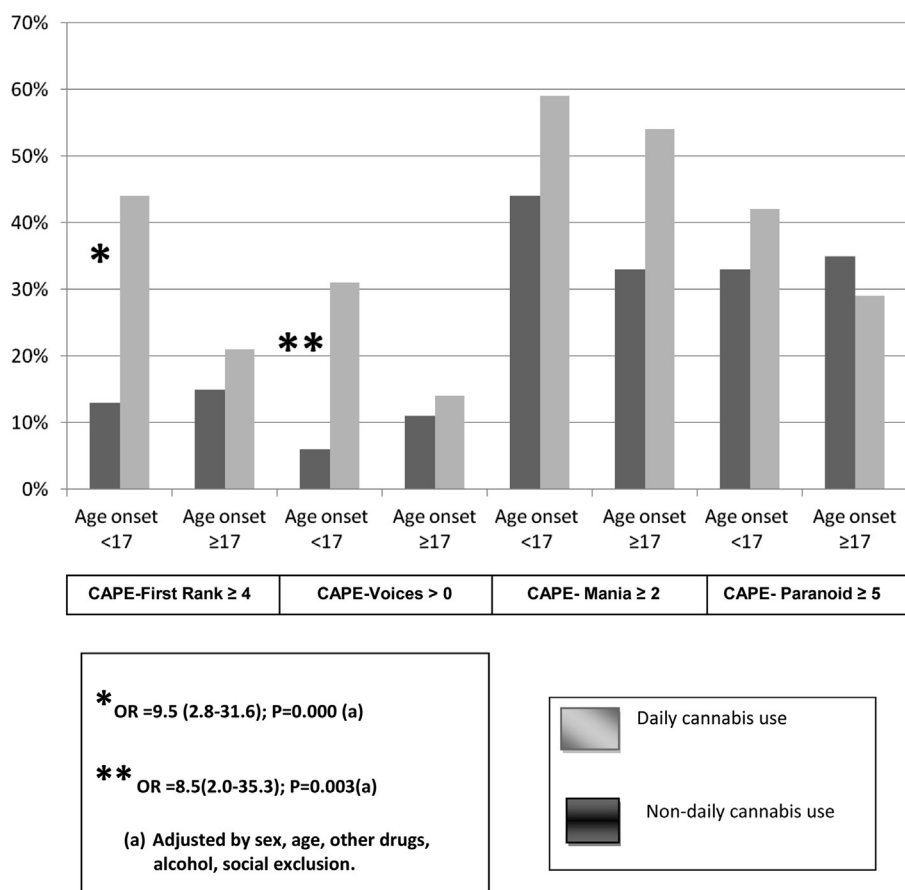


Fig. 1. Subclinical positive psychotic symptoms and initial age of cannabis use with the amount of cannabis use (daily cannabis use).

dimensions of psychosis, including voices, mania and first-rank experiences. Although voices and mania dimensions did not remain significant after adjustment, they show a linear trend and the strength of association did not change. The paranoid dimension was only associated with heaviest cannabis use.

Moreover, onset of cannabis use before 17 years of age modified the effects of adult daily cannabis use on the presence of first-rank and voices dimensions: Only those who smoked cannabis before 17 showed a greater probability of reporting voices and first-rank experience when using cannabis daily in adult age.

4.2. Voices, mania and first-rank experience are associated with cannabis use

A stronger association was found between cannabis use and the presence of psychotic experiences. In our study, those who smoked cannabis daily showed four times more probability of reporting voices, and five times more of first-rank experiences. Similar results have been described in studies carried out among non-clinical sample populations, whose main limitations resided in the small sample size of daily cannabis users (Stefanis et al., 2004; Henquet et al., 2009), a lack of adjustment by social factors, and the fact that a criterion less strict than “daily cannabis use” was used (Henquet et al., 2005; Moore et al., 2007).

There is evidence that cannabis use increases the risk of presenting psychotic symptoms (Moore et al., 2007). However, few studies to date have looked into the relationship between cannabis use and the dimension of psychosis in non-clinical populations, and those that do tend to focus on a psychotic dimension in general (Van Os et al., 2002). Those exploring which specific dimensions of psychosis may be associated with cannabis use report findings similar to ours; namely, cannabis use is associated with voice and first-rank experiences, but not with paranoid dimensions in non-clinical subjects (Skosnik et al., 2001; Henquet et al., 2009, 2010). Other authors have reported a positive association between cannabis use and paranoia in a non-clinical population (Johns et al., 2004; Stefanis et al., 2004). In our study, each dimension of psychosis is related with a specific pattern of cannabis use. Voices, mania and first-rank experiences showed a dose–response effect, and both voices and first-rank experiences were reported with even lower levels of cannabis use. We did not find this effect for the paranoid dimension, however.

Bhattacharyya et al. (2012) showed that the main psychoactive ingredient of cannabis, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) perturbed salience processing. Δ^9 -THC modulates both prefrontal and striatal function during a task of attentional salience processing, and there is evidence that striatal and lateral prefrontal functions are related with the salience process in patients with psychosis (Jensen et al., 2008; Bhattacharyya et al., 2009). These results were in line with evidence that irrelevant stimuli became more salient in people with long term cannabis use (Solowij et al., 1991). In view of the Kapur hypothesis (Kapur, 2003), the presence of “abnormal salience of internal representation of perception and memory” would not suffice to develop frank psychosis or require the previous presence of cognitive or interpersonal functioning in interaction with an aberrant neurochemistry. In this sense, a cognition bias associated with paranoia—such as Jumping To Conclusions or Mind Theory—could possibly interact with abnormal perception in the development of frank psychosis (Fornells-Ambrojo and Garety, 2009).

Few studies have explored the link between mania and cannabis use in non-clinical samples, and most of them arrive at a positive association (Henquet et al., 2006). We found a dose–response association between cannabis use and the dimension of mania. Although there was a linear trend, the risk of reporting mania

experiences was significant only in the group of heaviest cannabis use (five cigarettes per day). Evidence of a trend is a powerful indication of causality (Solowij et al., 1991). Mania experiences, compared with voice and first-rank experiences, showed the least strong association with the higher use of cannabis (five cigarettes per day). Those who smoked more than five cannabis cigarettes daily showed, respectively, 3, 5 and 11 times more probability of reporting mania, voices and first-rank experiences.

4.3. Adolescent onset cannabis use increases psychomimetic effect of adult cannabis use

In animal studies, early exposure to Δ^9 -THC, during critical periods of brain maturation, has an impact on the development of neurotransmitter systems, including the GABA (Garcia-Gil et al., 1999), glutamatergic (Suárez et al., 2004), serotonergic (Molina-Holgado et al., 1997), and dopaminergic systems (Cadogan et al., 1997). Accordingly, Schneider and Koch (2003) report that exposure during puberty, but not in adult rats, induced cognitive change.

We did find that onset of use before 17 modified the psychomimetic effect of daily cannabis use in adult age. Sensitization refers to the fact that repeated exposure to an environmental risk factor may cause a greater response over time (Collip et al., 2008). Bearing in mind the hypothesis of sensitization, heavy cannabis use in adulthood could be associated with “stronger” effects on the “dopamine systems” when subjects had used cannabis during puberty. This could be because early cannabis use modifies the development of neurotransmitter systems, and the result would be an oversensitization to cannabis use in adulthood through direct effects on the dopamine function (Spauwen et al., 2006; Bossong and Niesink, 2010). Indeed, Pistis et al. (2004) showed that subchronic cannabinoid intake in young-age rats affected subsequent response to drug abuse in maturity. Our study suggests that an enduring form of neuronal adaptation may occur in dopaminergic neurons after subchronic cannabinoid intake at a young age, affecting subsequent responses to drugs or drug abuse.

4.4. Strengths and limitations of this study

Matching by friendship stands as a good method to reduce the environmental heterogeneity between cases and controls, which could affect the presence of non-clinical psychosis (Lopes et al., 1996). This method, with its limitations, makes it possible to investigate a large group of heavy cannabis users, which would normally be difficult to encounter through traditional case–control approaches or survey studies.

We should take into account that participants could also be using other drugs such as cocaine, amphetamines or alcohol. Abuse of these substances may be associated with mental disorders, including psychosis (Degenhardt and Hall, 2012). Although adjusting for other substance use did not alter the associations we found between cannabis use and the psychosis dimension, this finding should be interpreted with caution, as the proportion of subjects who use cannabis along with other drugs or alcohol is fairly high.

The snowball method applied here entails some selection bias, particularly in the sense that a daily cannabis user is more likely to name friends with “psychological problems” in order to demonstrate the healthy (or non-damaging) property of cannabis (Flanders and Austin, 1986). In order to explore the possibility of selection bias we analyzed the proportion of NDCU with CAPE-Positive score ≥ 11 named by DCU with CAPE-Positive score ≥ 11 . The proportion was 0.35. Yet the proportion of NDCU with CAPE-Positive score ≥ 11 named by DCU with CAPE-Positive score < 11 was 0.41, a non-significant difference ($p > 0.05$), thus indicating no selection bias.

The design of our study does not allow us to infer direction of causality; that is, we cannot determine whether cannabis use started before the onset of psychosis. The CAPE does not measure age at onset of the experience, which may long precede cannabis use.

There is no consensus about which cut-off point to use in studies about cannabis use and psychosis liability. It is impractical to use a continuous variable such as “How many cigarettes of cannabis have you smoked in your life?”, as the memory bias would be too strong. In establishing different levels of intensity of cannabis use, Schubart et al. (2010) applied the market value as reference, asking participants how many euros (or equivalent) of cannabis they consumed per week, and to choose one of five levels. Hides et al. (2009) created three levels of frequency of use in the last year: never used, rarely (once to a few times) and frequent (monthly or more). We applied criteria similar to those of Ruiz-Veguilla et al. (2009), where the frequency of daily vs. non-daily cannabis use in first episode of psychosis is applied, and a negative association with the presence of neurological soft signs is reported. Fergusson et al. (2003) used clinical diagnosis to create two groups for cannabis use in lifetime: dependence vs. non-dependence. Miettunen et al. (2008) asked participants: “Have you ever tried or used marijuana or hashish?” and established five levels of frequency: never, once, 2–4 times, more than 5, and regular use. Skinner et al. (2010) apply the criterion of more than 30 times. Further work is clearly needed to determine which cut-off point of cannabis use should be used in non-clinical samples when investigating the relationship with psychosis, and to minimize the heterogeneity of instruments used. “Finally, because we did not carry out drug urine screening, and measurements of cannabis use in our study were based on self-report, drug use may be underreported. Similarly, non-clinical psychosis symptoms and history of seeking help were self-reported.”

The conclusions of this study should be taken with some caution, as the representativity of the snowball sample is limited. At the same time, other types of surveys may not reach hidden populations such as heavy drug users. For this reason, the study design used here seems to have practical potential for establishing a framework for exploratory research in hidden populations.

Our main conclusion is, then, that heavy cannabis use in adulthood could be associated with “stronger” psychomimetic effects when the subjects involved used cannabis during puberty.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding this study.

Contributors

MIGUEL RUIZ-VEGUILLA participated in the design of the study, conducted the statistical analysis and participated in the interpretation of the data and in drafting the article; he has approved the final version of the manuscript.

LAUREANO HERNÁNDEZ, participated in the design of the study and the interpretation of data; he has approved the final version of the manuscript.

JOSÉ LUIS RUBIO, participated in the design of the study, the collection of data, the interpretation of data and drafting of the article; he has approved the final version of the manuscript.

MARIA LUISA BARRIGÓN, participated in the design of the study and the interpretation of the data; she has approved the final version of the manuscript.

MANUEL GURPEGUI, participated in the design of the study and the interpretation of data; he has approved the final version of the manuscript.

JORGE CERVILLA, participated in the design of the study and the interpretation of data; he has approved the final version of the manuscript.

BLANCA GUTIERREZ, participated in the design of the study and the interpretation of the data; she has approved the final version of the manuscript.

FERNANDO SARRAMEA, participated in the design of the study and the interpretation of the data; he has approved the final version of the manuscript.

ANTHONY JAMES, participated in the interpretation of data; he has approved the final version of the manuscript.

MAITE FERRÍN, participated in the design of the study and the interpretation of the data; she has approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements and Declaration of interest

This study was supported by Grant GI8374199 (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias 2007, BOE 263, 2 November 2007), by a grant from the Fundación Alicia Koplowitz, BAE 09/90088, Estancia Formativa de la Junta de Andalucía 2010, Investigación Biomedica y en Ciencias de Salud en Andalucía 2007.

