



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

**INTERACCIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y
VULNERABILIDAD EN EL DESARROLLO DE PSICOSIS**

Tesis Doctoral presentada por:

Antía Brañas González

Directores:

Dr. Guillermo Lahera Forteza

Dra. María Luisa Barrigón Estévez

Alcalá de Henares, 2019

DON GUILLERMO LAHERA FORTEZA Doctor en Medicina, Psiquiatra, Profesor Contratado Doctor del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares.

HACE CONSTAR:

Que DOÑA ANTÍA BRAÑAS GONZÁLEZ, Licenciada en Medicina y Especialista en Psiquiatría, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **INTERACCIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y VULNERABILIDAD EN EL DESARROLLO DE PSICOSIS**, y que este trabajo reúne, en mi opinión, los criterios de calidad, originalidad y metodología adecuados y suficientes para optar al grado de doctor.

Y para que surta los efectos oportunos, autorizo la presentación de esta Tesis Doctoral en la Universidad de Alcalá de Henares.

En Madrid a 13 de abril del 2019.



Fdo. Guillermo Lahera Forteza



Universidad Autónoma
de Madrid

DOÑA MARIA LUISA BARRIGÓN ESTÉVEZ Doctora en Medicina, Psiquiatra adjunta en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Profesora Asociada del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Madrid.

HACE CONSTAR:

Que DOÑA ANTÍA BRAÑAS GONZÁLEZ, Licenciada en Medicina y Especialista en Psiquiatría, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado INTERACCIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y VULNERABILIDAD EN EL DESARROLLO DE PSICOSIS, y que este trabajo, basado en un compendio de publicaciones, reúne, en mi opinión, los criterios de calidad, originalidad y metodología adecuados y suficientes para optar al grado de doctora.

Y para que surta los efectos oportunos, autorizo la presentación de esta Tesis Doctoral en la Universidad de Alcalá de Henares.

En Madrid a 29 de abril del 2019.

Fdo. María Luisa Barrigón Estévez



Universidad
de Alcalá

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ, PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **INTERACCIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y VULNERABILIDAD EN EL DESARROLLO DE PSICOSIS**, presentada por Dña. **ANTÍA BRAÑAS GONZÁLEZ**, bajo la dirección del Dr. D. Guillermo Lahera Forteza y de la Dra. Dña. María Luisa Barrigón Estévez, ha sido realizada por compendio de artículos, reuniendo los requisitos exigidos a este tipo de tesis, así como los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 20 de junio de 2019.

Pedro de la Villa Polo



Fdo.: Pedro de la Villa Polo

¿Es peculiar a cada entidad nosológica una precisa y determinada sintomatología psíquica o, por el contrario, sólo es factible clasificar los síntomas en síndromes inespecíficos, es decir, capaces de presentarse en cualesquiera entidades nosológicas? O lo que viene a ser lo mismo: los síntomas psíquicos, ¿son producidos y configurados, en cada caso, por la causa patogenética correspondiente o no representan más que posibilidades de reacción preexistentes, que pueden ponerse de manifiesto por las causas más diversas?

Inicio de "La psicosis única" Bartolomé Llopis 1954

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de varios años de trabajo en los que la ayuda de muchas personas ha sido imprescindible. A algunos de ellos me gustaría agradecerles especialmente su colaboración:

A mis directores de tesis, el Dr. Guillermo Lahera Forteza y la Dra. María Luisa Barrigón Estévez, por haberme acompañado estos años en la realización de esta tesis, por su paciencia y supervisión, por los buenos consejos, por todo lo que me han enseñado y por haberse implicado, y mucho, en la realización de este proyecto.

Al Dr. Miguel Ruiz Veguilla, por haber sido , desde el inicio de mi formación como psiquiatra, motivación y ejemplo, en el campo de la investigación en general, y de las fases iniciales de psicosis en concreto. Por continuar siéndolo a día de hoy y por seguir contando conmigo. Porque gran parte de la culpa de que yo me metiese en esto es suya.

A mis compañeros de residencia, por haber sido un apoyo desde el inicio de mi formación como psiquiatra, por haberse implicado con ilusión en esto de la investigación cuando la ilusión era mayor que los medios. Porque con ellos empezó todo.

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

A los participantes de los estudios, por haber colaborado con este proyecto.

Y por supuesto a mis padres.

ÍNDICE

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	Página 8
RESUMEN	Página 9
JUSTIFICACIÓN	Página 11
INTRODUCCIÓN	
• El continuum en psicosis	Página 15
• Vulnerabilidad : fenotipos de riesgo	Página 20
• Vulnerabilidad: factores de riesgo	Página 26
• Trastornos psicóticos y género	Página 33
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	Página 35
MATERIAL Y MÉTODOS	Página 38
PRIMER ARTÍCULO	Página 45

U-shaped curve of psychosis according to cannabis use: New evidence from a snowball sample.

Brañas A, Barrigón ML, Garrido-Torres N, Perona-Garcelán S, Rodríguez-Testal JF., Lahera G., Ruiz-Veguilla M.
Journal of psychopharmacology 2016, Dec;30(12):1331-1338.
IF JCR 2016=4.179 (Q1).

SEGUNDO ARTÍCULO	Página 55
------------------	-----------

Influence of depressive symptoms on distress related to positive psychotic-like experiences in women.

Brañas A., Barrigón M.L., Lahera G., Canal-Rivero M., Ruiz-veguilla M.
Psychiatry research 258 (2017) 469-475 .
IF JCR 2017=2.223 (Q2).

Effects of childhood trauma on facial recognition in psychosis.

Brañas A., Lahera G., Barrigón M.L., Canal-Rivero M., Ruiz-Veguilla M.

Revista de Psiquiatría y Salud Mental. Article in press (accepted 09/01/2019)

IF JCR 2017 =2.233 (Q2).

DISCUSIÓN

Página 73

CONCLUSIONES

Página 85

BIBLIOGRAFÍA

Página 87

ANEXOS

- Anexo A. Página 100
The Community Assessment of Psychic Experiences. Versión en español.
- Anexo B. Página 109
Escala para el Síndrome Positivo y Negativo. PANSS. Versión en español.
- Anexo C. Página 111
Escala de abusos en la infancia.
- Anexo D. Página 112
Entrevista diagnóstica internacional compuesta (CIDI). Sección L.
- Anexo E. Página 131
Hinting task. Versión en español.
- Anexo F. Página 134
Interrogatorio sistemático sobre consumo de alcohol ISCA
- Anexo G. Página 136
Evaluación de exclusión social

LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BLIPS	Grupo de síntomas psicóticos breves limitados e intermitentes (siglas en inglés)
CAPE	Community Assessment of Psychic Experiences
DFAR	Degraded Affect Facial Recognition
DUP	Duration of untreated psychosis/duración de la psicosis no tratada
EEAG	Escala de Evaluación de Actividad Global (en inglés GAF)
EMAR	Estado mental de alto riesgo
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GAD1	Glutamato descarboxilasa
GAF	Global Assessment Functioning (en castellano EEAG)
GDR	Grupo de riesgo genético y deterioro
IC	Intervalo de confianza
OR	Odds Ratio
PEP	Primer episodio psicótico
SPS	Síntomas psicóticos subclínicos
UHR	Ultra High Risk, sinónimo de EMAR en inglés
9-THC	9 Tetrahidrocannabinol

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: Los síntomas psicóticos están presentes en la población general en un continuum que va desde la normalidad a la psicosis. Muchos factores de riesgo son comunes para los síntomas psicóticos subclínicos y los trastornos psicóticos. Factores como el cannabis, los antecedentes de trauma en la infancia, o el género, han sido estudiados previamente, demostrando tener influencia en las diferencias en la expresión clínica de los síntomas psicóticos.

Método: En este trabajo se recopilan los resultados de tres publicaciones sobre sintomatología psicótica y vulnerabilidad. Los estudios recogidos se realizan sobre dos muestras diferentes: una muestra de 204 consumidores de cannabis en la que se estudian síntomas subclínicos y las variables asociadas a su presentación, y otra muestra de 62 pacientes con fases iniciales de psicosis, en la que se estudian medidas de cognición social (reconocimiento de emociones y teoría de la mente) y su asociación con los antecedentes de diferentes tipos de trauma en la infancia.

Resultados: La asociación entre cannabis y síntomas psicóticos subclínicos no es lineal, en nuestro estudio la frecuencia de síntomas positivos tiene forma de U, con niveles más altos en el grupo de consumidores diarios y en el de no consumidores. Factores como la exclusión social, el género o el consumo de otras drogas no influyen en la presencia de síntomas subclínicos. El malestar asociado a estos síntomas positivos es mayor en mujeres cuando existen síntomas depresivos asociados.

Los pacientes con psicosis y antecedentes de trauma en la infancia, distinto del sexual, reconocen mejor el miedo en una tarea de reconocimiento de emociones (DFAR). No encontramos diferencias en el reconocimiento de otras emociones, teoría de la mente, o puntuaciones de la escala PANSS entre los distintos grupos de abuso.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El estudio de los factores que confieren una mayor vulnerabilidad a la psicosis a unos individuos frente a otros es fundamental para poder entender el desarrollo de estos trastornos y para poder desarrollar modelos efectivos de prevención en psicosis.

A lo largo de la literatura se han identificado numerosos factores de riesgo para esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, demostrando que son muchos los factores que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad e incluso interaccionar entre ellos confiriendo un aumento del riesgo mayor que el que sería esperable de la suma de factores. Por ejemplo, determinados polimorfismos genéticos han sido estudiados en su interacción con factores ambientales, describiendo una interacción genético-ambiental, en la que un polimorfismo confiere al individuo que lo porta una susceptibilidad mayor a la acción de un factor de riesgo ambiental, multiplicando el riesgo de padecer la enfermedad. A día de hoy tenemos claro que la psicosis es una enfermedad multifactorial, en la que existe una base de susceptibilidad genética (demostrada en estudios genéticos y de asociación familiar) y una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo de la misma. Muchos de estos factores están ya presentes en las fases prodrómicas del trastorno y algunos son comunes al riesgo de presentar sintomatología psicótica que no alcance gravedad clínica.