References

- Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, Diaz FJ, Anguita M, Sarramea F, et al. Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *Journal Psychiatric Research* 2010;44:413–20.
- Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Martin-Santos R, Nosarti K, O'Carroll C, et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. *Archives of General Psychiatry* 2009;66:442–51.
- Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Fusar-Poli P, et al. Induction of psychosis by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Archives of General Psychiatry* 2012;69:27–36.
- Bosson MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2010;92:370–85.
- Bromet EJ, Morabia A, Sohler N, Susser E. Applications of case–control study. In: Susser E, Schwartz S, Morabia A, Bromet EJ, editors. *Searching for the causes of mental disorders. Psychiatric epidemiology*. New York: Oxford University; 2006. p. 197.
- Cadogan A, Alexander S, Boyd E, Kendall D. Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *Journal of Neurochemistry* 1997;69:1131–7.
- Collip D, Myin-Germeyns I, van Os J. Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* 2008;34:220–5.
- Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012;379:55–70.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine* 2003;33:15–21.
- Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Verdejo-García A. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2001;35:377–405.
- First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (clinician version)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1997.
- Flanders WD, Austin H. Possibility of selection bias in matched case–control studies using friend controls. *American Journal of Epidemiology* 1986;124:150–3.
- Fornells-Ambrojo M, Garety PA. Understanding attributional biases, emotions and self-esteem in ‘poor me’ paranoia: findings from an early psychosis sample. *British Journal of Clinical Psychology* 2009;48:141–62.
- García-Gil L, de Miguel R, Romero J, Perez A, Ramos J, Fernández-Ruiz J. Perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure augmented the magnitude of motor inhibition caused by GABA(B), but not GABA(A), receptor agonists in adult rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1999;21:277–83.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal* 2005;330(7481):11.
- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, Ten Have M, Van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders* 2006;95:103–10.
- Henquet C, Rosa A, Delespaul, Papiol S, Fananás L, van Os J, et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of

- 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;119:156–60.
- Henquet C, Van Os J, Kuepper R, Delespaul P, Smits M, Campo JA, et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *British Journal of Psychiatry* 2010;196:447–53.
- Hides L, Lubman DI, Buckby J, Yuen HP, Cosgrave E, Baker K, et al. The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. *Schizophr Research* 2009;112:130–5.
- Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, et al. The formation of abnormal associations in schizophrenia: neuronal and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:473–9.
- Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:298–305.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:13–23.
- Lopes CS, Rodrigues LC, Sichiari R. The lack of selection bias in a snowball sampled case–control study on drug abuse. *International Journal of Epidemiology* 1996;25:1267–70.
- Maxwell M. Family interview for genetic studies (FIGS): a manual for FIGS, clinical neurogenetics branch, intramural research program. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health; 1992.
- Miettunen J, Törmänen S, Murray GK, Jones PB, Mäki P, Ebeling H, et al. Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. *British Journal of Psychiatry* 2008;192:470–1.
- Molina-Holgado F, Alvarez F, Gonzalez I, Antonio M, Leret M. Maternal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) alters indolamine levels and turnover in adult male and female rat brain regions. *Brain Research Bulletin* 1997;43:173–8.
- Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319–28.
- Morgan C, Fearon P. Social experience and psychosis insights from studies of migrant and ethnic minority groups. *British Journal of Psychiatry* 2007;16:118–23.
- Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G, Craig T, Morgan K, Dazzan P, et al. Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case–control study. *Psychological Medicine* 2008;38:1701–15.
- Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni A, Gessa. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biological Psychiatry* 2004;56:86–94.
- Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, et al. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophrenia Research* 2009;107:158–64.
- Saha S, Scott JG, Varghese D, Degenhardt L, Slade T, McGrath JJ. The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC Psychiatry* 2011;11:202.
- Schneider M, Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1760–9.
- Schubart C, van Gastel W, Breetvelt E, Beetz S, Ophoff R, Sommer I, et al. Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychological Medicine* 2010;7:1–10.
- Skinner R, Conlon L, Gibbons D, McDonald C. Cannabis use and non-clinical dimensions of psychosis in university students presenting to primary care. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010;123:21–7.
- Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophrenia Research* 2001;48:83–92.
- Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long-term cannabis use in selective attention: an event-related potential study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1991;40:683–8.
- SPSS Inc. SPSS advanced models 12.0. Chicago, IL: SPSS Inc; 2003.
- Stefanis NC, Hanssen M, Smirmis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine* 2002;32:347–58.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:1333–41.
- Suárez I, Bodega G, Fernández-Ruiz J, Ramos J, Rubio M, Fernández B. Down-regulation of the AMPA glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2/3 in the rat cerebellum following pre- and perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure. *Cerebellum* 2004;3:66–74.
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen H, van Os. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:527–33.
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology* 2002;156:319–27.
- Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Van Os J. Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research* 2003;59:77–84.
- Watters JK, Biernacki P. Targeted sampling: options for the study of hidden populations. *Social Problems* 1989;36:416–30.
- Wiessing L, Olszewski D, Klempová D, Vicente J, Griffiths P. EMCDDA annual report 2009: cocaine and heroin maintain firm hold on Europe's drug scene. *Euro Surveillance* 2009;14.
- Woodward M. *Epidemiology: study design and data analysis*. 2nd ed. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC Press; 2005.
- World Health Organization. *Composite international diagnostic interview (CIDI), version 1.1*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.

ARTÍCULO 4

Childhood trauma as a risk factor in psychosis development: a sib-pair study**Authors:**

María Luisa Barrigón¹; Francisco J. Diaz²; Manuel Gurpegui³; Maite Ferrin⁴; Maria Dolores Salcedo⁵; Josefa Moreno-Granados⁵; Jorge Cervilla⁶; Miguel Ruiz-Veguilla⁵

¹UGC Salud Mental, Area de Gestión Sanitaria Sur Granada, Motril, Granada, Spain

²Department of Biostatistics, The University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA

³Department of Psychiatry and CTS-549 Research Group, Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

⁴Estella Mental Health Center, Garcia Orcoyen Hospital, Estella, Navarra, Spain; and Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, London, UK

⁵Grupo Neurodesarrollo y Psicosis, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío /CSIC/Universidad de Sevilla, UGC Salud Mental HVR, Sevilla, Spain

⁶Department of Psychiatry and CIBERSAM Granada (CIB07/09/0036), Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

Corresponding author: Miguel Ruiz-Veguilla

UGC Salud Mental, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot s/n, E-41013 Sevilla, Spain

Telephone (+34) 678 66 00 10

E-mail: miguel.ruiz.veguilla.sspa@juntadeandalucia.es

Word count: abstract, 250 words; text body, 3449 words

Abstract

Background. Childhood trauma, cannabis use and certain personality traits have been related to the development of psychosis. This study uses a sib-pair design to examine the association between childhood trauma and psychosis controlling for cannabis use and neuroticism.

Method. We evaluated 49 patient-sibling pairs, conformed by patients with functional psychosis in the first five years of their illness matched with a non-psychotic sibling. According methodological requirements of matched designs, patients and siblings were different in at least one of the following variables: childhood trauma experience, cannabis use and neuroticism. In initial univariate analyses, patients and siblings were compared with McNemar tests for dichotomous variables, and paired-sample t tests for continuous variables. A conditional logistic regression model of the risk of developing psychosis was built. The dependent variable of this model was the patient-sibling status (patient=1, sibling=0).

Results. After controlling for differences between families, cannabis use and neuroticism, the odds of developing psychosis for subjects who experienced a childhood trauma were 7.3 times higher than the odds for subjects who did not experience a childhood trauma [95% CI, (1.06 - 50.01); $P = 0.04$]. Also, after controlling for differences between families, experiencing childhood trauma and neuroticism, subjects who were heavy cannabis users had odds of developing psychosis that were 6.4 times higher than the odds of the remaining subjects [95% CI, (1.2 - 35.2); $P = 0.03$].

Conclusion. The main result of our study is that both childhood trauma and cannabis use were significantly associated with an increased risk of developing functional psychosis.

Key words: childhood abuse; childhood trauma; cannabis; neuroticism; psychosis; sib-pair design.

Introduction

Childhood trauma has been shown to have a causal role in adult mental health disorders (Spataro *et al.* 2004), particularly in psychosis. Since the publication of three population studies in 2004 (Bebbington *et al.* 2004; Janssen *et al.* 2004; Spataro *et al.* 2004), an interest in childhood trauma as a risk factor for psychosis development has grown. In a recent meta-analysis, Varese *et al.* (2012) found that childhood adversity and trauma are strongly associated with an increased risk of psychosis. A proposed hypothesis explaining this relationship is the traumagenic neurodevelopmental model (Read *et al.* 2001) which offers an integrated explanation of social, psychological and biological factors.

Other known risk factors for psychosis are cannabis use and some personality traits. Concerning cannabis, a large amount of literature has appeared supporting the causal role of cannabis in psychosis (Zammit *et al.* 2008; Large *et al.* 2011) after the classic report of the Swedish Conscript Cohort study (Andréasson *et al.* 1987). Specifically, cannabis is related with an earlier onset of psychosis (Barrigón *et al.* 2010; Large *et al.* 2011). Moreover, there is a dose-response relationship between the age at onset of psychosis and the intensity of cannabis use, the latter being measured as no use, simple use, abuse, and dependence (González-Pinto *et al.* 2008). In regard to personality traits, studies have found that higher levels of neuroticism are associated with an increased risk of developing schizophrenia (Van Os & Jones, 2001; Horan *et al.* 2008).

Recent studies have considered the role of cannabis in the relationship between childhood trauma and psychosis. Population based studies (Houston *et al.* 2008; Shevlin *et al.* 2009; Houston *et al.* 2011; Murphy *et al.* 2012) have found an interaction between cannabis use and exposure to childhood sexual abuse, but cannabis use by itself does not increase the risk of psychosis in a model including childhood sexual trauma. In a

sample of Irish adolescents, Harley et al (Harley *et al.* 2009) found that both cannabis use and childhood trauma increased the risk of psychotic symptoms and demonstrated a synergistic interaction between these factors. Using two independent population-based samples and a longitudinal design, Konings et al. (2012) also found a significant interaction between cannabis use and childhood trauma that synergistically increased the risk of psychosis: the effect of cannabis on this risk was stronger in subjects exposed to early mistreatment. Previously and with a similar design, Cougnard et al. (2007) introduced urbanicity in the model and found that different environmental factors (cannabis, trauma and urbanicity) increase additively the risk of having psychotic experiences. A very recent study of subjects from the general population (Alemany *et al.* 2013) also took into account the role of the COMT genotype in this interaction and found that, after exposure to childhood abuse, cannabis use increases psychotic experiences only among Val allele carriers, whereas Met carriers exposed to childhood abuse are more likely to experience psychotic symptoms if they do not use cannabis.

Childhood trauma and cannabis use have been less studied in clinical samples as risk factors for psychosis. To our knowledge there is only one study, presented in two successive reports, concerned with this issue (Compton *et al.* 2004; Ramsay *et al.* 2011). This study found that first episode psychosis patients with comorbid cannabis dependence reported significantly greater childhood trauma than those without comorbid cannabis dependence. Other authors have investigated other factors involved in the relationship between childhood trauma and psychosis, such as previous mental health (Daly, 2011a), stimulant use (Daly, 2011b), sex (Fisher *et al.* 2009) and premorbid adjustment (Tikka *et al.* 2012).

To the best of our knowledge, there are no published studies on the contribution of temperament to the association between childhood trauma and psychosis, neither

studies are there measuring the interaction between childhood trauma, cannabis use and neuroticism as determinants of psychosis. These three factors are interrelated and could also act as confounders. Childhood sexual abuse is associated with higher neuroticism (Moran *et al.* 2010) and is also a significant predictor of cannabis use and dependence (Duncan *et al.* 2008). In a co-twin study, the twin using cannabis scored higher on neuroticism than the non-user (Vink *et al.* 2007). Therefore, one of the major limitations of causal studies on childhood abuse is the clustering of risk factors. Sib-pair studies offer the opportunity to overcome this limitation, as siblings share environment –at least their early home environment– and a commonly inherited genomic segment.

The aim of the present study was to examine the association between psychosis development and having suffered abuse in childhood and early adulthood, controlling for other well-known risk factors for psychosis such as neuroticism and cannabis use. A sib-pair, retrospective design examined patients in their first five years of psychotic illness matched to normal siblings, allowing a further control of the variability caused by genetic and environmental differences across families.

Method

Participants

This is a 1:1 matched study that included 49 adult patients who were individually paired with a non-psychotic sibling. The patients satisfied the following four inclusion criteria: 1) having a functional psychosis according to the DSM-IV psychotic codes 295-298 (American Psychiatric Association, 2000); 2) having less than 5 years of illness; 3) having a sibling free of psychotic symptoms who both was willing to participate in the study and had an age greater than or equal to the age at which the patient was first diagnosed with a psychosis; and 4) the patient and his/her sibling were different in at

least one of the following variables (defined below): having a childhood trauma, having used cannabis, and neuroticism. This fourth criterion was needed as a requirement for obtaining discordant patient-sibling pairs, since concordant pairs do not contribute to estimations of associations in statistical methodology for matched designs (Woodward, 2005). The third inclusion criterion was intended for reducing the chance of producing potential biases caused by including some siblings who may develop the illness later, that is, for reducing the potentially confounding effect of age at psychosis onset (Gauderman *et al.* 1999).

Patients were recruited in the mental health inpatient services of the southern half of the province of Granada and the neighboring province of Jaén (Spain) between December 2003 and December 2009. Initially, 145 consecutively recruited patients satisfied criteria 1 and 2, but only 94 of them had a sibling for possible inclusion. Sixty-one of these siblings gave written informed consent to participate in the study and were shown to be free of psychotic symptoms according to the psychosis section of the SCID-I (First *et al.* 1997). Twelve of these 61 were excluded in order to satisfy criteria 3 and 4. In summary, a total of 49 patient-sibling pairs were included in the study.

Exclusion criteria were having a previous history of head trauma with loss of consciousness for >1 hour and a history of major neurological or somatic disorder with neurological components. All participants provided written informed consent to take part in the study. The research protocol was approved by the local clinical research ethical committees at both Granada and Jaén hospitals.

Assessments

1. Clinical assessment

Socio-demographic, clinical data and family history of mental illness were collected from patients and their close relatives and charts. Patients were diagnosed following a full psychiatric examination using the clinician version of a structured diagnostic interview (SCID-I) (First *et al.* 1997). Family history was obtained with the Family Interview for Genetic Studies (FIGS; Maxwell, 1992). Psychopathology was assessed with the validated Spanish version (Peralta & Cuesta, 1994) of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay *et al.* 1987). Non-psychotic siblings and patients were interviewed and assessed separately.

Clinical assessments were made within the first 72 hours after the arrival of the patient at the psychiatric service. All patients were evaluated by the same researcher (MRV). Diagnosis was made after a course of 12 months for first-episode psychosis patients or confirmed at hospital discharge for the rest of the patients.

2. Early trauma

We assessed childhood trauma using a semi-structured interview (Janssen *et al.* 2004; Bak *et al.* 2005). Subjects were asked whether they had experienced any kind of trauma (emotional neglect, psychological abuse, physical abuse or sexual abuse) before age 16. Subjects scored the frequency of each type of trauma on a 6-point scale: 1, never; 2, once; 3, sometimes; 4, regularly; 5, often; and 6, very often. A subject was considered to have “experienced a childhood trauma” if the subject scored at least one kind of trauma as >3 , or “not experienced a childhood trauma” if all kinds of traumas were scored ≤ 3 (Janssen *et al.* 2004; Bak *et al.* 2005).

3. Cannabis use

The Spanish version of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (World Health Organization, 1993) was used to assess cannabis use. A subject was considered to be a cannabis user if he/she had used cannabis on five or more occasions. Using the CIDI, we collected information about the age at onset of cannabis heaviest use, time from last consumption, and frequency of use during the period of heaviest use (daily or nearly every day, 3-4 days per week, 1-2 days per week, 1-3 days per month, less than once in a month). We classified subjects as “heavy cannabis users” when the frequency of use during the period of heaviest consumption of cannabis was “daily or nearly every day.”

4. Temperament

All subjects completed the (yes/no) questions about extroversion and neuroticism of the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ; Eysenck & Eysenck, 1995). The temperament questions were referred to the time frame before the onset of prodromal symptoms and were asked once the patient was clinically stabilized. Temperament, childhood trauma and cannabis use were assessed before discharge, once the patient was clinically stable.

Statistical analyses

Statistical methods appropriate for the analysis of matched samples were used (Woodward, 2005). In initial univariate analyses, patients and siblings were compared with McNemar tests for dichotomous variables (Table 1), and paired-samples t tests for continuous variables (Table 2)

A conditional logistic regression model of the risk of developing psychosis was built (Woodward, 2005). The dependent variable of this model was the patient-sibling

status (patient=1, sibling=0). Potential independent variables were childhood trauma, cannabis use, neuroticism, extroversion, sex and age (Table 3). *P*-values <0.05 were considered significant. Odds ratios (ORs) in Tables 1 and 3 accounted for the fact that this is a siblings-matched study, and are therefore adjusted for differences between families. Other than that, they are interpreted similarly to the usual odds ratios for non-matched samples, and the conditional logistic regression model in Table 3 is interpreted similarly to a usual logistic regression. LogXact 9.0 (Cytel Software Corporation, Cambridge, MA) was used in computations.

RESULTS

Sample characteristics

Fifty-three percent of the patients (26/49) were on their first episode of psychosis; the rest of them were within the first five years of their illness. The total PANSS mean score was 66.7 (S.D.=15.4). The diagnoses were: schizophrenia [59% (29/49)]; schizophreniform disorder [2% (1/49)]; brief psychotic disorder [12% (6/49)]; schizoaffective disorder [6% (3/49)]; and depressive or manic episode with psychotic features [20% (10/49)].

Comparisons of dichotomous and continuous variables between patients and siblings are described in Tables 1 and 2, respectively. Forty-nine percent (24/49) of the patients were females. In 34 of the 49 investigated sibling pairs (69%), the two siblings were of the same sex. In the remaining 15 pairs, the two siblings were of different sex (Table 1). However, there was not a significant association between patient status and sex (McNemar exact $p=0.30$; Table 1). The patient's mean age (\pm S.D.) was 30.8 ± 8.4 years ($n=49$) (Table 2). On average, normal siblings were significantly younger than

patients, but the mean age difference was small, 1.7 ± 5.5 years (paired samples t-test $p=0.03$). As expected, on average, patients had significantly higher neuroticism scores than their matched siblings ($p < 0.001$, Table 2).

Forty-five percent of the patients had a childhood trauma. Thirty of the 49 patients had the same status in the childhood trauma variable as their matched siblings. In the remaining 19 pairs, patients had a significantly higher odds of having a childhood trauma (OR=5.3, McNemar exact $p=0.004$, Table 1). Moreover, 49% of patients had used cannabis on five or more occasions. Thirty-four of the 49 patients had the same status in the cannabis use variable as their matched siblings. Among the remaining 15 pairs, patients had significantly higher odds of being cannabis users (OR=14.0, McNemar exact $p < 0.001$; Table 1).

Conditional logistic regression of the risk of developing psychosis

Table 3 shows the obtained logistic regression model. Experiencing a childhood trauma ($p=0.04$), cannabis use ($p=0.03$) and higher neuroticism scores ($p=0.003$) were significantly associated with an increased risk of developing a psychosis (Table 3). After controlling for differences between families, cannabis use and neuroticism, the odds of developing psychosis for subjects who experienced a childhood trauma were 7.3 times higher than the odds for subjects who did not experience a childhood trauma (Table 3).

Also, after controlling for differences between families, having a childhood trauma and neuroticism, the odds that subjects who used cannabis develop a psychosis were 16.5 times higher than the odds for subjects who did not use cannabis (Table 3). And after controlling for differences between families, having a childhood trauma and

cannabis use, a one-unit increase in the neuroticism score was significantly associated with a 30% increase in the odds of developing a psychosis $[(1.3-1)\times 100=30\%]$ (Table 3).

Sex, age, and extroversion scores were not significantly associated with the risk of developing psychosis after controlling for differences between families, experiencing childhood trauma, cannabis use and neuroticism. Also, no significant interaction between experiencing childhood trauma and cannabis use was observed.

After controlling for differences between families, experiencing childhood trauma and neuroticism, subjects who were heavy cannabis users had odds of developing psychosis that were 6.4 times higher than the odds of the remaining subjects [95% CI, (1.2 - 35.2); $p=0.03$].

DISCUSSION

The main result of our study is that both childhood trauma and cannabis use were significantly associated with an increased risk of developing functional psychosis. However, this matched study did not find evidence of a significant synergistic interaction between childhood trauma and cannabis use: these two factors independently increased the risk of developing psychosis in our population. Moreover, a neurotic personality also contributed independently to this risk.

The principal strength of our study is its novel design; the sib-pair design of the study allows controlling for potentially confounding environmental and genetic influences, by comparing patients and their siblings who have been sharing the same environment including similar family conditions. Another difference of this study

compared with most of the existing studies on this topic is the focus on a clinical sample instead of a population-based sample. Population studies are impressive since they obtain conclusions based on large sample sizes, but studies based on clinical samples, like ours, are necessary for better understanding the reality of patients; and population studies are not designed for this specific purpose. Moreover, the inclusion of patients in their first psychotic episode or at the initial phase (5 years) of their illness is a further strength of this study, because in these patients the illness may have not produced a substantial deterioration yet and recollection of childhood experiences may be less difficult.

There are several large population studies investigating the association between childhood trauma and psychosis. Based on European population studies, Harley et al (2009) and Konings et al (2012) found that cannabis use and different types of childhood trauma have effects on psychosis development even when adjusting for each other, and also found an interaction between these two factors; the former finding, but not the latter (an interaction), was replicated by our study. According to studies using the US National Comorbidity Survey (Houston *et al.* 2008; Shevlin *et al.* 2009; Murphy *et al.* 2012) and the England's Adult Psychiatry Morbidity Survey (Houston *et al.* 2011), childhood sexual trauma increases the risk of developing psychosis, but cannabis use confers no independent risk for psychosis when adjusting for childhood sexual trauma. Concerning all these studies, it is worth mentioning that all of them define cannabis use as having used this drug at least once in lifetime. Considering the widespread use of cannabis in Western countries, this way of defining cannabis use is rather questionable. A more specific definition would be more appropriate. The CIDI definition (World Health Organization, 1993) of cannabis use as "at least five times" in lifetime, and of heavy cannabis use as "daily or nearly every day" appears to be more

likely to distinguish significant outcomes, as in our study which found independent associations of childhood trauma and cannabis use with psychosis. Of special interest are the results of Alemany et al (2013) with a non-clinical sample, which is the first study demonstrating the mediating role of genotype on the effect of childhood abuse exposure and cannabis use in the development of psychosis, thus contributing to clarify the traumagenic neurodevelopment hypothesis.

We have found only one clinical sample (Compton *et al.* 2004), which was subsequently expanded (Ramsay *et al.* 2011), addressing the relationship between childhood trauma, cannabis use and psychosis development. According to the authors, they arrived at provisional results, not at strong conclusions. In a first pilot study, with 18 first episode psychosis patients, they (Compton *et al.* 2004) described preliminary evidence of more frequent childhood abuse among patients with comorbid cannabis dependence ($n=8$) than among those without it ($n=10$). In a subsequent analysis (Ramsay *et al.* 2011) of 61 first episode psychosis patients, the authors reported a significant bivariate association between emotional abuse in childhood and current positive symptoms.

We have not analyzed the role of urbanicity as other studies have done (Cougard *et al.* 2007), but we included the potential role of temperament and found evidence of an independent contribution of neuroticism in psychosis development. Our study is original in that temperament, childhood trauma and cannabis use were simultaneously studied to control for potential confounding.

Our data on cannabis use and childhood trauma are based on self-reporting, which may be a limitation of our study. There is evidence on the reliability and validity of self-reports of drug use, which is based on urine and hair analyses (van Os *et al.* 2002;

Weaver *et al.* 2003). Rather than underestimation (Barnett *et al.* 2007), there were no false negative reports and there were even false positive reports among patients whose urine was tested (probably explained by cannabis exposure beyond 2-4 weeks earlier) (Ruiz-Veguilla *et al.* 2009). Concerning the self-report of childhood trauma, different studies have showed that reports of early trauma by patients with psychosis and people from the general population present a good reliability (Fisher *et al.* 2011; Hardt & Rutter. 2004). In addition, the retrospective nature of the design may introduce a recall bias regarding childhood trauma. A prospective data collection would require a population-based approach and would be ethically inappropriate since child abuse could not be observed without a corrective intervention.

Another limitation of our study derives from not analyzing other variables of interest such as use of other substances (Daly. 2011b), urbanicity (Cougnard *et al.* 2007), duration of untreated psychosis and premorbid adjustment (Tikka *et al.* 2012). Moreover, we did not collect data on negative beliefs, attachment style and genetic polymorphisms (Alemany *et al.* 2013), which could improve our understanding of the relationship between childhood trauma and psychosis development.

In conclusion, our study shows the existence of independent effects of neuroticism and two important environmental factors (cannabis use and childhood trauma) on the development of psychosis. These relationships have important implications in both public health and clinical practice. In the public health perspective, being aware of the associations between cannabis use and psychosis and between childhood trauma and psychosis could help develop strategies to prevent the occurrence of these environmental influences. Moreover, already abused young people could be the focus of special interventions for halting an eventual evolution into psychosis. In clinical practice, these findings remind health professionals about the importance of

inquiring about drug use and childhood trauma history in patients with psychosis. Further research and more studies are necessary to clarify the nature of the association between these factors and psychosis, and to better understand the pathway to psychosis. This knowledge will improve the prevention of psychosis and the development of specific treatment strategies.

Funding

The funding sources did not participate in the collection of data, the interpretation of the results or the writing of the manuscript. They have not taken part in the decision of submitting the manuscript for publication.

This work was partially supported by Grant GI8374199 (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias 2007, BOE 263, 2 November 2007), BAE 09/90088, Estancia Formativa de la Junta de Andalucía 2010, Investigación Biomedica y en Ciencias de Salud en Andalucía 2007.

Declaration of Interest

None.

References

- Alemaný S, Arias B, Fatjó-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, Ortet G, Gastó C, Fañanás L** (2013). Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatrica Scandinavica* (in press).
- American Psychiatric Association** (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Amer Psychiatric Pub Inc: Washington D.C.
- Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U** (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* **2**, 1483-1486.
- Bak M, Krabbendam L, Janssen I, de Graaf R, Vollebergh W, van Os J** (2005). Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **112**, 360-366.
- Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, Pernet DE, Kirkbride JB, Murray GK, Bullmore ET et al** (2007). Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *British journal of psychiatry* **190**, 515-520.
- Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, Diaz FJ, Anguita M, Sarramea F, Cervilla J** (2010). Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *Journal of psychiatric research* **44**, 413-420.
- Bebbington PE, Bhugra D, Brugha T, Singleton N, Farrell M, Jenkins R, Lewis G, Meltzer H** (2004). Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *British journal of psychiatry* **185**, 220-226.
- Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ** (2004). Preliminary evidence of an association between childhood abuse and cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug and Alcohol Dependence* **76**, 311-316.
- Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I, De Graaf R, Vollebergh W, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, Henquet C Spauwen J, van Os J** (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological medicine* **37**, 513-527.
- Daly M** (2011a). Poor childhood mental health may explain linkages between trauma, cannabis use and later psychotic experiences. *Psychological Medicine* **41**, 2012-2014.

Daly M (2011b). Childhood trauma may combine synergistically with stimulant use rather than cannabis use to predict psychosis. *Psychological Medicine* **42**, 445-446.