El estudio de las fases iniciales de psicosis, y el de individuos en fases subclínicas, nos permite conocer mejor los factores que confieren una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos psicóticos, ya que, entre otras ventajas, permiten diferenciar los factores presentes previamente o al inicio de la enfermedad, de los relacionados con el curso de la misma.

Un mayor conocimiento sobre los factores de riesgo en psicosis permitiría trabajar en estrategias de prevención de psicosis, tanto desde la perspectiva de la prevención primaria como secundaria. En prevención primaria, sería necesario facilitar información fiable y veraz a la población sobre los riesgos de determinados factores, así como un abordaje adecuado de los mismos. A nivel de prevención secundaria, una adecuada identificación de grupos de riesgo y el desarrollo de nuevas estrategias de intervención en fases prodrómicas podrían evitar o limitar el desarrollo de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El continuum en psicosis

La psicosis

El término psicosis engloba el conjunto de trastornos que se presentan con ideas delirantes o alucinaciones sin conciencia de su naturaleza patológica, con pérdida de los límites del yo o una importante alteración en la verificación de la realidad (Vallejo Ruiloba y Leal Cercós, 2005).

Según el DSM los trastornos psicóticos se definen “por anomalías en uno o más de los siguientes cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluyendo la catatonía) y síntomas negativos” (American Psychiatric Association, 2013). El DSM 5 incluye dentro del epígrafe “espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” diferentes cuadros como el trastorno esquizotípico de la personalidad, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico inducido por sustancias/enfermedad médica, la catatonía y otros trastornos psicóticos no especificados. Incluye en otros epígrafes el trastorno bipolar y los trastornos depresivos para los que incluye el especificador “con síntomas psicóticos”.

La esquizofrenia y otras psicosis: aproximación histórica

La esquizofrenia aparece descrita en textos desde la antigüedad, siendo Emil Kraepelin (1856-1926) uno de los primeros autores que realiza una descripción del cuadro, utilizando inicialmente el nombre de “demencia precoz” acuñado por Morel. Según Kraepelin la “demencia precoz” se caracterizaba por los siguientes rasgos: a) su aparición es debida a causas endógenas, b) en la mayoría de los casos sigue un curso

hacia la invalidez psíquica de intensidad variable, c) la evolución muestra una peculiar destrucción de la personalidad, en la que la emoción y la volición se encuentran particularmente alteradas, y d) a partir de estas alteraciones básicas se evidencian una gran variedad de cuadros clínicos que pueden darse en el mismo paciente y que señalan un origen común (Vázquez-Barquero et al., 2004). Kraepelin dio importancia a los factores hereditarios, las alteraciones físicas y las complicaciones obstétricas, y a los síntomas negativos y el curso deteriorante de la enfermedad. Eugen Bleuler posteriormente acuña el término de “esquizofrenia”, incidiendo menos en el curso deteriorante del trastorno y más en la presencia de determinados síntomas que consideró fundamentales, como la pérdida de asociación, los trastornos de la afectividad, la ambivalencia y el autismo. Otros autores como Kurt Schneider insistieron en la descripción de la enfermedad en base a la sintomatología (y no a la evolución como hizo Kraepelin), Schneider describió trastornos de la experiencia que llamó síntomas de primer rango. Estos trastornos de la experiencia incluían distintos fenómenos de pérdida de realidad, como inserción del pensamiento y audición de voces en forma de diálogo entre otros (Hales et al., 2009). Las distintas clasificaciones han ido proponiendo distintos criterios diagnósticos para la esquizofrenia, hasta llegar a los propuestos actualmente en las clasificaciones americana (DSM 5) (American Psychiatric Association, 2013) o europea (CIE-10) (World Health Organization, 1992) actualmente vigentes.

La esquizofrenia es la entidad que se identifica clásicamente con las psicosis, pero otras entidades como el trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, psicosis reactiva breve, los trastornos psicóticos agudos o las psicosis afectivas (episodios depresivos o manía) coexisten en la clínica diferenciándose por las manifestaciones clínicas y el curso deteriorante que clásicamente se ha asociado a la esquizofrenia.

La historia de la psicosis única

Diversos autores han propuesto históricamente la existencia de una psicosis única, atribuyendo las diferencias clínicas al efecto de la personalidad en la patoplastia o los factores ambientales. A mediados del XIX, anteriormente a Kraepelin, Wilhelm Griesinger habla de la *Einheitspsychose* o psicosis única, considerando los trastornos afectivos una fase inicial de las mismas. A principios del siglo XX Klaus Conrad cuestionó la dualidad que defendía Kraepelin, diferenciando la demencia precoz y la enfermedad maníaco-depresiva. Conrad observó que los pacientes con ciclotimia tenían hijos con esquizofrenia con mayor frecuencia que la esperada y describió la presencia de delirios y deterioro en enfermos maníaco-depresivos. Bartolomé Llopis en España, basándose en sus observaciones sobre la pelagra, formuló su teoría “El síndrome axial común a todas las psicosis”, sugiriendo que todos los síndromes eran gradaciones cuantitativas de un mismo desorden fundamental. Coetáneo de Llopis y Conrad, Henry Ey también defendió en Francia la existencia de una única psicosis (Berrios y Beer, 1994). Posteriormente, autores posteriores como Tim Crow, a finales del siglo XX, han cuestionado las diferencias genéticas entre dichas entidades (Crow, 1986) y en la actualidad son muchos los autores que cuestionan los límites entre entidades como el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo o la esquizofrenia, y han sido infructuosos los intentos por buscar marcadores biológicos que apoyen estas diferencias.

Los primeros episodios psicóticos

El 90% de los primeros episodios psicóticos suelen clasificarse como trastornos del “espectro esquizofrénico” (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno esquizoafectivo, trastorno por ideas delirantes, trastorno

esquizotípico y psicosis atípicas), suponiendo las psicosis afectivas parte del 10% restante (Segarra Echebarria, 2014).

La prevalencia de cualquier trastorno psicótico en la población se estima alrededor del 3,5%, con cifras de 0,9 % para esquizofrenia, 0,32% para trastorno esquizoafectivo, 0,1% para trastorno esquizofreniforme, 0,18% trastorno por ideas delirantes, 0,42% psicosis inducidas por sustancias, 0,21% psicosis secundarias a patología médica, 0,24% trastorno bipolar tipo I y 0,35% trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos (American Psychiatric Association, 2013; Segarra Echebarria, 2014).

La estabilidad en el diagnóstico es uno de los motivos por los que se incluyen en los estudios de primeros episodios psicóticos cuadros correspondientes a distintas categorías diagnósticas en CIE o DSM. Los estudios de seguimiento han arrojado cifras de entre el 22 y el 50% de cambios en los diagnósticos según el tiempo de seguimiento de los sujetos con primeros episodios. Los diagnósticos de trastorno bipolar y esquizofrenia son los que han mostrado una mayor estabilidad en el tiempo (Amin et al., 1999; Bromet et al., 2011; Salvatore et al., 2009).

La psicosis como continuum

Strauss describió en 1969 los síntomas psicóticos presentes en una población de pacientes psicóticos, no como una variable dicotómica (presente o ausente), si no continua, en función de la mayor o menor intensidad de determinadas características, como el grado de convicción del paciente, la influencia de estímulos o influencia cultural, cantidad de tiempo que ocupa dicha experiencia y la plausibilidad de la misma (Strauss, 1969). Describió posteriormente su aparición en otras condiciones diferentes de la esquizofrenia y propuso el uso de tres procesos para describir la sintomatología psicótica: síntomas positivos, síntomas negativos y desórdenes interpersonales (Strauss

et al., 1974). Estudios posteriores han confirmado la presencia de estos síntomas psicóticos en la población general (Van Os et al., 2000), y su distribución en la misma sin encontrarse asociados a un diagnóstico clínico, planteando la definición del fenotipo de psicosis dentro de un continuum.

Los síntomas psicóticos están presentes en la población general con una prevalencia según los estudios de alrededor del 7,2% (del 4 al 20% según diferentes trabajos) (Linscott y van Os, 2013; van Os et al., 2009; Verdoux y van Os, 2002). Estos síntomas son más prevalentes en individuos jóvenes, con bajo nivel económico y/o educativo, en minorías étnicas, inmigrantes, solteros y desempleados. Otros factores de riesgo como el uso de drogas, antecedentes traumáticos, vivir en ambiente urbano y los antecedentes familiares de enfermedad mental, también se han relacionado con prevalencias más altas de síntomas psicóticos subclínicos (SPS). Estos factores de riesgo son además comunes a los trastornos psicóticos clínicos (van Os et al., 2009).

En los últimos años se plantea la existencia de un continuum en la población general en cuanto a la presencia de riesgo de psicosis y sintomatología. Aunque la presencia de SPS se ha relacionado también con otros trastornos no psicóticos, estos se han relacionado con una mayor transición a psicosis (Chapman et al., 1994) y con una mayor prevalencia de SPS en poblaciones con mayor prevalencia de trastornos psicóticos (van Os et al., 2009), apoyando la existencia de un continuum en el que la presencia de SPS supondría un fenotipo intermedio no clínico pero asociado a mayor riesgo. En un nivel de riesgo mayor podríamos situar los “estados mentales de alto riesgo” (EMAR) o “síndrome de psicosis atenuado” según el DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013). En el extremo de ese continuum estarían los trastornos psicóticos clínicos, y los SPS y los EMAR representarían puntos intermedios en el continuum entre normalidad y psicosis.

Los intentos por buscar marcadores que diferencien las categorías diagnósticas como trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia no han logrado su objetivo, sugiriendo la existencia de un continuum también dentro de los trastornos psicóticos entre las psicosis afectivas y la esquizofrenia (Mancuso et al., 2015; Tamminga et al., 2013). Dentro del espectro de las psicosis se incluirían por lo tanto las distintas categorías de trastornos psicóticos, representando la esquizofrenia ese 30 % de las psicosis de mal pronóstico dentro del espectro de las psicosis (Guloksuz y van Os, 2018).