Duncan AE, Sartor CE, Scherrer JF, Grant JD, Heath AC, Nelson EC, Jacob T, Bucholz KK (2008). The association between cannabis abuse and dependence and childhood physical and sexual abuse: evidence from an offspring of twins design. *Addiction* **103**, 990-997.

Eysenck H, Eysenck S (1995). *Cuestionario de personalidad para niños (EPQ-J) y adultos (EPQ-A)*. TEA: Madrid.

First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J (1997) *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (clinician version)*. American Psychiatric Association: Washington.

Fisher HL, Craig TK, Fearon P, Morgan K, Dazzan P, Lappin J, Hutchinson G, Doody GA, Jones PB, McGuffin P et al (2011). Reliability and comparability of psychosis patients' retrospective reports of childhood abuse. *Schizophrenia Bulletin* **37**, 546-553.

Fisher H, Morgan C, Dazzan P, Craig TK, Morgan K, Hutchinson G, Jones PB, Doody GA, Pariante C, McGuffin P et al (2009). Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis. *British Journal of Psychiatry* **194**, 319-325.

Gauderman WJ, Witte JS, Thomas DC (1999). Family-based association studies. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* **26**, 31-37.

González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutiérrez M, Ruiz de Azúa S, Ruiz I, Vieta E (2008). Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* **69**, 1210-1216.

Hardt J, Rutter M (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **45**, 260-273.

Harley M, Kelleher I, Clarke M, Lynch F, Arseneault L, Connor D, Fitzpatrick C, Cannon M (2009). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological medicine* **40**, 1627-1634.

Horan WP, Blanchard JJ, Clark LA, Green MF (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia bulletin* **34**, 856-874.

Houston JE, Murphy J, Adamson G, Stringer M, Shevlin M (2008). Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophrenia bulletin* **34**, 580-585.

Houston J, Murphy J, Shevlin M, Adamson G (2011). Cannabis use and psychosis: re-visiting the role of childhood trauma. *Psychological Medicine* **41**, 2339-2348.

Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, van Os J (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **109**, 38-45.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**, 261-276.

Konings M, Stefanis N, Kuepper R, de Graaf R, ten Have M, van Os J, Bakoula C, Henquet C (2012). Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychological Medicine* **42**, 149-159.

Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielsen O (2011). Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis. *Archives of general psychiatry*

Maxwell M (1992) *Family Interview for Genetic Studies (FIGS): A Manual for FIGS, Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program*. National Institute of Mental Health: Bethesda, Maryland.

Moran P, Coffey C, Chanen A, Mann A, Carlin JB, Patton GC (2010). Childhood sexual abuse and abnormal personality: a population-based study. *Psychological Medicine* **41**, 1311-1318.

Murphy J, Houston JE, Shevlin M, Adamson G (2012). Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **9**, 1452-1458

Peralta V, Cuesta MJ (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* **53**, 31-40.

Ramsay CE, Flanagan P, Gantt S, Broussard B, Compton MT (2011). Clinical correlates of maltreatment and traumatic experiences in childhood and adolescence among predominantly African American, socially disadvantaged, hospitalized, first-episode psychosis patients. *Psychiatry Research* **188**, 343-349.

Read J, Perry BD, Moskowitz A, Connolly J (2001). The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry* **64**, 319-345.

Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, Gutiérrez B, Pintor A, Cervilla J (2009). Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophrenia Research* **107**, 158-164.

- Shevlin M, Murphy J, Houston JE, Adamson G** (2009). Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing the effects of different temporal orderings based on the National Comorbidity Survey. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches* **1**, 19-28.
- Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, Wells DL, Moss SA** (2004). Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *British journal of psychiatry* **184**, 416-421.
- Tikka M, Luutonen S, Ilonen T, Tuominen L, Kotimäki M, Hankala J, Salokangas RKR** (2012). Childhood trauma and premorbid adjustment among individuals at clinical high risk for psychosis and normal control subjects. *Early intervention in psychiatry* **7**, 51-57.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf Rand Verdoux H** (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology* **156**, 319-327.
- van Os J, Jones PB** (2001). Neuroticism as a risk factor for schizophrenia. *Psychological Medicine* **31**, 1129-1134.
- Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bentall RP** (2012). Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin* **38**, 661-671.
- Vink JM, Nawijn L, Boomsma DI and Willemsen G** (2007). Personality differences in monozygotic twins discordant for cannabis use. *Addiction* **102**, 1942-1946.
- Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, Barnes T, Bench C, Middleton H, Wright N et al** (2003). Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *British Journal of Psychiatry* **183**, 304-313.
- Chapman & Hall.** (2005) *Epidemiology: Study Design and Data Analysis*. CRC Press: New York.
- World Health Organization.** (1993) *Composite International Diagnostic Interview (CIDI), version 1.1*. World Health Organization: Geneva.
- Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke Mand Lewis G** (2008). Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *British Journal of Psychiatry* **193**, 357-363.

Table 1. Description of categorical variables for 49 patients with functional psychosis and their siblings

Variable	Proportion among patients	Proportion among siblings	Percentage of discordant patient-sibling pairs ^a	OR ^b	(95% CI) ^c	<i>p</i> -value ^d
Female sex ^e	50% (24/48)	60% (29/48)	31% (15/48)	0.50	(0.13 - 1.6)	0.30
Cannabis use	49% (24/49)	22% (11/49)	31% (15/49)	14.0	(2.1 - 591.9)	<0.001
Heavy cannabis use	35% (17/49)	16% (8/49)	31% (15/49)	4.0	(1.1 - 22.1)	0.04
College or higher education ^f	6% (3/47)	23% (11/47)	26% (12/47)	0.20	(0.02 - 0.94)	0.04
<i>Childhood trauma^g</i>	45% (22/49)	18% (9/49)	39% (19/49)	5.3	(1.5 - 28.6)	0.004
Child emotional neglect	35% (17/49)	14% (7/49)	41% (20/49)	3.0	(1.04 - 10.6)	0.04
Child psychological abuse	27% (13/49)	10% (5/49)	24% (12/49)	5.0	(1.1 - 46.9)	0.04
Child physical abuse	18% (9/49)	4% (2/49)	14% (7/49)	9.6	(1.4 - Inf)	0.02
Child sexual abuse	2% (1/49)	4% (2/49)	2% (1/49)	1.0	(0- 39)	0.99
<i>Marital status^h</i>						
Married or living together	28% (13/47)	60% (28/47)	45% (21/47)	0.17	(0.03 - 0.57)	0.001
Single	64% (30/47)	40% (19/47)	36% (17/47)	4.7	(1.3 - 25.3)	0.01
Divorced	9% (4/47)	0% (0/47)	9% (4/47)	5.3	(0.66 - Inf)	0.13

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

^a A patient and his/her sibling are discordant if they have different values on the variable (Woodward, 2005).

^b Odds ratio measuring the association between the variable and patient status, adjusting for differences between families. Since this is a matched study, only discordant patient-sibling pairs are used to compute this OR (Woodward, 2005).

^c Exact confidence interval for OR based on discordant pairs.

^d McNemar's exact test. Test the null hypothesis of no association between the variable and patient status, adjusting for differences between families. Potential confounders other than differences between families are not controlled for in these univariate tests. Only discordant patient-sibling pairs are used in McNemar's test (Woodward, 2005).

^e There was no complete information about sex for one patient-sibling pair.

^fThere was no complete information on education for two patient-sibling pairs.

^gChildhood trauma was defined as regular, often or very often emotional neglect, psychological abuse, physical abuse, or sexual abuse, before age 16.

^hThere was no complete information on marital status for two patient-sibling pairs.

Table 2. Description of continuous variables for 49 patients with functional psychosis and their siblings

Variable	Patients' mean \pm S.D.	Siblings' mean \pm S.D.	Difference between patient and sibling^a (mean \pm S.D.)	<i>p</i>-value^b
Age (years)	30.8 \pm 8.4	32.5 \pm 11.0	-1.7 \pm 5.5	0.03
Neuroticism	14.0 \pm 5.1	8.1 \pm 4.9	5.9 \pm 7.0	<0.001
Extroversion	11.5 \pm 4.6	12.9 \pm 3.6	-1.4 \pm 5.5	0.099

^a Patient's value minus his/her sibling's value was computed.

^b Paired-samples two-tailed t-test *p*-value testing the null hypothesis of no difference between patients and siblings.

Table 3. Logistic regression model of psychosis occurrence in 49 patient-normal pairs of siblings ^{a,b}

Variable	Odds ratio^c	95% CI	<i>p</i>-value
Childhood trauma ^d	7.3	(1.06 - 50.1)	0.04
Cannabis use ^e	16.5	(1.3 - 207.5)	0.03
Neuroticism ^f	1.3	(1.08 - 1.5)	0.003

^a Model parameters were estimated by conditional maximum likelihood to account for the matched design (Woodward, 2005).

^b The dependent variable of the model was defined as 1 if the subject was a patient, 0 if the subject was a non-psychotic sibling.

^c The reported odds ratios are adjusted for differences between families and the other variables in the model.

^d The dichotomous independent variable was defined as 1 if the subject suffered childhood trauma, 0 otherwise.

^e The dichotomous independent variable was defined as 1 if the subject used cannabis, 0 otherwise.

^f Neuroticism score from EPQ (Eysenck and Eysenck, 1995)

ANEXO 1

DATOS PERSONALES					
1. Nombre y apellidos:					
2. Teléfono:				3. E-mail:	
4. Edad:		5. Fecha de nacimiento:			
6. Sexo:		<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino		7. Peso (kgs):	
				8. Altura (cms):	
9. Lugar de nacimiento:					
10. Lugar de residencia hasta los 5 años:					
11. Lugar de residencia hasta los 12 años:					
12. Número de veces que ha cambiado de domicilio hasta los 12 años:					
13. Estado civil:		<input type="checkbox"/> Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a <input type="checkbox"/> Separado/a <input type="checkbox"/> Divorciado/a <input type="checkbox"/> Viudo/a <input type="checkbox"/> Pareja de hecho <input type="checkbox"/> Casado/a más de una vez <input type="checkbox"/> Divorciado/a Más de una vez			
14. Nivel de estudios:		<input type="checkbox"/> Estudios primarios incompletos <input type="checkbox"/> Estudios primarios completos <input type="checkbox"/> Educación secundaria (E.S.O.) <input type="checkbox"/> Módulo de grado medio <input type="checkbox"/> Módulo de grado superior <input type="checkbox"/> Bachillerato <input type="checkbox"/> Diplomatura <input type="checkbox"/> Licenciatura <input type="checkbox"/> Doctorado			
15. Número de hermanos:				16. Posición que ocupa entre ellos:	
17. Número de hijos:					

18. Tipo de alojamiento:	<input type="checkbox"/> Solo/a <input type="checkbox"/> Familia de origen <input type="checkbox"/> Familia propia <input type="checkbox"/> Pareja <input type="checkbox"/> Compartiendo con otros <input type="checkbox"/> Sin techo <input type="checkbox"/> Residencia no sanitaria <input type="checkbox"/> Dispositivo sanitario		
19. Periodo más largo trabajado:			
20. Trabajo más alto alcanzado:			
21. Años trabajados:			
22. Situación laboral:	<input type="checkbox"/> Estudiante <input type="checkbox"/> Trabajo remunerado con alta en la seguridad social <input type="checkbox"/> Trabajo remunerado sin alta en la seguridad social <input type="checkbox"/> En paro <input type="checkbox"/> Labores del hogar <input type="checkbox"/> Incapacidad laboral o baja <input type="checkbox"/> Jubilado o pensionista (ha trabajado antes) <input type="checkbox"/> Pensionista (no ha trabajado antes) <input type="checkbox"/> Otro		
23. Ocupación actual:			
DATOS FAMILIARES			
31. Lugar de nacimiento del padre:		32. Edad del padre:	
33. Trabajo del padre:			
34. Lugar de nacimiento de la madre:		35. Edad de la madre:	
33. Trabajo de la madre:			
37. Nivel educativo del padre:	<input type="checkbox"/> No sabe leer <input type="checkbox"/> Sabe leer <input type="checkbox"/> Estudios primarios incompletos <input type="checkbox"/> Estudios primarios completos <input type="checkbox"/> Bachillerato elemental <input type="checkbox"/> Bachillerato superior (hasta los 17 años) <input type="checkbox"/> Título de grado medio <input type="checkbox"/> Licenciatura o ingeniería superior <input type="checkbox"/> Doctorado		

38. Nivel educativo de la madre:	<input type="checkbox"/> No sabe leer <input type="checkbox"/> Sabe leer <input type="checkbox"/> Estudios primarios incompletos <input type="checkbox"/> Estudios primarios completos <input type="checkbox"/> Bachillerato elemental <input type="checkbox"/> Bachillerato superior (hasta los 17 años) <input type="checkbox"/> Título de grado medio <input type="checkbox"/> Licenciatura o ingeniería superior <input type="checkbox"/> Doctorado
-----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Social Support Index (Sturtes, 1980)	
---------------------------------------------	--

¿Tiene en su entorno alguien en quién confíe?	0= SI 1= NO
¿Mantiene contacto con familiares más cercanos (padres, hermanos, hijos...)?	0= SI 1= NO
¿Convive con alguien?	0= SI 1= NO
¿Tiene compañeros de trabajo/estudio?	0= SI 1= NO
¿Tiene trato con sus vecinos?	0= SI 1= NO
¿Pertenece a algún grupo, asociación, organización, grupo parroquial...?	0= SI 1= NO

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	
1. Diagnóstico actual	
2. Edad y fecha del inicio de la enfermedad (primer episodio psicótico continuo)	
3. Edad y fecha del primer tratamiento antipsicótico	
4. Edad y fecha de la presencia de síntomas psicóticos no continuos	
5. Edad y fecha del primer contacto con Salud Mental	
6. Edad y fecha del primer ingreso en la unidad de psiquiatría	
7. Edad y fecha del último ingreso en la unidad de psiquiatría	
8. Primer diagnóstico tras el episodio psicótico:	<input type="checkbox"/> Esquizofrenia <input type="checkbox"/> Psicosis afectiva <input type="checkbox"/> Psicosis no afectiva no esquizofrenia <input type="checkbox"/> Trastorno afectivo <input type="checkbox"/> Trastorno de personalidad <input type="checkbox"/> Otros _____
9. Primer diagnóstico de psiquiatría:	<input type="checkbox"/> Esquizofrenia <input type="checkbox"/> Psicosis afectiva <input type="checkbox"/> Psicosis no afectiva no esquizofrenia <input type="checkbox"/> Trastorno afectivo <input type="checkbox"/> Trastorno de personalidad <input type="checkbox"/> Otros _____
10. Número de ingresos en Unidad de Agudos	
11. Días ingresado (unidad agudos+ media estancia)	
12. Número actos parasuicidales/suicidas en el último año	
13. Curso:	<input type="checkbox"/> Episódico. Episodio psicótico que dura menos de 6 meses, con periodos de remisión mayores de 6 meses. <input type="checkbox"/> Continuo. Periodos de psicosis de más de 6 meses, con periodos de remisión menores de 6 meses. <input type="checkbox"/> Ni episódico ni continuo. Ejemplo: psicosis de 12 meses y remisión De 9 meses <input type="checkbox"/> No psicótico

14. Remisión (en el momento de la entrevista)	<p>Es un periodo sin síntomas psicóticos que dura más de 4 semanas</p> <p><input type="checkbox"/> Si hay remisión</p> <p><input type="checkbox"/> No hay remisión</p> <p>Hay dos variedades de remisión</p> <p><input type="checkbox"/> Principalmente completa: El sujeto está virtualmente libre de síntomas y muestra su personalidad premórbida</p> <p><input type="checkbox"/> Principalmente incompleta: El sujeto no muestra síntomas psicóticos pero si muestra algunos de la siguiente clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas residuales - Síntomas no psicóticos. Síntomas neuróticos no específicos, que no estaban presentes en la personalidad previa. - Cambio en la personalidad <p><input type="checkbox"/> Principalmente mixta</p>
------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Short Disability Assessment Schedule (DAS-Sv)

AREAS ESPECIFICAS DE FUNCIONAMIENTO (marcar con un círculo la cifra apropiada)

A) Cuidado personal

Se refiere a la higiene personal, forma de vestirse, forma de alimentarse, etc.

0 1 2 3 4 5

ninguna discapacidad

discapacidad máxima

B) Funcionamiento ocupacional

Se refiere al funcionamiento esperado en actividades remuneradas, estudios, labores domésticas, etc.

0 1 2 3 4 5

ninguna discapacidad

discapacidad máxima

C) Funcionamiento familiar

Se refiere a la interacción esperada con el cónyuge, los padres, los hijos y otros familiares. Al puntuar, prestar especial atención a lo que realiza el paciente en el contexto en el que vive.

0 1 2 3 4 5

ninguna discapacidad

discapacidad máxima

D) Funcionamiento en el contexto social amplio.

Se refiere a las actividades que se espera que realice el enfermo como miembro de una comunidad, su participación en el ocio y en otras actividades sociales.

0 1 2 3 4 5

ninguna discapacidad

discapacidad máxima

FIG S: HOJA FRONTAL

Fecha de la entrevista: día mes año

Apellidos/ código:

Nombre del informante / ID:

Nombre de la persona descrita / ID:

Relación con el informante:

Fecha de nacimiento de la persona descrita, si se sabe: día mes año

¿Vive actualmente la persona descrita? NO SÍ NO SE SABE

Edad y año en que se vio o se supo de esta persona por última vez, o murió: edad año

Si la persona ha fallecido ya, causa de la muerte:

¿Suicidio? NO SÍ DESCONOCIDO

Entrevistador: en caso necesario, consultar las Preguntas de Chequeo General.

	<u>NO</u>	<u>SÍ</u>	<u>DESCONOCIDO</u>
1. (Indagación: ¿Ha tenido algún problema psiquiátrico o de personalidad como los mencionados anteriormente?)	0	1	D

Describir:

1. Indique cualquier trastorno que no esté en las listas de chequeo y responda a las preguntas 1.a - 1.f en lo referente a dicho trastorno:

.....

1.a) Describa el tratamiento profesional:

0 = ninguno	1 = ingreso	2 = consulta externa
3 = TEC	4 = medicación	5 = desconocido

1.b) Edad de inicio: 2.c) N° de episodios:

1.d) Duración del episodio más largo (semanas):

1.e) Estimación de deterioro o incapacitación:

0 = ninguno 1 = deteriorado
2 = incapacitado D = desconocido

1.f) Juicio del entrevistador sobre la fiabilidad de esta información:

1 = Fiable 2 = Bastante fiable 3 = Poco fiable

FIGS: PREGUNTAS DE CHEQUEO GENERAL

Fecha de la entrevista:

día	

mes	

año			

Utilizar una por Informante

Apellidos/ código:

--	--	--

Nombre del informante / ID:

--	--	--	--	--

ENTREVISTADOR: Antes de comenzar, necesita elaborar o conseguir un estudio genealógico sobre el que registrar todas las respuestas a las siguientes Preguntas de Chequeo General (ver Manual FIGS para más detalles).

Paso 1: *Vamos a examinar su árbol genealógico.* (Inclúyanse esposo/a y sus padres y hermanos, descendencia, padres, hermanos, tíos, primos y abuelos, así como cualquier otro pariente que el informante pueda recordar).

Paso 2: *Ahora le pido que tenga en cuenta a todos los miembros de su árbol genealógico a la hora de contestar a las siguientes preguntas.* (Anótense todas las respuestas positivas en el estudio genealógico).

¿Había alguien adoptado?

¿Había alguien con retraso mental?

¿Alguien...

- *...tenía problemas con sus nervios o con sus emociones? ¿tomó medicamentos o visitó a algún médico por este motivo? ¿Tomó litio?*
- *...se sintió muy decaído durante un par de semanas o más, o le fue diagnosticada una depresión?*
- *...intentó suicidarse o se suicidó?*
- *...parecía sobreexcitado (o maniaco) día y noche, o le fue diagnosticada manía?*
- *...tenía visiones, oía voces, o tenía creencias que parecían extrañas o irreales?*
- *...tenía un comportamiento inusual o raro, o le fue diagnosticada esquizofrenia?*
- *...tenía problemas con la policía, dificultades para acabar los estudios o para conservar un trabajo?*
- *...hacía un uso del alcohol y las drogas que le ocasionó problemas (de salud, familiares, laborales o con la policía)? ¿Se sometió a algún tratamiento por este motivo?*
- *...fue hospitalizado por problemas psiquiátricos o por problemas con la droga o el alcohol?*

FIGS: PREGUNTAS DE CHEQUEO GENERAL

Fecha de la entrevista:

--	--

día

--	--

mes

--	--	--	--

año

- *...tenía enfermedades médicas heredadas como la enfermedad de Huntington o trastorno convulsivo o cualquier otro trastorno del cerebro o del sistema nervioso?*

Para núcleos de esquizofrenia solamente:

- *...tenía pocos amigos o parecía ser un solitario?*
- *...parecía raro o excéntrico en comportamiento o apariencia?*
- *...era extremadamente celoso, o suspicaz, o creía en la magia, o veía significados especiales en cosas que nadie más veía?*

Paso 3: Rellene una Hoja Frontal para cada uno de los familiares de primer grado y esposo/a del informante. Si el informante conoce bien a otros familiares afectados, rellene también una hoja frontal para ellos. Además de esto, para cada uno de los que obtengan una respuesta positiva en el Chequeo General, rellene la lista de chequeo de síntomas para cualquiera que se sospeche: depresión/manía, abuso del alcohol/drogas, psicosis, o personalidad paranoide/ esquizoide/esquizotípica.

FIG 5: LISTA DE CHEQUEO DE DEPRESIÓN

Fecha de la entrevista: día mes año

Apellidos/ código:

Nombre del informante / ID:

Nombre de la persona descrita / ID:

Codifique para un episodio, el más grave si es posible:

	<u>NO</u>	<u>SÍ</u>	<u>Desc.</u>
1. Durante la depresión...			
1.a) ¿estaba deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, durante una semana o más?	0	1	D
1.b) ¿perdió el interés por cosas o llegó a ser incapaz de disfrutar de la mayor parte de las cosas, durante una semana?	0	1	D
1.c) ¿experimentó cambios en el apetito o en el peso sin habérselo propuesto?	0	1	D
1.d) ¿experimentó cambios en los patrones de sueño (tanto por dormir mucho más como por dormir mucho menos)?	0	1	D
1.e) ¿llegó a ser incapaz de ir a trabajar, ir a la escuela o cumplir con sus responsabilidades domésticas? (Si la respuesta es SÍ, describa esto.)	0	1	D
ACABAR ESTE CHEQUEO ←			
1.f) ¿se movía o hablaba más lentamente de lo habitual?	0	1	D
1.g) ¿andaba de un lado para otro o se retorció las manos?	0	1	D
1.h) ¿tenía menos energía o se sentía agotado?	0	1	D
1.i) ¿se sentía culpable, se minusvaloraba o se echaba la culpa por cosas?	0	1	D
1.j) ¿tenía problemas para concentrarse o tomar decisiones?	0	1	D
1.k) ¿hablaba de la muerte o del suicidio? ¿O trató de suicidarse?	0	1	D
1.l) ¿tuvo alucinaciones, u oía voces, o tuvo creencias o comportamientos que le parecieron extraños o poco habituales, a la vez (que los síntomas descritos con anterioridad)? <u>(Si la respuesta es SÍ, rellene la lista de chequeo de Psicosis después de ésta).</u>	0	1	D

2. Describa el tratamiento profesional:

0 = ninguno 1 = ingreso 2 = consulta externa
3 = TEC 4 = medicación D = desconocido

3. Edad de inicio: 4. Número de episodios:

5. Duración del episodio más largo (semanas):

6. Estimación de deterioro o incapacitación:

0 = ninguno

1 = deterioro según los criterios RDC (*Research Diagnostic Criteria*) modificados

2 = incapacitación según los criterios RDC modificados

3 = disfunción leve de rol según los criterios RDC

4 = cambio con respecto al funcionamiento previo

5 = desconocido

7. Juicio del entrevistador sobre la fiabilidad de esta información:

1 = Fiable 2 = Bastante fiable 3 = Poco fiable

FIGS: LISTA DE CHEQUEO DE MANÍA

Fecha de la entrevista: día mes año

Apellidos/ código:

Nombre del informante / ID:

Nombre de la persona descrita / ID:

1. Durante la mayor parte del día y de la noche, y durante varios días, el/ella (más de lo habitual)...

	<u>NO</u>	<u>SÍ</u>	<u>Desc.</u>
1.a) parecía estar demasiado feliz/animado/excitado?	0	1	D
1.b) llegó a estar tan excitado o agitado que fue imposible conversar con él o ella?	0	1	D
1.c) actuaba irritado o enfadado?	0	1	D
1.d) necesitaba dormir menos sin sentirse cansado?	0	1	D
1.e) mostraba poco juicio (p. ej., gastando dinero a lo loco, siendo indiscreto en asuntos sexuales?) (Si la respuesta es SÍ, describir)	0	1	D

ACABAR ESTE CHEQUEO ←

1.f) se comportaba de tal manera que llegaba a causar dificultades a las personas que estaban a su alrededor (odioso/ manipulador)	0	1	D
1.g) sentía que tenía talentos o poderes especiales?	0	1	D
1.h) se volvió más hablador de lo habitual?	0	1	D
1.i) pasaba de una idea a otra?	0	1	D
1.j) se distraía con facilidad?	0	1	D
1.k) participaba en demasiadas actividades en el trabajo o en la escuela?	0	1	D
1.l) tenía visiones? Oía voces? Tenía creencias o comportamientos que parecían extraños o poco habituales? A la vez que (los síntomas descritos con anterioridad)? (Si la respuesta es SÍ, complete la lista de chequeo de Psicosis después de ésta.)	0	1	D

2. Describa el tratamiento profesional:

0 = ninguno 1 = ingreso 2 = consulta externa
3 = TEC 4 = medicación 5 = desconocido

3. Edad de inicio:

4. Número de episodios:

5. Duración del episodio más largo (semanas):

6. Estimación de deterioro o incapacitación:

0 = ninguno 1 = deterioro
2 = incapacitación D = desconocido

7. Juicio del entrevistador sobre la fiabilidad de esta información:

1 = Fiable 2 = Bastante fiable 3 = Poco fiable

FIGS: LISTA DE CHEQUEO DE PSICOSIS

Fecha de la entrevista:

día	

mes	

año	

Apellidos / código:

--	--	--

Nombre del informante / ID:

--	--	--	--	--

Nombre de la persona descrita / ID:

--	--	--	--	--

Indique un episodio (a poder ser, el que mejor recuerde y el más grave)

1. ¿Cuáles eran sus creencias o experiencias inusuales?:

Especificar:

¿Alguna vez el /ella...