Vulnerabilidad: fenotipos de riesgo

Vulnerabilidad en psicosis: síntomas psicóticos subclínicos y síndrome de psicosis atenuado

Los estudios de alto riesgo han tratado de identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia para poder estudiar las variables asociadas a este, y así eliminar los posibles efectos de contaminación que producen el tratamiento, la evolución de la enfermedad y el sesgo retrospectivo para identificar exposición a factores de riesgo. Los individuos con síntomas psicóticos que, por intensidad, persistencia o frecuencia, no llegan a suponer un trastorno clínico, forman un grupo de vulnerabilidad para el desarrollo de psicosis que en los últimos años ha adquirido una creciente importancia en la investigación en esquizofrenia (Vallejo Ruiloba y Leal Cercós, 2005).

Los síntomas psicóticos subclínicos (SPS)

Los SPS son experiencias con contenido delirante o alucinatorio que se podrían considerar como una variante o fenotipo “intermedio”, cuantitativamente menos graves

pero cualitativamente similares a los síntomas exhibidos en pacientes con esquizofrenia, presentándose con una menor intensidad, persistencia, frecuencia y discapacidad asociada (Fonseca-Pedrero, Santarén-Rosell, et al., 2011).

La presencia de SPS se ha relacionado con un mayor riesgo de trastornos psicóticos (Poulton et al., 2000) y otros trastornos no psicóticos (Chapman et al., 1994). La mayor parte de estos síntomas psicóticos (80%) son transitorios y remiten espontáneamente (Linscott y van Os, 2013). El riesgo anual de desarrollar un trastorno psicótico es alrededor de 3,5 veces mayor en individuos con SPS que en la población sin estos síntomas (Kaymaz et al., 2012), además los síntomas positivos subclínicos se han relacionado con mayor frecuencia con transición a psicosis (Chapman et al., 1994).

La persistencia de estos síntomas y su transición a psicosis está influenciada por la presencia de otros factores de riesgo comunes con los trastornos psicóticos. Así, los SPS son más comunes en individuos jóvenes, de bajo nivel económico, minorías étnicas y solteros. También son más prevalentes en individuos con antecedentes familiares de enfermedad mental. Se ha demostrado además que los SPS aumentan con el consumo de cannabis, alcohol y otras drogas y en situaciones de estrés (Linscott y Van Os, 2013).

El estudio de los SPS y los factores que influyen en una mayor presencia y persistencia de los mismos es importante de cara a establecer diferencias entre los individuos en los que los SPS son transitorios y desaparecen frente a los que realmente presentan un mayor riesgo de desarrollo de psicosis o se hayan en una fase prodrómica de la enfermedad.

Para el estudio de SPS en población general se han desarrollado una serie de instrumentos de evaluación, siendo uno de los de uso más común la Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) (Stefanis et al., 2002). El cuestionario CAPE es un cuestionario autoaplicado de 42 ítems que ha sido traducido y validado al

castellano (Fonseca-Pedrero et al., 2012; Ros-Morente et al., 2011). Otras escalas utilizadas en los estudios sobre SPS son el Psychosis Screening Questionnaire (PSQ) (Bebbington y Nayani, 1996), el Peters et al Delusions Inventory PDI-21 (Peters et al., 1999), el Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) (Mason et al., 1995; Mason y Claridge, 2006) o algunos ítems de SCL-90 Self-report symptoms Checklist (Derogatis y Savitz, 1999) o CIDI (Composite International Diagnostic Interview) (World Health Association, 1993) según los distintos estudios. Algunos de estos cuestionarios no son específicos para la detección de SPS en población general, sino que son cuestionarios sobre psicosis o sobre psicopatología general, de los que se utilizan los ítems correspondientes a sintomatología psicótica como es el caso de la CIDI o el SCL-90. El PSQ es un cuestionario de 20 preguntas heteroaplicadas que incluye preguntas sobre hipomanía, interferencia del pensamiento, persecución, anomalías perceptivas, experiencias extrañas y alucinaciones y que se diseñó como instrumento de screening para psicosis. El PDI-21 es un cuestionario específico para SPS que consta de 21 ítems dicotómicos (Si/No) en los que se puntúa después el grado de convicción, preocupación y estrés en tres escalas tipo Likert de 1 a 5. Otro cuestionario específico para evaluar esquizotipia, o propensión a la psicosis, en población general es el cuestionario O-LIFE que consta de 4 subescalas: desorganización cognitiva, experiencias inusuales, anhedonia-introversión e impulsividad-inconformismo, consta en total de 159 ítems y se ha desarrollado una versión corta de 40 ítems (Fonseca-Pedrero, Lemos-Giráldez, et al., 2011).

Síndrome de psicosis atenuado y sujetos de alto riesgo para psicosis

En las últimas dos décadas ha cobrado importancia el concepto de estado mental de alto riesgo (EMAR) o síndrome de psicosis atenuado (también denominado

prodrómico, “at risk mental state” ARMS, “ultra high risk” UHR, según distintos autores) hasta su inclusión actual en el DSM 5 aunque dentro del apartado “afecciones que necesitan más estudio” (American Psychiatric Association, 2013). El reconocimiento de este diagnóstico es importante para poder realizar un abordaje de los estados prodrómicos en psicosis desde la perspectiva de la prevención, y las publicaciones sobre el mismo han aumentado los últimos años.

El DSM 5 propone los siguientes criterios para su definición (American Psychiatric Association, 2013):

- A. Al menos uno de los siguientes síntomas está presente de manera atenuada, con un juicio de realidad relativamente intacto, y es de gravedad o frecuencia suficientes como para justificar la atención clínica:
 - 1. Delirios.
 - 2. Alucinaciones.
 - 3. Discurso desorganizado.
- B. Los síntomas deben estar presentes al menos una vez a la semana durante el último mes.
- C. Los síntomas son suficientemente angustiantes e incapacitantes para el individuo como para justificar la atención clínica.
- D. Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental, incluyendo un trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas, y no son atribuibles a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
- E. Nunca se han cumplido los criterios para ningún trastorno psicótico.

En la literatura científica reciente sobre el estudio de individuos de alto riesgo para psicosis suelen incluirse además otros grupos cuyas definiciones varían según los distintos instrumentos utilizados para la detección de formas atenuadas de psicosis. Una

de las más utilizadas es la escala CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State), diseñada por el grupo de Melbourne, de la Clínica PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) desde donde en los últimos años se han realizado múltiples estudios y publicaciones de sujetos de alto riesgo en psicosis. Los grupos definidos en la utilización de la CAARMS podrían resumirse del siguiente modo (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013; Yung et al., 2005):

- Grupo de riesgo genético y deterioro (GRD por sus siglas en inglés): Historia familiar de psicosis en familiar de primer grado o individuo con trastorno de personalidad esquizotípica, añadido a disminución del funcionamiento premórbido, definido como disminución del 30% de GAF (Global Assessment Functioning o Escala de Evaluación de Actividad Global (EEAG) en castellano (American Psychiatric Association, 1994)) mantenida durante un mes y que haya ocurrido en los últimos doce meses, o baja funcionalidad sostenida en los últimos doce meses o más.
- Grupo de psicosis atenuada: presencia de síntomas psicóticos evaluados según CAARMS que no alcanzan intensidad o frecuencia umbral (según criterios establecidos), los síntomas han estado presentes durante el último año y presentan además un deterioro en la función global.
- Grupo de síntomas psicóticos breves limitados e intermitentes (BLIPS por sus siglas en inglés): Que se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos con una intensidad y características definidas por la escala, que se presentan en periodos autolimitados de menos de una semana a lo largo de un año.

Otros instrumentos utilizados en la evaluación de síntomas psicóticos subumbral y sujetos de riesgo son la entrevista SIPS (Structured Interview for Prodromal

Syndromes) (Miller et al., 2003), SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) (Miller et al., 2003), SPI-A o SPI-CY (Schizophrenia Proneness Instrument, adult version o child and youth version) (Schultze-Lutter F et al., 2007, 2012) y BSIP (Basel Screening Instrument for Psychosis) (Riecher-Rössler et al., 2007).

El estudio de los sujetos de alto riesgo de psicosis pretende definir grupos homogéneos de sujetos con clínica todavía subumbral, sobre los que trabajar en la prevención del paso a psicosis. Estos sujetos comparten características clínicas y factores de riesgo comunes entre ellos, y en los distintos estudios de seguimiento realizados comparten tasas de transición a psicosis mayores que la población general, definiendo un fenotipo intermedio de mayor riesgo. Este aumento de riesgo parece ser específico para trastornos psicóticos y no de otros trastornos mentales no psicóticos (Webb et al., 2015). Las tasas de transición a psicosis descritas en la literatura reciente para sujetos de alto riesgo son del 18 % (12-25%) a los 6 meses, 22% (17-28%) al año, 29% (23-36%) a los 2 años, 32% (24-35%) a los 3 años y 36% (30-43%) a los 3 años (Fusar-Poli et al., 2012). La mayor parte de sujetos de alto riesgo para psicosis que desarrollan un trastorno psicótico padecen un trastorno del espectro de la esquizofrenia (Fusar-Poli, Bechdolf, et al., 2013).

Sin embargo algunos autores ponen en duda, tanto la uniformidad en la selección de sujetos en los distintos estudios, como el hecho de que estos estados de riesgo lo sean solo para psicosis, y no formen un grupo de mayor riesgo para trastorno mental (van Os y Guloksuz, 2017), cuestionando la validez de las intervenciones precoces en individuos de riesgo como forma de prevenir el paso a psicosis.

Vulnerabilidad: factores de riesgo

Factores de riesgo en psicosis

Los estudios familiares y en gemelos permitieron describir un componente genético en la vulnerabilidad para psicosis. Los estudios genéticos actuales sugieren que la vulnerabilidad para esquizofrenia viene determinada por la acumulación de múltiples variaciones acumuladas a lo largo del genoma (Zwicker et al., 2018) y que la heredabilidad estimada para la esquizofrenia es de alrededor del 80 % (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013; Sullivan et al., 2012). Esta vulnerabilidad genética, presente en mayor o menor medida en los individuos, interacciona con los factores de riesgo ambientales para determinar el desarrollo, o no, de un cuadro clínico de psicosis.