1.a) ha pensado que la gente lo/la seguía o que alguien estaba intentando causarle daño o envenenarlo/a?	0	1	D
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---

1.b) ha pensado que alguien estaba leyendo su mente?	0	1	D
------------------------------------------------------	---	---	---

1.c) ha pensado que estaba bajo el poder de otra persona o bajo un poder o una fuerza?	0	1	D
----------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---

1.d) ha pensado que sus pensamientos fuesen radiados o que una fuerza externa pudiese quitárselos o introducir otros en su cabeza?	0	1	D
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---

1.e) ha tenido otras creencias extrañas o inusuales?	0	1	D
------------------------------------------------------	---	---	---

Si la respuesta es SÍ, describir:

1.f) ha visto cosas que realmente no estaban allí?	0	1	D
----------------------------------------------------	---	---	---

1.g) ha oído voces u otros sonidos que no eran reales?	0	1	D
--------------------------------------------------------	---	---	---

Si la respuesta es SÍ, describir:

Si la respuesta es NO, pasar a la pregunta 1h

1.g.1) Califique como SÍ en caso de: voz cuyo contenido no tiene relación con depresión o euforia, o voz haciendo comentarios continuamente sobre el comportamiento o los pensamientos del sujeto, o dos o más voces hablando entre sí.	0	1	D
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---

1.h) ha hablado de una manera que era difícil de entender? 0 1 D

Si la respuesta es SÍ, describir:

1.i) ha parecido estar físicamente clavado en una posición, o moverse alrededor con excitación y sin ningún propósito? 0 1 D

1.j) ha parecido no tener emociones o tener emociones inadecuadas? 0 1 D

2. ¿Cuánto tiempo duró la más larga de estas experiencias? SEMANAS:

ENTREVISTADOR: Si menos de una semana (a menos que fuera tratado con éxito), PARAR AQUÍ. En caso contrario, continuar, si el informante sabe lo suficiente de esta persona.

ENTREVISTADOR: Si el sujeto no ha tenido ningún episodio de depresión mayor o manía (según las hojas de chequeo de FIGS de este informante), pasar a pregunta 6.

3. Cuando se produjo (cualquiera de los síntomas indicados anteriormente), la persona tenía también el trastorno del estado de ánimo indicado anteriormente, al mismo tiempo?

0 1 D

Si la respuesta es NO, pasar a pregunta 6

ENTREVISTADOR: Para el resto de esta lista de chequeo, “duración de la enfermedad” se refiere al tiempo total de enfermedad, incluyendo síntomas de enfermedad activa y/o prodrómica y/o residual y/o tratada (incluyendo tiempo con medicación).

4. Señalar SÍ en caso de que la manía y/o la depresión durasen al menos el 30% de la duración total de la enfermedad descrita anteriormente, o la medicación para ella).

0 1 D

5. Señalar SÍ si la enfermedad descrita anteriormente, o la medicación para ella, estuvieron presentes al menos una semana, sin depresión y/o manía

0 1 D

Si la respuesta es NO, pasar a pregunta 6.

5.a) Indicar SÍ si lo dicho anteriormente se cumple para un periodo de dos semanas

0 1 D

6. Señalar el código y describa el tratamiento profesional (señale el código y describa todos los aplicados)

0 = ninguno 1 = ingreso 2 = consulta externa

3 = TEC 4 = medicación 5 = desconocido

Describir detalles u otros tratamientos:

7. Edad de inicio

--	--

8. Número de episodios:

Escribir el código **001** si se han producido síntomas crónicos y/o tratamiento desde el inicio

--	--	--

9. Duración total de la enfermedad (todos los episodios, incluidos los síntomas de enfermedad activa y prodrómica y/o residual y/o con tratamiento:

Semanas

--	--

o

Años

--	--

10. Estimación de deterioro o incapacitación:

0 = ninguno

1 = deterioro

2 = incapacitación

D = desconocido

11. Juicio del entrevistador sobre la fiabilidad de esta información:

1 = Fiable

2 = Bastante fiable

3 = Poco fiable

ENTREVISTADOR: Si el informante, aparentemente, no conoce a la persona lo suficientemente bien para dar información sobre síntomas prodrómicos y residuales PARAR AQUÍ.

Si se cumple el criterio del DSM III-R de duración de la esquizofrenia tipo crónico (pregunta 9, duración total de la enfermedad superior a 2 años), PARAR AQUÍ.

FIGS: LISTA DE CHEQUEO DE PSICOSIS

ENTREVISTADOR: Use sólo esta página si esquizoafectivo ha sido descartado (por las preguntas anteriores, de la 3 a la 5) o si los síntomas psicóticos duraron por lo menos una semana (o menos, en caso de ser tratados con éxito).

Establecimiento del periodo prodrómico: una vez terminado el prodrómico, hacer lo mismo con el residual.

16. Ahora me gustaría hacerle una serie de preguntas sobre el año anterior (siguiente) a que los síntomas psicóticos comenzasen (desapareciesen). Durante ese periodo, él/ella...

	PRODRÓMICO			RESIDUAL		
16.a) se mantuvo alejado de familia y amigos, llegando a estar socialmente aislado?	0	1	D	0	1	D
16.b) tuvo problemas en su trabajo, en la escuela o trabajando en casa?	0	1	D	0	1	D
16.c) hizo algo peculiar como hablar sola en público?	0	1	D	0	1	D
16.d) descuidó su higiene y aspecto?	0	1	D	0	1	D
16.e) parecía no tener emociones o emociones inapropiadas?	0	1	D	0	1	D
16.f) hablaba de una manera que era difícil de entender o no sabía qué decir?	0	1	D	0	1	D
16.g) tenía pensamientos o ideas inusuales?	0	1	D	0	1	D
16.h) tenía percepciones inusuales, como notar la presencia de una persona que realmente no estaba?	0	1	D	0	1	D
16.i) carecía de interés o de energía?	0	1	D	0	1	D
16.j) encontraba significados o mensajes especiales en la televisión, radio o artículos de los periódicos?	0	1	D	0	1	D
16.k) se sentía nervioso estando con otra gente?	0	1	D	0	1	D
16.l) estaba preocupado por la posibilidad de que fuesen a por él?	0	1	D	0	1	D

17. Cuánto tiempo duraron esas experiencias (semanas)?

--	--

ENTREVISTADOR: vuelva a la pregunta 16 para establecer el periodo residual

FIGS: HOJA RESUMEN

Fecha de la entrevista: día mes año

Apellidos / código:

Nombre del informante / ID:

Nombre de la persona descrita / ID:

Relación con el informante:

Fecha de nacimiento de la persona descrita, si se conoce

día

mes

año

Señalar el código basándose en la entrevista al informador:

Ha tenido la persona descrita:

	<u>NO</u>	<u>SÍ</u>	<u>Desc.</u>
1. DEPRESIÓN: 0 1 D			
1.1. Un episodio:	0	1	D
1.2. Recurrente:	0	1	D
1.3. Afectación/incapacidad	0	1	D
1.4. Tratamiento	0	1	D
1.5. Edad de comienzo		<input type="text"/> <input type="text"/>	
2. MANÍA: 0 1 D			
2.1. Un episodio:	0	1	D
2.2. Recurrente:	0	1	D
2.3. Afectación/incapacidad	0	1	D
2.4. Tratamiento	0	1	D
2.5. Edad de comienzo	0	1	D
		<input type="text"/> <input type="text"/>	

3. PSICOSIS: 0 1 D

3.1. (1) Crónica o (2) aguda?	0	1	D
3.2. Independiente de trastorno del estado de ánimo	1	2	
3.4. Tratamiento	0	1	D
3.4. Edad de comienzo			<input type="text"/>

4. ALCOHOL: 0 1 D

4.1. Dependencia	0	1	D
4.2. Tratamiento	0	1	D
			<input type="text"/>
4.3. Edad de inicio			

5. DROGAS: 0 1 D

5.1. Especificar:

5.2. Dependencia	0	1	D
5.3. Tratamiento	0	1	D
5.4. Edad de inicio			<input type="text"/>

6. OTROS: **0 1 D**

ENFERMEDAD 1

6.1. Especificar:

6.1.1.Código diagnóstico

--	--	--	--	--

6.1.2.Tratamiento

0 1 D

ENFERMEDAD 2

6.2. Especificar:

6.2.1.Código diagnóstico

--	--	--	--	--

6.2.2.Tratamiento

0 1 D

ENFERMEDAD 3

6.3. Especificar:

6.3.1.Código diagnóstico

--	--	--	--	--

6.3.2.Tratamiento

0 1 D

7. NINGUNA ENFERMEDAD MENTAL: **0 1 D**

FIGS : ÁRBOL GENEALÓGICO

ESCALA DE SÍNDROMES POSITIVO Y NEGATIVO (PANSS)

Preguntas	PANSS							BPRS
1 (P1). Delirios	1	2	3	4	5	6	7	--
2 (P2). Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7	
3 (P3). Comportamiento alucinatorio	1	2	3	4	5	6	7	
4 (P4). Excitación	1	2	3	4	5	6	7	
5 (P5). Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7	
6 (P6). Susplicacia/Perjuicio	1	2	3	4	5	6	7	
7 (P7). Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7	
8 (N1). Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7	
9 (N2). Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7	
10 (N3). Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7	--
11 (N4). Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7	--
12 (N5). Dificultad en el pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7	--
13 (N6). Ausencia de espontaneidad y fluidez en la conversación	1	2	3	4	5	6	7	--
14 (N7). Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7	--
15 (PG1). Preocupaciones somáticas	1	2	3	4	5	6	7	
16 (PG2). Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7	
17 (PG3). Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7	
18 (PG4). Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7	
19 (PG5). Manierismos y posturas	1	2	3	4	5	6	7	
20 (PG6). Depresión	1	2	3	4	5	6	7	
21 (PG7). Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7	
22 (PG8). Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7	
23 (PG9). Inusuales contenidos del pensamiento	1	2	3	4	5	6	7	
24 (PG10). Desorientación	1	2	3	4	5	6	7	
25 (PG11). Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7	--
26 (PG12). Ausencia de juicio e <i>insight</i>	1	2	3	4	5	6	7	--
27 (PG13). Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7	--
28 (PG14). Control deficiente de impulsos	1	2	3	4	5	6	7	--
29 (PG15). Preocupación (autismo)	1	2	3	4	5	6	7	--
30 (PG16). Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7	--
Total P (1-7):	Total N (8-14):							Total PG (15-30):
Total PANSS (1-30):	Total BPRS:							Total nBPRS (T-18):

DUP (hoja 1)

Fecha de inicio de síntomas y consulta en los servicios sanitarios

Fecha 1

--	--	--	--	--	--

Primer cambio definitivo en comportamiento o funcionamiento psicológico o emocional

No se refiere necesariamente al inicio de la psicosis y no debería cumplir con los criterios del Screening Schedule for Psychosis (SSP). Si no se apreciaron cambios intermedios en el funcionamiento anterior al inicio franco de la psicosis, fecha 1 y 2 deben coincidir.

Fecha 2

--	--	--	--	--	--

Inicio de la psicosis

Cuando cumple los criterios del Screening Schedule for Psychosis (SSP)

Fecha 3

--	--	--	--	--	--

Primer contacto con servicios de salud mental

Nota: el médico de Atención Primaria se entiende Servicio de Salud Mental si inicia tratamiento antipsicótico o intervención psicoterapéutica

Contacto previo con servicios psiquiátricos por síntomas no psicóticos, ejemplo: ansiedad, depresión.

SI NO

Si es "si" recoger la fecha y el tipo de consulta

--	--	--	--	--	--

Motivo de consulta: _____

Contacto previo con servicios no psiquiátricos por síntomas psicóticos ej. médico atención primaria, curanderos, guías espirituales o religiosos

SI NO

Si es "si" recoger la fecha y el tipo de consulta

--	--	--	--	--	--

Persona consultada: _____

DUP (hoja 2)**Screening Schedule for Psychosis**

Debería cumplir al menos 1 criterio de la sección A o 2 de la sección B

A Ha presentado alguna vez

1. Alucinaciones o pseudoalucinaciones de cualquier tipo
2. Delirio
3. Marcado trastorno del pensamiento o del lenguaje (incoherencia, irrelevancia, bloqueo del pensamiento, neologismo, incomprendibilidad del lenguaje) más que una simple aceleración o retardo
4. Marcado trastorno psicomotor (ej. negativismo, mutismo o estupor, excitación catatónica, mantenimiento de posturas incómodas o no naturales) más simples retardo o aceleración
5. Marcada exacerbación de comportamiento bizarro y ampliamente inapropiado (hablar a uno mismo o murmurar, actos incomprensibles para otros, pérdida de límites sociales....)