Modelo de diátesis-estrés

El modelo de diátesis-estrés, o vulnerabilidad-estrés, sostiene que los individuos difieren en la sensibilidad a los factores ambientales adversos, por lo que algunos individuos tienen mayor predisposición genética para desarrollar síntomas clínicos cuando son expuestos a factores de riesgo ambientales que los individuos no vulnerables. Este modelo plantea un tipo especial de interacción entre genes y ambiente en el que la sensibilidad a los factores ambientales está genéticamente condicionada (Zubin y Spring, 1977). En los últimos años se han descrito diferentes interacciones entre genes y factores de riesgo que modifican el riesgo para psicosis (Bernardo et al., 2017).

Epigenética en psicosis

La epigenética se define como el “campo emergente de la ciencia que estudia los cambios hereditarios causados por la activación y desactivación de los genes sin ningún cambio en la secuencia de ADN subyacente del organismo” (National Human Genome Research Institute (NHGRI), n.d.). Estos cambios en la expresión del ADN se producen a través de mecanismos como la metilación del ADN o la remodelación de la cromatina, que modifican la expresión de genes a través de mecanismos intracelulares.

Los cambios en la metilación del ADN han sido también descritos en pacientes con esquizofrenia (Wockner et al., 2014). Algunos de los genes cuya expresión se ha visto alterada por mecanismos de metilación en pacientes con esquizofrenia son genes estudiados previamente como candidatos por su asociación con psicosis y que codifican proteínas como BDNF, RELN, COMT o el receptor de glucocorticoide (NR3C1). Algunos trabajos en epigenética de la esquizofrenia se han centrado en las alteraciones del promotor de relina (RELN). La relina es una glicoproteína expresada durante el neurodesarrollo y en las células GABA adultas cuya expresión se ha encontrado regulada a la baja en adultos con esquizofrenia. Fármacos como el valproato se han asociado a un aumento de la expresión del promotor de relina (Tsankova et al., 2007), y otros antipsicóticos a cambios en la metilación del ADN (Swathy et al., 2018). También se han descrito cambios epigenéticos asociados a factores ambientales como la exposición a abusos en la infancia (McGowan et al., 2009). La disminución de los cuidados maternos postnatales puede afectar también a la expresión del genoma, incluyendo la expresión de GAD 1 (enzima implicada en la síntesis de GABA) y el promotor del receptor de glucocorticoide. Muchas de estas modificaciones, que se producen al inicio de la vida, son estables en la vida adulta y modifican el comportamiento y la neurobiología del adulto (Shorter y Miller, 2015).

Factores de riesgo no genéticos en el espectro de la psicosis: transición a psicosis en sujetos de alto riesgo

En estudios recientes sobre sujetos de alto riesgo se han tratado de identificar factores de riesgo para estos estados de alto riesgo de psicosis, siendo algunos de estos factores comunes con los estudiados clásicamente para esquizofrenia. En un metaanálisis reciente Fusar-Poli y colaboradores (Fusar-Poli et al., 2017) encontraron que los EMAR se asociaron a complicaciones obstétricas (OR=3.06), uso de tabaco (OR=3.04), eventos traumáticos en infancia (OR=5.94), abuso emocional (OR=5.84), negligencia física (OR=3.07), alto estrés percibido (OR=4.71) y género masculino (OR=1.38).

Otras asociaciones encontradas con los estados de alto riesgo en ese metaanálisis fueron un menor consumo de alcohol (OR=0.65), mayor inactividad física (OR=3.54), bajo funcionamiento en infancia (OR=6.1) o adolescencia (OR=6.46) y bajo nivel educativo (OR=1.47). Los déficits a nivel social (OR=9.71) y la comorbilidad con síntomas afectivos (OR=9.56) se asociaron fuertemente a sujetos de alto riesgo. Estos factores podrían estar relacionados con los estados de alto riesgo de un modo causal o como consecuencia de los síntomas prodrómicos.

En el mismo estudio no se encontró asociación con consumo de sustancias, como cannabis, cocaína o alucinógenos, con migración ni tampoco con otras situaciones de trauma infantil como abuso sexual, abuso físico o bullying.

Estos factores de riesgo asociados a sujetos de alto riesgo en este metaanálisis son comunes a los de los estudios de esquizofrenia, donde se han identificado factores periparto como las complicaciones obstétricas, y en infancia (bajo funcionamiento en infancia, asociación con acontecimientos traumáticos en la infancia y altos niveles de estrés) sugiriendo la existencia de un daño en las fases iniciales del desarrollo que

condicionarían la posterior aparición de síntomas. Otros factores de riesgo asociados clásicamente a esquizofrenia como el cannabis no se asocian sin embargo en este estudio a sujetos de alto riesgo.

Factores de riesgo no genéticos en esquizofrenia

A lo largo de los años múltiples factores se han asociado a un mayor riesgo de sufrir esquizofrenia. Las complicaciones obstétricas, y entre ellas la hipoxia fetal (Cannon et al., 2003), son uno de los factores asociados en la literatura a un mayor riesgo para este trastorno. Otros factores como los antecedentes de trauma en la infancia, pertenecer a un grupo minoritario, crecer en un entorno urbano o el consumo de cannabis, se han asociado también a un mayor riesgo para esquizofrenia (van Os et al., 2010). En una reciente “revisión paraguas” de los metaanálisis previos sobre factores de riesgo y biomarcadores en esquizofrenia (Belbasis et al., 2018) se encontró un nivel de evidencia “convvincente” solo de la asociación con complicaciones obstétricas. En un nivel de evidencia “altamente sugerente” clasifica la asociación entre esquizofrenia y cuatro factores; sucesos estresantes en la edad adulta, adversidades en la infancia (en las que se incluyen maltrato físico, emocional y sexual, así como situaciones de acoso escolar, exposición a violencia doméstica, etc.), consumo de cannabis y niveles bajos de fóllico. Otros factores de riesgo como urbanicidad, virus Borna, edad paterna elevada y consumo de tabaco, se asociaron con un nivel de evidencia “sugerente”. Este grado de asociación también fue descrita con algunos biomarcadores (BDNF, interleuquina 6 y proteína C reactiva sérica).

Factores de riesgo en psicosis: cannabis

Desde el estudio de Andréasson en el que se describió por primera vez la asociación entre cannabis y esquizofrenia (Andréasson et al., 1987), muchos trabajos han replicado la asociación entre consumo de cannabis y un mayor riesgo para trastornos psicóticos (Arseneault et al., 2002; van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002). Otros trabajos han descrito un inicio más precoz de la enfermedad en consumidores de cannabis (Barrigón et al., 2010; González-Pinto et al., 2008) y el consumo se ha asociado también a un peor pronóstico (Arseneault et al., 2004; van Os et al., 2002).

El consumo de cannabis se ha asociado también a una mayor presencia de SPS en población no clínica (Fergusson et al., 2003, 2005; Johns et al., 2004; Rössler et al., 2012; Verdoux et al., 2003), así como a una mayor persistencia en el tiempo de estos síntomas (Kuepper et al., 2011). El riesgo es además mayor cuando el consumo de cannabis empieza a una edad precoz (Konings et al., 2008; Saha et al., 2011; Stefanis et al., 2004).

De la misma manera algunos trabajos han intentado estudiar el riesgo de transición a psicosis en individuos de alto riesgo con resultados dispares, algunos estudios han encontrado mayor riesgo de transición a psicosis en consumidores de cannabis (van Nierop et al., 2013), aunque muchos de ellos no han encontrado dicha asociación (Corcoran et al., 2008; Dragt et al., 2010; Phillips et al., 2002).

Estudios recientes han propuesto uno de los componentes del cannabis (delta 9 tetrahidrocannabinol 9-THC) como el responsable del aumento de riesgo en psicosis (Bhattacharyya et al., 2009, 2012) demostrando un mayor riesgo para psicosis en consumidores de cannabis de alta potencia (con mayor porcentaje de 9-THC) (Di Forti et al., 2009, 2015, 2019).

Algunos trabajos han descrito también la interacción entre el consumo de cannabis con otros factores de riesgo como antecedentes de trauma en la infancia o

polimorfismos genéticos en el riesgo de desarrollo de psicosis (Caspi et al., 2005) o de SPS (Vinkers et al., 2013).

A pesar de que la importancia del consumo de cannabis en el desarrollo de psicosis es clara, una de las principales limitaciones de los estudios sobre consumo de cannabis como factor de riesgo es la falta de uniformidad en los criterios de consumo de cannabis (tomado como sí o no en algunos estudios, como consumo más de cinco veces en la vida, como dependencia en otros, etc.), lo que puede suponer una limitación para definir el papel que juega esta sustancia en el desarrollo de psicosis.

Factores de riesgo en psicosis: trauma en la infancia.

Otro de los factores asociados con el riesgo de psicosis es la presencia de antecedentes de trauma en la infancia. Los antecedentes de sucesos traumáticos en la infancia han sido descritos como un factor de riesgo en todo el espectro de la psicosis; tanto en trastornos psicóticos (Janssen et al., 2004; Morgan y Gayer-Anderson, 2016; Read et al., 2005; Varese et al., 2012), como en SPS en población general (Bak et al., 2005; Kelleher et al., 2013), como en sujetos de alto riesgo EMAR (Kraan et al., 2015).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el maltrato infantil como “los abusos y la desatención de que son objeto los menores de 18 años, e incluye todos los tipos de maltrato físico o psicológico, abuso sexual, desatención, negligencia y explotación comercial o de otro tipo que causen o puedan causar un daño a la salud, desarrollo o dignidad del niño, o poner en peligro su supervivencia, en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder”. Según datos de la OMS una cuarta parte de todos los adultos manifiestan haber sufrido maltratos físicos de niños y una de cada cinco mujeres, y uno de cada trece hombres, declaran haber sufrido abusos sexuales en la infancia (Maltrato infantil, n.d.).

Igual que en la definición de uso de cannabis, los distintos estudios sobre psicosis y trauma no han empleado una definición homogénea de trauma. La mayor parte de estudios en psicosis recogen antecedentes de abuso (físico, emocional o sexual) o negligencia antes de los 16 años. Algunos de estos estudios hablan de “adversidades” (“childhood adversities”) entre las que se suelen incluir también situaciones tales como la pérdida parental, pobreza, etc.

Los diferentes sucesos traumáticos han sido asociados con diferentes riesgos para el desarrollo de psicosis. Los riesgos descritos por ejemplo en un metaanálisis (Varese et al., 2012) para cada tipo de trauma serían para abuso sexual (OR=2.38, IC 95%=1.98-2.87), abuso físico (OR=2.95, IC 95%=2.25-3.88), abuso emocional (OR=3.40, IC 95%=2.06-5.62), bullying (OR=2.39, IC 95%=1.83-3.11) y negligencia (OR=2.90, IC 95%=1.71-4.92). Un estudio reciente describe una asociación más fuerte entre la aparición de SPS en adolescentes con sucesos traumáticos “con intención de dañar” (abuso físico o sexual, acoso...) frente a los sucesos traumáticos “sin intención de dañar” (accidente) (Moriyama et al., 2018).

El aumento en la reactividad emocional al estrés tras la exposición a trauma en la infancia ha sido propuesto como uno de los posibles mecanismos implicados en esta asociación entre los acontecimientos traumáticos en la infancia y el desarrollo de psicosis (Ruby et al., 2017; van Nierop et al., 2018). Tanto a nivel de marcadores biológicos como a nivel cognitivo, la exposición a sucesos traumáticos en la infancia modificaría nuestra respuesta ante el estrés en la edad adulta confiriendo un mayor riesgo para psicosis. Los cambios a nivel de transmisión dopaminérgica (elevación de dopamina) se han relacionado con situaciones traumáticas en la infancia y con trastornos psicóticos (Egerton et al., 2016). Otros cambios comunes descritos en trauma y psicosis son un aumento de cortisol, aumento de actividad del eje hipotalámico-

hipofisario-adrenal, disminución del BDNF o la disminución de volumen del hipocampo, entre otros (Read et al., 2005).

Trastornos psicóticos y género

Las diferencias de género en psicosis se han descrito a lo largo de todo el continuum. Estas diferencias a nivel de SPS incluyen una mayor prevalencia de SPS positivos en mujeres (Maric et al., 2003). En mujeres se ha descrito además una menor duración de la psicosis no tratada (DUP por sus siglas en inglés, el tiempo transcurrido entre el debut de la enfermedad y el inicio de tratamiento) así como una mayor prevalencia de psicosis afectivas (Barajas et al., 2015). En relación con esto algunos estudios han descrito un mejor insight en mujeres con PEP además de mayor presencia de síntomas depresivos (Comacchio et al., 2019). Este mayor insight, junto con la presencia de síntomas afectivos, podrían ser los responsables de que las mujeres acudan antes a los servicios de salud mental (menor DUP) y por lo tanto condicionar los niveles de funcionamiento más elevados que se han descrito en mujeres tanto al inicio como en la evolución de la enfermedad. Las mujeres suelen tener un mejor funcionamiento premórbido, y mejor pronóstico, con mayores tasas de remisión y menos recaídas (Ochoa et al., 2012). Un estudio reciente sugiere que estas diferencias observadas en el funcionamiento premórbido y a largo plazo, pueden ser en la actualidad menos marcadas de lo esperado, debido a la mayor igualdad en el funcionamiento esperado en los roles de género (Bertani et al., 2012).

En hombres se han descrito también niveles más altos de síntomas negativos en trastornos psicóticos y una edad de inicio menor (Castle et al., 1998; Ochoa et al., 2012). También es más frecuente la comorbilidad con abuso de sustancias en el primer episodio de psicosis en varones que en mujeres (Ochoa et al., 2012).

Las diferencias de género en psicosis abarcan la fase prodrómica, la comorbilidad, el pronóstico y la evolución del trastorno. Estas diferencias deben ser por lo tanto tenidas en cuenta tanto a la hora del estudio de los factores de riesgo como para el diseño de intervenciones específicas en fases tempranas, y pueden estar condicionando el acceso a recursos específicos y el pronóstico de los pacientes con psicosis.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los síntomas psicóticos subclínicos están presentes en población general y se asocian al consumo de cannabis y otras drogas. Esta asociación no es lineal. Otros factores como el género o la exclusión social modifican la expresión de los síntomas psicóticos subclínicos.

Los factores que condicionan el malestar asociado a los síntomas psicóticos subclínicos son diferentes según el género.

En los pacientes con psicosis con antecedentes traumáticos en la infancia, el tipo de trauma sufrido puede asociarse a una expresión clínica específica y a diferencias en cognición social.

Objetivo general

Analizar la asociación entre los síntomas psicóticos, el espectro subclínico de la psicosis, y determinados factores de riesgo (cannabis, trauma), estudiando tanto su presencia como los posibles factores asociados al desarrollo de patología (patrones de consumo, diferencias de género) o a la expresión clínica de la misma (diferencias en tipos de trauma).

Objetivos específicos

1. Estudiar distintos factores de riesgo asociados en la literatura con un mayor riesgo de psicosis (cannabis, trauma, otras drogas) y su asociación con la presencia de síntomas en muestras clínicas y no clínicas.
2. Estudiar la presencia de síntomas psicóticos atenuados en grupos de mayor riesgo de psicosis y los factores que influyen en una mayor presencia de estos síntomas.

3. Estudiar la asociación entre consumo de cannabis y otras drogas, como factor de riesgo de psicosis, y la presencia de síntomas psicóticos atenuados en relación con el patrón de consumo.
4. Estudiar la influencia del género en la expresión clínica de los síntomas psicóticos atenuados.
5. Estudiar la influencia de los distintos tipos de trauma en la expresión clínica de pacientes con psicosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestras

Los artículos incluidos en este trabajo se realizan a partir de dos muestras diferentes; una muestra de consumidores de cannabis en la que se estudia la presencia de síntomas psicóticos, y otra muestra de sujetos en fases iniciales de psicosis.

La muestra de consumidores de cannabis, reclutada mediante muestreo en bola de nieve, en la que se basan los dos primeros artículos, se recogió en las provincias de Almería y Granada a raíz de un proyecto financiado por el Plan Nacional sobre Drogas para estudiar los efectos del consumo de cannabis (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias GI 83741999). El muestreo en bola de nieve es un método indicado para detectar poblaciones ocultas, por lo que se consideró adecuado para reclutar una muestra de consumidores de cannabis. Se reclutaron mediante este método 204 consumidores de cannabis que fueron divididos para el estudio en grupos según la intensidad del consumo. Se incluyeron sujetos de 18 a 55 años, excluyendo a aquellos con antecedentes de atención por problemas de adicción o psicosis, un familiar de primer grado con psicosis o presencia de enfermedad neurológica, o médica con síntomas neurológicos. Fueron excluidos también los individuos con antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia de 1h o más.

La muestra de pacientes en fases iniciales de psicosis fue recogida inicialmente en Granada, ampliando el reclutamiento posteriormente a Jaén. Forma parte también de un proyecto diseñado para estudiar factores de riesgo en pacientes con fases iniciales de psicosis (menos de 5 años de evolución) y sus hermanos. Para el estudio recogido en este trabajo solo hemos utilizado la muestra de pacientes. Se incluyeron pacientes de entre 18 y 65 años con un diagnóstico del espectro de la psicosis con menos de 5 años de

evolución de enfermedad (códigos 295 al 298 del DSM IV (American Psychiatric Association, 1994): esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar episodios con síntomas psicóticos, episodio depresivo con síntomas psicóticos, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno psicótico no especificado). Se excluyeron pacientes con enfermedad neurológica, o enfermedad médica con síntomas neurológicos, así como pacientes con antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento mayor de 1 hora. Para el desarrollo de este trabajo se incluyeron un total de 62 individuos.

Evaluaciones

En la muestra no clínica de consumidores de cannabis se realizaron las siguientes evaluaciones:

-Síntomas psicóticos subclínicos (SPS): la presencia de SPS se evaluó mediante el cuestionario CAPE (Community Assesment of Psychic Experiences) en su versión en castellano (Fonseca-Pedrero et al., 2012; Mossaheb et al., 2012; Weaver et al., 2003) recogida en Anexo A. La escala CAPE es un cuestionario autoaplicado de 42 ítems en los que se recoge la frecuencia con la que se presenta un síntoma en una escala tipo Likert de 1 a 4 (1 “nunca”, 2 “algunas veces”, 3 “a menudo” y 4 “casi siempre”). Si el síntoma está presente se puntuará también el malestar asociado al mismo (1 “no me molesta”, 2 “me molesta un poco”, 3 “es bastante molesto” y 4 “me molesta mucho”). Los SPS de la CAPE están divididos en tres dimensiones: positiva, negativa y depresiva (Stefanis et al., 2002).

-Consumo de cannabis y otras drogas: evaluado usando la sección L de la escala CIDI (Composite International Diagnostic Interview) (World Health Association, 1993) recogida en el Anexo D de este trabajo. Siguiendo el criterio de la CIDI, se consideraron

consumidores de una droga los individuos que habían consumido esa droga más de 5 veces en la vida. Se recogió información sobre el uso de cada sustancia durante el periodo de máximo consumo (diario o casi diario, 3-4 días a la semana, 1-2 días a la semana, 1-3 días al mes, o menos de una vez al mes). Se evaluó el uso de diferentes drogas: cannabis, cocaína, éxtasis, metil-dietil-anfetamina (MDMA), anfetaminas y sustancias psicodélicas, ketamina, opioides y otras drogas.

-Consumo de alcohol: el uso de alcohol se recogió con las preguntas del Interrogatorio Sistemático sobre el Uso de Alcohol (ISCA) (Gual et al., 2001) recogido en el Anexo F.

-Exclusión social: para evaluar la presencia de exclusión social se utilizaron las 6 preguntas propuestas por Morgan y cols. (Morgan et al., 2008). Estas preguntas recogen información sobre educación, empleo, vivienda y red social y están recogidas en el Anexo G.

Muestra clínica: en la muestra de pacientes con psicosis de menos de 5 años de evolución se realizaron las siguientes evaluaciones:

-Síntomas psicóticos: la presencia de síntomas psicóticos fue evaluada mediante la escala PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) validada en castellano (Kay et al., 1987; Peralta Martín y Cuesta Zorita, 1994) recogida en Anexo B. La escala PANSS es una escala heteroaplicada de 30 ítems en la que se evalúa la presencia de síntomas psicóticos evaluándolos en una escala de Likert de 1 a 7. La escala PANSS se divide en tres subescalas: positiva, negativa y de psicopatología general. Además Peralta y Cuesta han propuesto para su análisis ocho factores: positivo, negativo, desorganizado, preocupado, excitado, ansioso, depresivo y somatización (Peralta y Cuesta, 1994).