B Un definido cambio de personalidad y comportamiento en algunos de los siguientes

1. Marcada reducción o pérdida de interés, iniciativa, que lleva un serio deterioro en las tareas y actividades habituales
2. Emergente o marcada exacerbación del aislamiento social (evitación activa de la comunicación con otras personas)
3. Severa excitación con agresiones o destrozo de objetos sin un objetivo
4. Episódica o estado persistente exagerado de miedo o severa ansiedad
5. Severo y persistente descuido del autocuidado

CONSUMO DE TABACO

¿Ha sido fumador alguna vez?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí; EDAD del primer cigarrillo =
¿Ha sido fumador diario alguna vez?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí; EDAD del comienzo de fumar a diario =
¿Ha fumado al menos 100 cigarrillos durante su vida?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
¿Fuma usted actualmente?	<input type="checkbox"/> no en absoluto; EDAD en que lo dejó = <input type="checkbox"/> sí a veces; Número cigarrillos/semana = <input type="checkbox"/> sí diariamente; Número cigarrillos/día =
PARA QUIENES FUMAN A DIARIO ACTUALMENTE:	
Durante el último año, indique el número de veces que ha dejado de fumar durante más de 24 horas	Número de veces =
¿Está usted pensando seriamente en dejar de fumar?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> En los próximos 30 días <input type="checkbox"/> En los próximos 6 meses
¿Cuánto tarda después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?	<input type="checkbox"/> En los 5 primeros minutos <input type="checkbox"/> Entre los 6 y los 30 minutos <input type="checkbox"/> Entre los 31 y los 60 minutos <input type="checkbox"/> Después de 60 minutos
¿Encuentra difícil abstenerse de fumar en sitios donde está prohibido (iglesia, biblioteca, autobús, cine, etc..)?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?	<input type="checkbox"/> El primero de la mañana <input type="checkbox"/> Cualquier otro
¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	<input type="checkbox"/> 10 o menos <input type="checkbox"/> 11 a 20 <input type="checkbox"/> 21 a 30 <input type="checkbox"/> 31 o más
¿Fuma más frecuentemente durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Fuma cuando está tan enfermo que pasa en la cama la mayor parte del día?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Puntúe su adicción a los cigarrillos en una escala de 0 a 100 (0 = nada adicto; 100 = extremadamente adicto)	Puntuación:
Para usted, dejar de fumar para siempre sería:	<input type="checkbox"/> Imposible <input type="checkbox"/> Muy difícil <input type="checkbox"/> Bastante difícil <input type="checkbox"/> Bastante fácil <input type="checkbox"/> Muy fácil
Tras unas pocas horas sin fumar, siento unas ganas irresistibles de fumar	<input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo <input type="checkbox"/> Algo en desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> Algo de acuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo
¿Tiene los dedos amarillos de fumar?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

CONSUMO DE ALCOHOL

¿Has probado alguna vez en tu vida algún tipo de bebida alcohólica (vino, cerveza, coñac, whisky u otros licores...)?

Si

No

¿A qué edad aproximadamente tomaste tu primera bebida alcohólica?

Edad:años

En el último mes, ¿con qué frecuencia has tomado alguna bebida alcohólica?

1. No he consumido alcohol en el último mes
2. Una vez al mes aproximadamente
3. Dos/tres veces al mes
4. Una/dos veces a la semana
5. Tres/cuatro veces a la semana
6. Cinco/seis veces a la semana
7. Diariamente

1.- Si en alguna ocasión tomas bebidas alcohólicas (vino, cerveza, etc), ¿cuántas consumiciones tomas el día que bebes?

2.- ¿Con qué frecuencia lo haces? (Número de días a la semana)

3.- ¿Los fines de semana (o los días laborables) cambias tus hábitos de consumo?

CONSUMO DÍAS LABORABLES:

Cervezas: _____

Días: _____

Vinos: _____

Días: _____

Copas (destilados): _____

Días: _____

CONSUMO DÍAS FESTIVOS:

Cervezas: _____

Días: _____

Vinos: _____

Días: _____

Copas (destilados): _____

Días: _____

CANNABIS

1. ¿Has probado algún tipo de derivado del cannabis (marihuana, hachís, polen, aceite, hierba...) a lo largo de tu vida en más de 5 ocasiones?

Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez algún derivado del cannabis (hachís, chocolate, marihuana, hierba, polen, aceite...)? Edad: años

3. ¿Has consumido cannabis diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. ¿Qué has consumido o sueles consumir, hachís o marihuana?

.....

(en los últimos 6 meses: Porcentaje de hachís Porcentaje de marihuana)

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad: años

6. ¿Sigues consumiendo cánnabis actualmente? Si No

Si aun consume cannabis, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE CANNABIS

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo de cannabis? ¿Cuántos años tenías?

Año Edad: años

- 1. Últimas dos semanas
- 2. Dos semanas a un mes
- 3. Un mes a seis meses
- 4. Seis meses a un año
- 5. Más de un año

8. ¿Cuánto cánnabis consumías durante el periodo en que más consumiste?

- 1. Casi todos los días
- 2. Tres o cuatro días a la semana
- 3. Uno o dos días a la semana
- 4. De uno a tres días al mes
- 5. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

.....

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de cannabis?

.....

Si ya no consume cannabis, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO CANNABIS

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo cannabis (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar cánnabis?

- 1. Casi todos los días
- 2. Tres o cuatro días a la semana
- 3. Uno o dos días a la semana
- 4. De uno a tres días al mes
- 5. Menos de una vez al mes

13. Si fumador diario ¿qué número de porros fumas al día?

14. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

15. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de cánnabis en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron?

.....

COCAINA

1. ¿Has probado la cocaína a lo largo de tu vida en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez la cocaína? Edad:años

3. ¿Has consumido cocaína diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. ¿Qué has consumido o sueles consumir? Crack Nasal Intravenoso

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

6. ¿Sigues consumiendo cocaína actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE COCAÍNA

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo de cocaína? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

1. Últimas dos semanas
2. Dos semanas a un mes
3. Un mes a seis meses
4. Seis meses a un año
5. Más de un año

8. ¿Cuánta cocaína consumías durante el periodo en que más consumiste?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de cocaína?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO COCAINA

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo cocaína (meses, años..

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar cocaína?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de cocaína en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron?

OPIÁCEOS

1. ¿Has probado los opiáceos a lo largo de tu vida en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez los opiáceos? Edad:años

3. ¿Has consumido opiáceos diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. ¿Qué has consumido o sueles consumir? Heroína Morfina Buprex Otro

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

6. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE OPIÁCEOS

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

1. Últimas dos semanas
2. Dos semanas a un mes
3. Un mes a seis meses
4. Seis meses a un año
5. Más de un año

8. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de opiáceos?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO OPIÁCEOS

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo opiáceos (meses, años...)

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar opiáceos?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de opiáceos en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron?

ESTIMULANTES

1. ¿Has probado estimulantes a lo largo de tu vida en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez los estimulantes? Edad:años

3. ¿Has consumido estimulantes diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. ¿Qué has consumido o sueles consumir? Anfetamina Metanfetamina Éxtasis Otro

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

6. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE ESTIMULANTES

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

1. Últimas dos semanas
2. Dos semanas a un mes
3. Un mes a seis meses
4. Seis meses a un año
5. Más de un año

8. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

.....

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de estimulantes?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO ESTIMULANTES

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo estimulantes (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar estimulantes?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de estimulantes en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron?.....

SEDANTES

2. ¿Has probado sedantes no prescritos a lo largo de tu vida en más de 5 ocasiones? Si
No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez los sedantes? Edad:años

3. ¿Has consumido sedantes diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. ¿Qué has consumido o sueles consumir?

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

6. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE SEDANTES

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

- 6. Últimas dos semanas
- 7. Dos semanas a un mes
- 8. Un mes a seis meses
- 9. Seis meses a un año
- 10. Más de un año

8. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

- 6. Casi todos los días
- 7. Tres o cuatro días a la semana
- 8. Uno o dos días a la semana
- 9. De uno a tres días al mes
- 10. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

.....

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de sedantes?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO SEDANTES

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo sedantes (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar sedantes?

- 6. Casi todos los días
- 7. Tres o cuatro días a la semana
- 8. Uno o dos días a la semana
- 9. De uno a tres días al mes
- 10. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables asociadas al consumo de sedantes en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron?.....

ALUCINOGENOS

1. ¿Has probado los alucinógenos en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez los alucinógenos? Edad:años

3. ¿Has consumido alucinógenos diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. ¿Qué has consumido o sueles consumir? LSD Monguis Otro

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

6. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE ALUCINÓGENOS

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

- 1. Últimas dos semanas
- 2. Dos semanas a un mes
- 3. Un mes a seis meses
- 4. Seis meses a un año
- 5. Más de un año

8. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

- 1. Casi todos los días
- 2. Tres o cuatro días a la semana
- 3. Uno o dos días a la semana
- 4. De uno a tres días al mes
- 5. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de alucinógenos?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO ALUCINÓGENOS

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo alucinógenos (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar alucinógenos?

- 1. Casi todos los días
- 2. Tres o cuatro días a la semana
- 3. Uno o dos días a la semana
- 4. De uno a tres días al mes
- 5. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de alucinógenos en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron

PCP

2. ¿Has probado el PCP en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez PCP? Edad:años

3. ¿Has consumido PCP diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida?
Si No

4. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

5. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE PCP

6. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

6. Últimas dos semanas
7. Dos semanas a un mes
8. Un mes a seis meses
9. Seis meses a un año
10. Más de un año

7. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

6. Casi todos los días
7. Tres o cuatro días a la semana
8. Uno o dos días a la semana
9. De uno a tres días al mes
10. Menos de una vez al mes

8. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

9. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de PCP?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO PCP

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo PCP (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar PCP?

6. Casi todos los días
7. Tres o cuatro días a la semana
8. Uno o dos días a la semana
9. De uno a tres días al mes
10. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de PCP en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron

.....

INHALANTES

3. ¿Has probado los inhalantes en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez inhalantes? Edad:años

3. ¿Has consumido inhalantes diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida? Si No

4. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:años

5. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE INHALANTES

6. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

- 11. Últimas dos semanas
- 12. Dos semanas a un mes
- 13. Un mes a seis meses
- 14. Seis meses a un año
- 15. Más de un año

7. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

- 11. Casi todos los días
- 12. Tres o cuatro días a la semana
- 13. Uno o dos días a la semana
- 14. De uno a tres días al mes
- 15. Menos de una vez al mes

8. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

9. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de inhalantes?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO INHALANTES

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo inhalantes (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar inhalantes?

- 11. Casi todos los días
- 12. Tres o cuatro días a la semana
- 13. Uno o dos días a la semana
- 14. De uno a tres días al mes
- 15. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de inhalantes en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron

OTRA DROGA (ESPECIFICAR) _____

1. ¿Has probado a lo largo de tu vida en más de 5 ocasiones? Si No

Si contesta no, FINALIZAR

2. ¿A qué edad probaste por primera vez? Edad:.....años

3. ¿Has consumido diaria o casi diariamente durante al menos un mes a lo largo de tu vida?
Si No

~~4. ¿Qué has consumido o sueles consumir?~~

5. A qué edad comenzó el consumo más intenso? Edad:.....años

6. ¿Sigues consumiendo actualmente? Si No

Si aun consume, pasar a Pregunta11

SI ACTUALMENTE HAS ABANDONADO EL CONSUMO DE

7. ¿En qué año dejaste totalmente el consumo? ¿Cuántos años tenías?

Año: Edad:años

1. Últimas dos semanas
2. Dos semanas a un mes
3. Un mes a seis meses
4. Seis meses a un año
5. Más de un año

8. ¿Cuánto consumías durante el periodo en que más consumiste?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

9. ¿Durante cuántos días, meses o años consumiste con esta regularidad?

10. ¿Por qué motivos o circunstancias abandonaste definitivamente el consumo de?

.....

Si ya no consume, FINALIZAR

SI ACTUALMENTE SIGUES CONSUMIENDO

11. ¿Cuánto tiempo hace que llevas consumiendo (meses, años...)?

.....

12. Normalmente, ¿con qué frecuencia sueles usar?

1. Casi todos los días
2. Tres o cuatro días a la semana
3. Uno o dos días a la semana
4. De uno a tres días al mes
5. Menos de una vez al mes

13. ¿Cuántos días, meses o años hace que lo consumiste por última vez?

.....

14. ¿Has sufrido experiencias desagradables (ansiedad, pánico, paranoia, alucinaciones, flashbacks...) asociadas al consumo de en alguna ocasión? Si es así, ¿cuáles fueron?

ABUSO INFANTIL

Las siguientes preguntas se refieren a formas de abuso infantil a las que Ud. podría haber sido expuesto antes de los 16 años. Por favor, puntúe todas las preguntas que se exponen a continuación:

<p>1. ¿Piensa que hubo (sufrió) algún tipo de negligencia emocional? (Esto significa, por ejemplo, que sus familiares no le escucharan en casa, que sus problemas fueran ignorados, que tuviera la sensación de no ser capaz de atraer la atención o el apoyo de sus familiares, etc...)</p>	NO	<p>SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo</p>
<p>2. ¿Piensa que hubo algún tipo de abuso psicológico? (Esto significa, por ejemplo, ser insultado, tratado en inferioridad a sus hermanos o hermanas, castigado injustificadamente, chantajeado., etc...)</p>	NO	<p>SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo</p>
<p>3. ¿Piensa que hubo algún tipo de abuso físico? (Esto es, ¿fue golpeado, empujado con violencia o sufrió cualquier otra forma de abuso físico)</p>	NO	<p>SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo</p>
<p>4. ¿Sufrió acercamientos sexuales contra su voluntad? (Esto significa, ¿fue tocado con ánimo sexual por alguien en contra de su voluntad o forzado a tocar a alguien? ¿Fue alguna vez presionado a un contacto sexual contra su voluntad?</p>	NO	<p>SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo</p>

CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD EPQ-A

En este cuestionario se incluyen frases que describen comportamientos típicos de las personas. Por favor, conteste cada pregunta valorando si es verdadero o falso lo que se le pregunta. Considere que cada oración debe describirle tal como es en el momento actual, no como desearía ser en el futuro. Evalúe lo más honestamente que le sea posible cada frase.