-Reconocimiento de emociones: se realizó mediante una tarea denominada The Degraded Affect Recognition Task (DFAR) (Van't Wout et al., 2004) en la que se presentan en un ordenador fotografías de cuatro actores (dos hombres y dos mujeres) con diferentes expresiones faciales de alegría, enfado, miedo o neutra. Las emociones se presentan en dos intensidades, una no degradada y otra con el 70% de intensidad. Se presentan 16 imágenes de cada emoción, 64 en total. Se pide al paciente que identifique la expresión que representa cada imagen.

-Teoría de la mente: el test de las insinuaciones, o Hinting Task (Corcoran et al., 1995; Gil et al., 2012), consta de 10 historietas que narran la interacción entre dos personajes. En este trabajo usamos la versión corta de cuatro historias propuesta en otros trabajos (Janssen et al., 2003) recogida en el Anexo E. Todas las historias terminan con uno de los personajes dejando caer una indirecta al otro, y se pregunta al individuo evaluado que quiere decir el personaje con esto realmente. Si la respuesta es correcta se asignan dos puntos, si no lo es se da una pista complementaria, si así acierta la respuesta se asigna un punto, y si continúa fallando se puntúa con cero.

-Abusos en la infancia: los antecedentes de abusos en la infancia fueron recogidos mediante una entrevista semiestructurada utilizada en estudios previos (Bak et al., 2005; Janssen et al., 2004) en la que se pregunta por distintos tipos de trauma (negligencia emocional, abuso psicológico, abuso físico o abuso sexual) sufridos antes de los 16 años. Cada tipo de trauma se puntúa según una escala de frecuencia de 1 a 6 (1 “nunca”, 2 “una vez”, 3 “algunas veces”, 4 “regularmente”, 5 “a menudo” y 6 “muy a menudo”. Para nuestro estudio (tercer artículo de esta tesis), consideramos que presentaban abuso sexual siempre que la puntuación fuera mayor de 1 (al menos una vez en la infancia) y los demás tipos de trauma se consideraron presentes con

puntuaciones mayores de 3 (regularmente al menos). El cuestionario se recoge en el Anexo C.

ARTÍCULOS

PRIMER ARTÍCULO

https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881116660712?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jopa

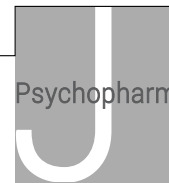
Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre SPS, medidos mediante la escala CAPE, y el patrón de consumo de cannabis en una muestra no clínica recogida mediante muestreo en bola de nieve.

Material y métodos: Nuestra muestra estaba compuesta por 204 sujetos, distribuidos en tres grupos según el patrón de consumo de cannabis: 68 no consumidores (menos de 5 veces en la vida), 40 consumidores moderados (uso mensual a semanal) y 96 consumidores diarios. Evaluamos los SPS en cada grupo con el cuestionario CAPE y después controlamos los efectos de los posibles factores confusores como género, edad, exclusión social, edad de inicio en el consumo de cannabis, uso de alcohol y uso de otras drogas.

Resultados: Encontramos una asociación cuadrática significativa entre la frecuencia de uso de cannabis y la puntuación en la dimensión positiva ($\beta=-1.8$; $p=0.004$), y con la puntuación en dimensión negativa ($\beta=-1.2$; $p=0.04$). Los factores “síntomas de primer rango” y “manía” mostraron una asociación cuadrática significativa ($p<0.05$), mientras el factor “voces” mostró una tendencia a la significación ($p=0.07$). Las puntuaciones en los distintos grupos tendían a mantener una forma de U en sus valores para los distintos factores (con valores más altos en el grupo de no consumidores y en el de consumidores diarios). Cuando ajustamos por género, edad, exclusión social, edad de inicio de consumo de cannabis, y uso de alcohol o uso de otras drogas, solo las experiencias “de primer rango” mantuvieron la significación.

Conclusión: Encontramos una distribución en forma de U en la asociación entre consumo de cannabis y las dimensiones positiva y negativa de la CAPE. Encontramos también esta distribución en “manía” y “síntomas de primer rango”.



Journal of Psychopharmacology
 2016, Vol. 30(12) 1331–1338
 © The Author(s) 2016
 Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
 DOI: 10.1177/0269881116660712
jop.sagepub.com



U-shaped curve of psychosis according to cannabis use: New evidence from a snowball sample

Antía Brañas¹, María L Barrigón², Nathalia Garrido-Torres³,
 Salvador Perona-Garcelán⁴, Juan F Rodríguez-Testal⁵,
 Guillermo Lahera⁶ and Miguel Ruiz-Veguilla⁷

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the relationship between psychotic-like experiences (PLEs) assessed using the Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) questionnaire and the pattern of cannabis use in a non-clinical sample collected by snowball sampling.

Methods: Our sample was composed of 204 subjects, distributed into three groups by their cannabis use pattern: 68 were non-cannabis users, 40 were moderate cannabis users and 96 were daily cannabis users. We assessed the psychotic experiences in each group with the CAPE questionnaire; and then controlled for the effect of possible confounding factors like sex, age, social exclusion, age of onset of cannabis use, alcohol use and other drug use.

Results: We found a significant quadratic association between the frequency of cannabis use and positive ($\beta = -1.8$; $p = 0.004$) and negative dimension scores ($\beta = -1.2$; $p = 0.04$). The first-rank and mania factors showed a significant quadratic association ($p < 0.05$), while the voices factor showed a trend ($p = 0.07$). Scores for the different groups tended to maintain a U-shape in their values for the different factors. When we adjusted for gender, age, social exclusion, age of onset of cannabis use, and use of alcohol and other drugs, only the first-rank experiences remained significant.

Conclusions: We found there was a U-shaped curve in the association between cannabis use and the positive and negative dimensions of the CAPE score. We also found this association in mania and first-rank experiences.

Keywords

Addiction, cannabis, drug use, psychotic disorders, schizophrenia, snowball sampling

Introduction

Cannabis use has been associated with an increased risk of psychotic disorders (Andréasson et al., 1987; Arseneault et al., 2002). The risk of cannabis users for developing a psychotic disorder is over 2.76 times that of non-cannabis users (Van Os et al., 2002) and there is a greater effect when cannabis use starts earlier (Arseneault et al., 2002; Stefanis et al., 2004). Cannabis use has also been related to having a poor prognosis (Arseneault, 2004; Van Os et al., 2002) and a lower age of onset of psychosis (Barrigón et al., 2010; González-Pinto et al., 2008).

Cannabis use is relatively common in the general population. According to the 2014 *European Drug Report* (European Monitor Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014), cannabis is the illegal drug that is most used in Europe, where 11.2% of young adults 15–34 years of age used cannabis last year, with those of male gender doing so more frequently.

Most previous studies describe a linear trend in positive and negative symptoms between psychotic-like experiences (PLEs) and cannabis use (Moore et al., 2007; Rössler et al., 2012; Verdoux et al., 2003), as well as a relationship with the persistence of these symptoms years later (Kuepper et al., 2011). Other studies show plausible interactions between cannabis use and other factors, such as genetic (Caspi et al., 2005; Colizzi et al., 2015), schizotypal personality traits (Barkus et al., 2006) or cannabis subtype (Di Forti et al., 2015), resulting in a non-linear association.

The prevalence of psychotic symptoms in the general population is over 5% (Van Os et al., 2009), and ranges from 4% to 20%

in a continuum phenotype, in relation to psychosis proneness, also referred to as schizotypy (Van Os et al., 2009; Verdoux and Van Os, 2002). These symptoms have been related to an increased risk of psychotic disorders (Chapman et al., 1994; Poulton et al., 2000) and other mental disorders (Chapman et al., 1994); so they

¹Department of Psychiatry, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, Spain

²Department of Psychiatry, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Huelva, Spain

³UGC de Salud Mental, Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva, Spain

⁴UGC de Salud Mental Hospital Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

⁵Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

⁶Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá de Henares, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRyCIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁷Grupo Neurodesarrollo y Psicosis, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Universidad de Sevilla/Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Salud Mental Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Corresponding author:

Miguel Ruiz-Veguilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avenida Manuel Siurot s/n, Sevilla 41013, Spain.
 Email: miguel.ruiz.veguilla.sspa@juntadeandalucia.es

could be a risk factor, not specific to psychotic disorders, but a marker of psychological disturbance and functional impairment (Rössler et al., 2007; Verdoux and Van Os, 2002).

Other factors such as gender and age (Barajas et al., 2015; Häfner et al., 1993; Ochoa et al., 2012), social exclusion (Heinz et al., 2013; Morgan et al., 2008), and age at onset of cannabis use (Barrigón et al., 2010; González-Pinto et al., 2008) have been related to differences in the onset of psychosis. Use of alcohol and other drugs has also been linked to a higher prevalence of psychiatric disorders (Kessler, 2004) and differences in the onset of psychosis (Power et al., 2013).

Some limitations of previous studies of the relationship between cannabis use and psychotic symptoms in the general population are the small samples of cannabis users, or not adjusting for other confounding factors (e.g. age of onset or use of other drugs); and other studies of the association with some specific dimension of psychosis have been contradictory (Henquet et al., 2010; Johns et al., 2004; Skosnik et al., 2001; Stefanis et al., 2004).

In a previous study, our group used a snowball sample to identify a sample of cannabis users (Ruiz-Veguilla et al., 2013). Snowball sampling may be a good option for finding hidden populations, by overcoming the limitations of traditional cohort or case-control studies (Lopes et al., 1996; Watters, 1989). Ruiz-Veguilla et al. (2013) found a relationship between cannabis use and Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) positive dimension factors, such as voices, mania and first-rank experiences. In this study, we identified a group of non-daily cannabis users that included some people who had smoked cannabis < 5 times in their lives, and others who use cannabis weekly; so we think this group has intragroup differences that should be analyzed more deeply.

The aim of this study was to explore the association between cannabis use and psychotic-like experiences (PLEs), using snowball sampling to find a non-clinical sample of cannabis users grouped by their frequency of use (< 5 times in their lifetime, monthly to weekly use, and daily use), adjusting for other potential confounding factors.

Methods

Procedures and sample

Participants were identified by snowball sampling (Lopes et al., 1996). We selected individuals in two provinces of the southern region of Andalucía, in Spain: Almería and Granada. We started the chain with three daily cannabis users (DCU) and four non-daily cannabis users (NDCU), identified with the help of cannabis growers' associations. Each participant helped identify two more participants, one DCU and one NDCU. We continued this form of recruitment until we had 103 subjects in each area. During the recruitment, seven DCU and three NDCU refused to participate. If, during the 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.

Assessment was done by one psychologist in each area. Both had been trained in the use of Section L of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (World Health Association, 1993) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I) (First et al., 1996).

Exclusion criteria were:

- A previous history of seeking help for psychotic symptoms or addiction;
- 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;
- Age under 18 or over 55; and
- A first-degree family member with psychosis. The Family Interview for Genetic Studies (Maxwell, 1992) was applied to detect any family history of psychosis.

There were 13 participants who reported a previous history of taking psychotropic medication or having attended a mental health service. In Almería, there were three participants (two DCU and one NDCU) who reported taking antipsychotic medication; and they were excluded because they showed a diagnosis of schizophrenia when evaluated with the SCID-I (First et al., 1997). There were 10 participants (six DCU and four NDCU) who had attended mental health services in the past, showed a diagnosis of depression without psychotic symptoms and reported having taken antidepressants in the past, but not in the last year; so they were included in the analyses. No participants reported having sought help for drug addiction. Our final sample was made up of 204 subjects, 103 in the city of Granada group and 101 in Almería, Spain.

Our subjects were provided with a complete description of the study and written informed consent was acquired. The research protocol was approved by the Ethics Committee of Jaén Hospital, in Spain.

Instruments

Cannabis and other drug use. Lifetime drug use was recorded using Section L of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (World Health Association, 1993). Following the CIDI, patients were considered drug users if they had used a particular drug five or more times. Using this interview, we collected information about the frequency of use of each substance 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, or less than once a month). Use of several different drugs was evaluated: cannabis, cocaine, ecstasy or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), amphetamines and psychedelic substances, ketamine, opioids and other drugs. In our sample, use of four other drugs were also reported: *Salvia divinorum*, *nexus* (2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine), gamma-hydroxybutyric acid and "poppers".

We recorded cannabis use and distributed subjects into three groups by their patterns of consumption:

- Non-users: < 5 times in their lifetime;
- Moderate users: monthly to weekly users; and
- Heavy users: daily users.

Our sample was formed by 68 non-users, 40 moderate users and 96 heavy users.

Alcohol use was evaluated with questions from the Systematic Interview of Alcohol Consumption (Gual et al., 2001).

For the analysis of covariance (ANCOVA), we took into account cocaine usage during the period of heaviest use, and then divided the subjects into the next categories:

- daily or nearly every day use;
- 3–4 days per week;
- 1–2 days per week;
- 1–3 days per month; and
- < once a month.

We then created another variable, called “non-cannabis non-cocaine drug use,” dichotomized to include subjects who had used drugs other than cannabis or cocaine > 10 times throughout their life.

For alcohol, we used the frequency of use in the previous month, categorized as follows:

- No alcohol use;
- Monthly use;
- Use 2–3 times per month;
- Use 1–2 times per week;
- Use 3–4 times per week;
- Use 5–6 times per week; and
- Daily use.

Psychotic-like experiences (PLEs). The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) is a 42-item self-reporting questionnaire used as a screening instrument in the detection of individuals at ultra-high risk of psychosis. It has been found to be a stable, reliable and valid instrument for evaluating the presence of psychotic symptoms in the general population (Mossaheb et al., 2012; Weaver et al., 2003). The CAPE questionnaire was recently adapted to the Spanish language and validated in a Spanish population (Fonseca-Pedrero et al., 2012; Ros-Morente et al., 2011).

The presence of PLEs was assessed with the CAPE. CAPE scores are divided into three dimensions: positive, negative and depressive (Stefanis et al., 2002). The positive dimension is divided into four factors:

- Paranoia (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 the person, telepathy);
- Voices (hearing voices or noises); and
- Mania experiences (being social or important).

Each item explores the frequency of the symptom on a four-point scale, with the answers:

1. “Never”;
2. “Sometimes”;
3. “Often”;
4. “Nearly always.”

Experiences under the effects of drugs were excluded from the questionnaire. Scores for the three dimensions and four factors were found by adding up the scores on each item. We also found the mean scores for each dimension or factor. We analyzed the CAPE scores as a continuous variable, dividing the total score on a dimension or factor into the number of items, resulting in a value from one to four.

Social exclusion. We used six questions that were proposed by Morgan (Morgan et al., 2008) on education, employment, living arrangements, housing, relationships and social networks. Each of these questions are scored as 0 for “absent” or 1 for “present” (not educated up to 16, unemployed for 6 months, living alone for 1 year, single, or having no close friends to trust). This index ranges from 0 to 6, where the higher scores show more social exclusion.

Data analysis

Statistical analysis was performed using SPSS™ (versions 13.0 to 15.0). First, a univariate analysis was performed to compare the CAPE scores in the three groups, according to frequency of cannabis use, with a 1-way analysis of variance (ANOVA) test and differences within groups with a post-hoc analysis (Tukey). Then, in those CAPE factors in which differences were significant, we studied the association between the CAPE scores and the theoretical covariates proposed (i.e. gender, age, social exclusion, age of onset of cannabis use, alcohol use, cocaine use and use of other drugs), using bivariate correlation or the Student *t* test as appropriate, when corresponding. Following this, we carried out an ANCOVA multivariate analysis, taking those found to be significant for each factor as covariates.

We explored whether the association between frequency of cannabis use and results from the CAPE-Dimensions was linear or quadratic (U-Shaped), using curve fit regression (Woodward, 2005).

Results

Sample characteristics and pattern of cannabis use

Finally, 204 subjects participated in the study: 108 were NDCU and 96 were DCU. We distributed the cannabis users into three groups, by frequency of use: We had 68 individuals who had used it < 5 times in their lifetime (non-users), 40 who had used it monthly to weekly (moderate users) and 96 who were daily users (heavy users).

Table 1 shows the characteristics of the sample and differences between the groups of cannabis use patterns. The mean age of the sample was 27.2 years (SD = 6), and 59% were male. There were no significant differences in education among the groups ($p = 0.696$), 42.2% of whom (86 participants) had university degrees, 1.5% (3 subjects) had not finished primary school, 8.3% (17) had only finished primary school and 47.1% (96) had finished high school.

Differences in CAPE scores among groups

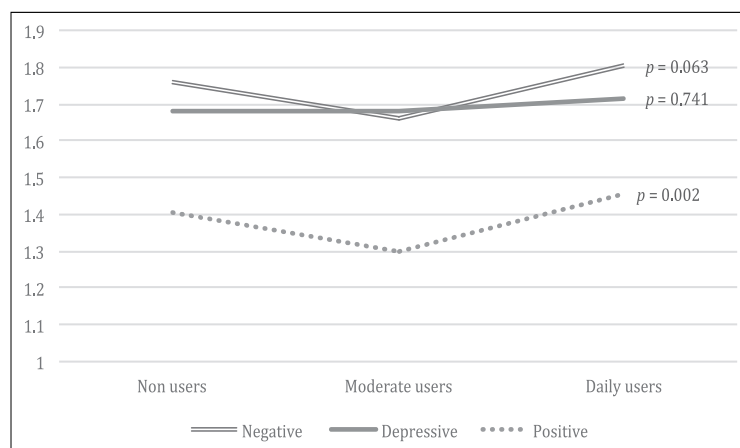
The ANOVA analysis showed that there were no differences in the depressive ($p = 0.741$) score dimensions among cannabis user groups, that negative symptoms ($p = 0.063$) showed a trend, but did not reach a statistically significant one. There were statistically significant intergroup differences in the positive CAPE scores ($p = 0.002$) (Table 1 and Figure 1).

When we analyzed the positive dimension factors separately, we also found intergroup differences in mania experiences ($p = 0.017$), first-rank experiences ($p = 0.003$) and voices experiences ($p = 0.042$); but not in the paranoia factor

Table 1. Differences between groups by cannabis use pattern.

	Cannabis use			p-value
	< 5 times in life (n = 68)	Weekly to monthly (n = 40)	Daily (n = 96)	
Age in years (mean $\pm$ SD)	28.6 $\pm$ 7.1	26.6 $\pm$ 4.9	26.4 $\pm$ 4.9	0.042
Gender (% men)	42.6% (n = 29)	55% (n = 22)	75% (n = 72)	< 0.001
Age at onset of cannabis use (years; mean $\pm$ SD)	16.22 $\pm$ 3.10	16.15 $\pm$ 2.20	15.07 $\pm$ 1.75	0.004
Cocaine use (n, %)	34 (50%)	26 (65%)	84 (88.4%)	0.000
Non-cannabis, non-cocaine drug use (n, %)	2 (2.9%)	3 (7.5%)	21 (80.8%)	0.001
Daily use of alcohol during previous year (n-%)	8 (11.8%)	4 (10%)	25 (16%)	0.021
Social exclusion (mean $\pm$ SD)	1.06 $\pm$ 0.76	0.97 $\pm$ 0.58	1.26 $\pm$ 0.64	0.042
CAPE score (mean $\pm$ SD)				
CAPE negative	1.76 $\pm$ 0.37	1.67 $\pm$ 0.27	1.80 $\pm$ 0.30	0.063
CAPE depression	1.68 $\pm$ 0.24	1.68 $\pm$ 0.36	1.72 $\pm$ 0.38	0.741
CAPE positive	1.40 $\pm$ 0.23	1.30 $\pm$ 0.17	1.46 $\pm$ 0.26	0.002
CAPE paranoia factor	1.45 $\pm$ 0.31	1.38 $\pm$ 0.29	1.50 $\pm$ 0.32	0.148
CAPE voices factor	1.08 $\pm$ 0.24	1.03 $\pm$ 0.12	1.13 $\pm$ 0.24	0.042
CAPE mania	1.74 $\pm$ 0.54	1.59 $\pm$ 0.47	1.91 $\pm$ 0.73	0.017
CAPE first-rank	1.30 $\pm$ 0.28	1.17 $\pm$ 0.20	1.35 $\pm$ 0.31	0.003

CAPE: Community Assessment of Psychic Experiences questionnaire.