1. ¿Tiene Ud. muchos hobbies, muchas aficiones?	SI	NO
2. ¿Tiene a menudo altibajos en su estado de ánimo?	SI	NO
3. ¿Es Ud. una persona conversadora?	SI	NO
4. ¿Se siente alguna vez desgraciado sin ninguna razón?	SI	NO
5. ¿Se preocupa Ud. a menudo por cosas que no debería haber hecho o dicho?	SI	NO
6. ¿Es Ud. una persona animada, alegre?	SI	NO
7. ¿Es Ud. una persona irritable?	SI	NO
8. Normalmente, ¿puede relajarse y disfrutar en una reunión social animada?	SI	NO
9. ¿Se hieren sus sentimientos con facilidad?	SI	NO
10. ¿Tiende Ud. a mantenerse en un segundo plano en las reuniones sociales?	SI	NO
11. ¿Se siente a menudo harto, "hasta la coronilla"?	SI	NO
12. ¿Le gusta mucho salir?	SI	NO
13. ¿Le asaltan a menudo sentimientos de culpa?	SI	NO
14. ¿Tiene Ud. enemigos que quieren hacerle daño?	SI	NO
15. ¿Se considera Ud. una persona nerviosa?	SI	NO
16. ¿Prefiere Ud. leer a conocer gente?	SI	NO
17. ¿Se considera Ud. una persona despreocupada, feliz?	SI	NO
18. ¿Tiene Ud. muchos amigos?	SI	NO
19. ¿Es Ud. una persona preocupadiza?	SI	NO
20. ¿Toma Ud., generalmente, la iniciativa para hacer nuevos amigos?	SI	NO
21. ¿Se preocupa Ud. acerca de cosas terribles que puedan suceder?	SI	NO
22. ¿Es Ud. de los que a veces fanfarronean un poco?	SI	NO
23. ¿Se considera Ud. tenso, irritable, de poco aguante?	SI	NO
24. ¿Se preocupa Ud. acerca de su salud?	SI	NO
25. ¿Permanece generalmente callado cuando está con otras personas?	SI	NO
26. ¿Duda mucho antes de tomar cualquier decisión por pequeña que sea?	SI	NO
27. ¿Le resulta fácil animar una reunión social que está resultando aburrida?	SI	NO
28. ¿Se ha sentido a menudo desanimado, cansado, sin ninguna razón?	SI	NO
29. ¿Le gusta contar chistes y anécdotas a sus amigos?	SI	NO
30. ¿Siente a menudo que la vida es muy aburrida?	SI	NO
31. ¿Le gusta mezclarse con la gente?	SI	NO
32. ¿Le preocupa mucho su apariencia externa?	SI	NO
33. ¿Ha deseado alguna vez morir?	SI	NO
34. ¿Tiene Ud. casi siempre una respuesta rápida, a mano, cuando la gente le habla?	SI	NO

35. ¿Se queda preocupado demasiado tiempo después de una experiencia embarazosa, molesta?	SI	NO
36. ¿Le gusta hacer cosas en las que tenga que actuar con rapidez?	SI	NO
37. ¿Sufre Ud. de los nervios?	SI	NO
38. ¿Comienza a menudo actividades que le llevan más tiempo del que realmente dispone?	SI	NO
39. ¿Se siente a menudo solo?	SI	NO
40. ¿Es capaz de animar, de poner en marcha, una reunión social?	SI	NO
41. ¿Se siente fácilmente herido cuando la gente le encuentra fallos a Ud. o a su trabajo?	SI	NO
42. ¿Se encuentra Ud. algunas veces rebosante de energía y otras lento y apagado?	SI	NO
43. ¿Le gusta que haya mucha animación, bullicio, a su alrededor?	SI	NO
44. ¿Es Ud. susceptible o se molesta fácilmente con algunas cosas?	SI	NO
45. ¿Piensan otras personas que Ud. es muy enérgico y muy animado?	SI	NO
46. ¿Le hace perder el apetito cualquier contrariedad, por pequeña que esta sea?	SI	NO

Evaluación Comunitaria de Experiencias Psíquicas (Community Assessment of Psychic Experiences, CAPE)

Este cuestionario ha sido diseñado para evaluar las creencias y las experiencias mentales vividas. Nosotros creemos que éstas son mucho más comunes de lo que previamente se ha creído, y que mucha gente ha tenido tales experiencias durante su vida. Por favor, conteste a estas preguntas lo más sinceramente que pueda. No hay respuestas correctas e incorrectas, y no hay preguntas con truco.

Por favor, no nos interesan las experiencias que pueda haber tenido bajo el efecto de las drogas o el alcohol.

ES IMPORTANTE QUE RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS

En las preguntas que usted responda «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre» nosotros estamos interesados en cómo son de molestas esas creencias o experiencias. Por tanto, elija una de las alternativas que mejor describa el grado de molestia de esa creencia.

Todas sus respuestas serán CONFIDENCIALES

Sexo: (0) Hombre (1) Mujer Edad: _____ años Fecha: ____/____/____

¿Es creyente?: (0) No, soy ateo (2) Sí, pero no practicante

(1) No, soy agnóstico (3) Sí y practicante; Religión que profesa: _____

Profesión: _____

Ejemplos:

1. ¿Alguna vez se siente como si la gente se fijara en usted?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

2. ¿Alguna vez siente como si pudiera leer los pensamientos de otras personas?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

Fin del ejemplo

1. ¿Alguna vez se siente triste?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

<p>2. ¿Alguna vez siente como si la gente le tirase indirectas o le dijera cosas con doble sentido?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>3. ¿Alguna vez siente que no es una persona muy animada?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>4. ¿Alguna vez siente que no participa en las conversaciones cuando está charlando con otras personas?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>5. ¿Alguna vez siente como si alguna noticia de la prensa, radio o televisión se refiriese o estuviese especialmente dirigida a usted?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>6. ¿Alguna vez siente que alguna persona no es lo que parece?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>7. ¿Alguna vez siente como si le estuvieran persiguiendo de alguna forma?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>

<p>8. ¿Alguna vez siente que experimenta pocas o ninguna emoción ante situaciones importantes?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>9. ¿Alguna vez se siente totalmente pesimista?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>10. ¿Alguna vez siente como si hubiera un complot contra usted?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>11. ¿Alguna vez siente como si su destino fuera ser alguien muy importante?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>12. ¿Alguna vez siente como si no tuviera ningún futuro?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>13. ¿Alguna vez se siente como una persona muy especial o diferente?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>

<p>14. ¿Alguna vez siente como si no quisiera vivir más?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>15. ¿Alguna vez piensa que la gente pueda comunicarse por telepatía?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>16. ¿Alguna vez siente que no tiene interés en estar con otras personas?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>17. ¿Alguna vez siente como si los aparatos eléctricos (p. ej., ordenadores, etc.) pudiesen influir en su forma de pensar?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>18. ¿Alguna vez siente que le falta motivación para realizar las cosas?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>19. ¿Alguna vez llora por nada?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>

<p>20. ¿Cree en el poder de la brujería, de la magia o del ocultismo?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>21. ¿Alguna vez siente que le falta energía?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>22. ¿Alguna vez siente que la gente le mira de forma extraña por su apariencia?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>23. ¿Alguna vez siente que su mente está vacía?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>24. ¿Alguna vez ha sentido como si le estuvieran sacando los pensamientos de su cabeza?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>25. ¿Alguna vez siente que se pasa los días sin hacer nada?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>

<p>26. ¿Alguna vez siente que sus pensamientos no le pertenecen?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>27. ¿Alguna vez siente que sus sentimientos son poco intensos?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>28. ¿Alguna vez ha tenido pensamientos tan intensos que le preocupó que otras personas pudieran oírlos?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>29. ¿Alguna vez siente que le falta espontaneidad?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>30. ¿Alguna vez siente como si sus pensamientos se repitieran en su mente como un eco?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>31. ¿Alguna vez siente como si estuviera bajo el control de alguna fuerza o poder externo a usted?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>

<p>32. ¿Alguna vez siente que sus emociones son poco intensas (embotadas)?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>33. ¿Alguna vez oye voces cuando está solo?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>34. ¿Alguna vez oye voces hablando entre ellas cuando está solo?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>35. ¿Alguna vez siente que está descuidando su apariencia o cuidado personal?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>36. ¿Alguna vez siente que no puede acabar las cosas?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>
<p>37. ¿Alguna vez siente que tiene pocas aficiones o hobbies?</p> <p>Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4</p> <p>– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.</p> <p>– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):</p> <p>No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4</p>

38. ¿Alguna vez se siente culpable?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

39. ¿Alguna vez se siente fracasado?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

40. ¿Alguna vez se siente en tensión?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

41. ¿Alguna vez siente como si algún miembro de su familia, amigo o conocido hubiera sido suplantado por un doble?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

42. ¿Alguna vez ve cosas, personas o animales que otra gente no puede ver?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

– Si elige «Nunca», pase a la pregunta 2.

– Si elige «Algunas veces», «A menudo» o «Casi siempre», indique cuánto le molesta esta experiencia (por favor, elija una alternativa):

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

Muchas gracias por su colaboración

EXCLUSIÓN SOCIAL		
Educación hasta los 16 años:	SI	NO
Lleva desempleado más de un año:	SI	NO
Vive solo hace más de un año:	SI	NO
Ha vivido en el mismo domicilio en el último año:	SI	NO
Soltero/a:	SI	NO
Tiene amigos en quienes confiar:	SI	NO

ANEXO 2

Consentimiento Informado

Se le propone participar en un estudio para la identificación de factores de riesgo asociados a una enfermedad como la que usted presenta; una psicosis. Este documento tiene como objeto informarle del propósito de este estudio en el que le invitamos a participar y en el que colaboran varios profesionales sanitarios.

Por favor, lea con atención este documento y si no entiende algún dato hágale todas las preguntas que considere necesario a su médico.

Estamos realizando precisamente un estudio sobre su enfermedad, la psicosis funcional. El estudio que estamos realizando pretende identificar las situaciones ambientales y genéticas que se asocian a el desarrollo de la psicosis funcional. Creemos que los datos que podemos obtener del estudio pueden ayudar a mejorar la atención de pacientes como usted.

El estudio implica la recogida de diversos datos de su historia clínica y así obtener información sobre su situación clínica, valoración cognitiva. Asimismo, necesitamos su aprobación para obtener una pequeña muestra de sangre y/o saliva. Estas muestras serán utilizadas exclusivamente en el contexto del presente estudio para investigar posibles genes de riesgo para los trastornos psicóticos.

Este estudio no implica modificar la asistencia que recibe, sino únicamente autorizar la recogida de datos de su historia clínica, responder a los cuestionarios y recogida de sangre y/o saliva.

Participar en este estudio no representa ningún riesgo añadido más allá de dar su aprobación para revisar y recoger datos de su historia clínica, la respuesta a los mencionados cuestionarios y recogida de sangre y/o saliva. No cabe pensar en un beneficio directo para usted por el hecho de participar en el estudio pero la información recogida puede ser beneficiosa para personas que padecen su misma enfermedad.

La recogida de información relacionada con su enfermedad y las circunstancias de su ingreso se registrarán en una base de datos confidencial, para utilización única y exclusiva de los investigadores que participan en este proyecto y con los fines que han sido anteriormente comentados. Esta información será absolutamente confidencial. Los datos sobre su situación clínica, tratamientos y cuidados recibidos, así como los que hacen referencia a su evolución se recogerán de acuerdo a la Ley 15/99 sobre la Protección de Datos de Carácter Personal. Cuando los resultados obtenidos sean evaluados, la identidad de los pacientes siempre será confidencial. Usted tendrá derecho, si así lo desea, a revisar los datos registrados y solicitar su cancelación de acuerdo a la legislación vigente.

Usted es completamente libre de rechazar la participación en este estudio o de retirarse en cualquier momento de él sin tener que dar ninguna explicación. Si su decisión es la no participar, esta decisión no afectará a la calidad de la atención médica que recibirá, ni a la relación con su médico. Es importante que lea cuidadosamente la información anterior y que respondan todas sus preguntas antes de dar su consentimiento a participar en el estudio. Puede ampliar esta información solicitándosela a su médico.

Por tanto, **solicitamos de usted el consentimiento a participar en el presente estudio**, lo que significa que podemos utilizar la información por usted proporcionada, así como los datos recogidos en su historia clínica referidos a su enfermedad y registrarlos y analizarlos posteriormente en el marco de ésta investigación científica.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE O FAMILIAR

(el consentimiento del familiar sólo se debería utilizar en caso de incapacidad de hecho o legal del paciente, o menor de 18 años . Si es mayor de 13 años deberá dar su consentimiento junto el de los padres o tutores)

Supone, la aceptación de participación y consentimiento para utilización de sus datos clínicos en el marco del presente proyecto de investigación.

Por favor, señale a continuación con una cruz las casillas que procede. Gracias.

1. Confirmo que he entendido el propósito del estudio y he tenido la oportunidad de hacer preguntas a quien me lo ha explicado

2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin dar ninguna razón y sin que mis derechos legales o de atención se vean afectados

3. Estoy de acuerdo con que me hagan preguntas adicionales

4. Acepto donar saliva

5. Acepto donar sangre

6. Yo estoy de acuerdo en formar parte de los estudios genéticos

Yo,.....

Firma del Paciente

Fecha__/__/20__

Firma del paciente

(o familiar)

Fecha__/__/20__

Firma del médico que le atiende

Fecha__/__/20__