**Figure 1.** Differences between cannabis users in CAPE dimensions.
CAPE: Community Assessment of Psychic Experiences.

($p = 0.148$). A *post hoc* analysis found significant differences in the voices experiences, between the moderate and heavy users ($p = 0.038$); significant differences in the mania experiences between the moderate and heavy users ($p = 0.018$), differences in the first-rank experiences between non-users and moderate users ($p = 0.057$) that tended to be significant, and statistically significant differences in the first-rank experiences between the moderate users and the heavy users ($p = 0.002$), as seen in Table 1 and Figure 2.

Furthermore, although we expected a quadratic association, confirmatory analyses with the continuous indicator of the frequency of cannabis use and CAPE dimensions showed that there was a non-significant linear association of the three cannabis use patterns and the positive ($\beta = 0.11$; $p = 0.11$), negative ($\beta = 0.05$;

$p = 0.46$) and depressive dimensions ($\beta = 0.06$; $p = 0.33$). We did find a significant quadratic association between the frequency of cannabis use and the positive ($\beta = -1.8$; $p = 0.004$) and negative dimension scores ($\beta = -1.2$; $p = 0.04$). Table 2 shows an overview of regression statistics for the quadratic association between cannabis use patterns and CAPE dimensions. First-rank and mania dimensions showed a significant quadratic association ($p < 0.05$). Voices showed a significant trend ($p = 0.07$). The paranoia factor showed a non-significant quadratic association with the frequency of cannabis use ($p = 0.13$).

Finally, we studied the association between CAPE scores for those factors with significant intergroup differences (i.e. mania, first-rank experiences and voices) and our proposed confounding variables (i.e. gender, age, social exclusion, age of onset

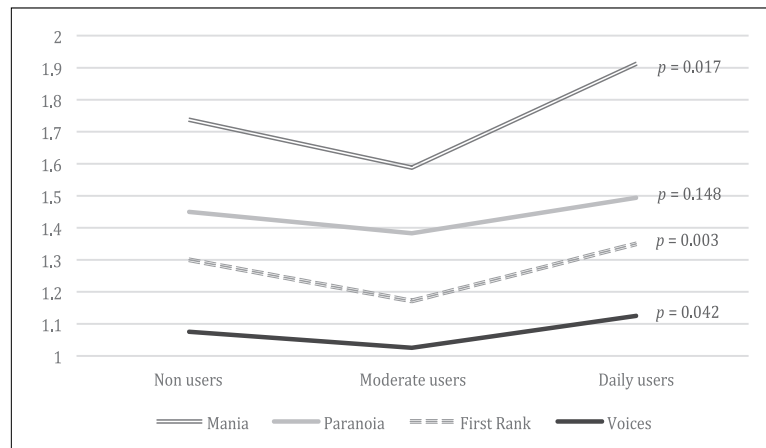


Figure 2. Differences between cannabis users in CAPE positive factors. CAPE: Community Assessment of Psychic Experiences.

Table 2. Regression statistics for U-shaped association between frequency of cannabis use and CAPE dimensions.

	Beta	Standard error	p value
CAPE negative	-1.2	0.22	0.04
CAPE depression	-0.11	0.24	0.86
CAPE positive	-1.8	0.16	0.004
CAPE paranoia factor	-0.9	0.22	0.13
CAPE voices factor	-1.1	0.16	0.07
CAPE mania	-1.1	0.44	0.05
CAPE first-rank	-1.8	0.20	0.004

CAPE: Community Assessment of Psychic Experience.

of cannabis use, alcohol use, cocaine use and other drug use), finding significant associations for mania and age of onset of cannabis use, cocaine use and other drug use; first-rank experiences with age of onset of cannabis use, alcohol use and social exclusion; and also hearing voices with the use of other drugs (see Supplementary Table 1). When we adjusted for these confounding variables by conducting an ANCOVA multivariate analysis, only the first-rank experiences remained significant, with scores in the non-users and heavy user groups statistically different from the moderate-user group (non-users/moderate-users had $p = 0.011$ and heavy users/moderate users had $p = 0.005$), but there were no differences between the non-users and the heavy users ($p = 0.996$).

Discussion

Main findings, strengths and limitations

We found that there was a quadratic association of cannabis use and both the CAPE-positive and negative symptoms, following a U-shape curve. We found this association in the CAPE-positive dimension, and in more detail, for mania and first-rank experiences. This association highlights that the presence of positive and

negative symptoms is similar and more frequent in both heavy cannabis users and non-cannabis users, compared to the group of moderate cannabis users. The differences in first-rank experiences among the groups remained significant when we adjusted for confounding factors such as gender, age, social exclusion, alcohol use, other drug use and the age of onset of cannabis use.

A key part of our study, and its main strength, is the sampling method used. Snowball sampling is a good way to acquire a large group of cannabis users that could be difficult to find by other methods. It is also a good method for reducing the environmental heterogeneity of subjects (Lopes et al., 1996); although at the same time, this could introduce selection bias. We set up three groups according to their cannabis use pattern, and though our classification may have been arbitrary to some extent, it is also a highly practical method and reflects population patterns. According to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction information (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014) on the results of a survey done in 2011, 27.4% of the Spanish population reported lifetime use of cannabis, 17% reported use during the previous year, 12.5% during the previous month, and 4.4% daily or almost daily use of cannabis. Daily cannabis use in Spain is more frequent among males than females, by a ratio of 2.7 male gender versus female gender in Spain (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2013). The gender rates were similar in our sample.

One limitation of this study is that the drug use and PLEs were both self-reported. Drug use was self-reported and we did not use urine nor hair analysis to measure the study subjects' drug consumption. Previous studies support the reliability and validity of self-reported drug use (Van Os et al., 2002; Weaver et al., 2003). A high proportion of individuals were using other drugs, so although we adjusted for other substance use, these results should be interpreted with caution. Similarly, self-reported symptoms may be overrepresented, because of a misinterpretation of the questions. The CAPE questionnaire is a validated and reliable instrument for measuring psychotic-like experiences in the general population (Fonseca-Pedrero et al., 2012; Konings et al., 2006). Furthermore, in our sample, the mean values in CAPE scores

were low for all dimensions and factors, though it is worth mentioning that CAPE does not provide indications on pathology; because PLEs are not a clinical condition, but rather a risk factor for mental illness. In a Spanish sample of patients and students, Fonseca-Pedrero (Fonseca-Pedrero et al., 2012) found the following scores for CAPE: 1.5 in patients and 1.25 for students for positive dimension, 1.94 among patients and 1.64 in students for the negative dimension, and 1.93 in patients and 1.69 for students for the depressive dimension. These scores are similar to those obtained in our sample.

Comparison with previous studies and possible explanations for the U-shaped curve

Most previous studies have shown that there is a relationship between cannabis use and the presence of PLEs, and some of them describe this relationship with CAPE-positive dimension and factors (Stefanis et al., 2004; Verdoux et al., 2003). This relationship has usually been described as linear, with an increased risk of psychotic symptoms being related to heavier consumption of cannabis. In our study, we found a group of non-cannabis users with a higher level of positive symptoms than the moderate users; and similar to those with daily cannabis use, this finding represents a quadratic relationship between cannabis use and PLEs. Different explanations could be hypothesized.

First of all, previous studies have found U-shaped relationships for other environmental factors, such as alcohol, body mass index and jogging. Kelly and colleagues (Kelly et al., 2009) found this kind of association between light alcohol drinking in pregnancy, and behavioral and cognitive deficits; where they found less risk of these problems at 3 years of age, for children born of mothers with low alcohol consumption during pregnancy (1–2 units per week), than in abstinent, moderate or heavy drinkers. They raised the possibility that light drinking was a marker of relative socio-economic advantage. In our study this difference was also significant when we adjusted for confounding factors, but it is possible that other socio-economic factors that we did not record could explain these differences better than the physicochemical effect of cannabis. Along the same line, a recent study also described a U shape in the relationship between jogging and mortality, with similar rates in long-term mortality in sedentary non-joggers and the group defined as strenuous joggers, and lower rates between the light and moderate joggers (Schnohr et al., 2015). De Wit et al. (2009) described a U-shape relationship between body mass index and depressive symptoms, finding more depressive symptoms associated with both obese and underweight subjects.

Another explanation could be some kind of underlying vulnerability in the group of non-cannabis users that leads to a higher risk of developing PLEs. In this sense, Van Gastel and colleagues (Van Gastel et al., 2012) found that there is an association between cannabis and positive CAPE scores in adolescents, which is similar in heavy cannabis users (defined as ≥ 40 times during the last year) and the group with discontinued use (cannabis use in the past, but not during the past year), although the inter-group difference was not statistically significant. Some kind of vulnerability in this group of subjects, related to other genetic or environmental factors conferring an increased risk of developing these psychotic experiences, could explain why these

subjects discontinued their use of cannabis in the past. Increased distress related to these experiences is also plausible (if the PLEs are experienced as unpleasant and with severe distress, and these experiences are more frequent with cannabis use, the subjects would tend to quit using it, so as to not experience these symptoms). Unfortunately, our findings did not provide enough support for this hypothesis, as we did not ask about how these experiences were in the past.

A third possible explanation is related to the different effects of cannabis components. Cannabidiol (CBD), one of the components of *Cannabis sativa*, has been associated with antipsychotic action (Schubart et al., 2014; Zuardi et al., 2006, 2012). Although Δ^9 -tetrahydrocannabinol (9-THC) is the main component and is associated with the induction of psychotic symptoms, CBD may reverse these effects and have antipsychotic and anxiolytic properties, and it may have an opposite effect on regional brain activation in various areas (Bhattacharyya et al., 2009, 2012). Differences in the ratio between 9-THC and CBD could explain the different effects of cannabis use. In another previous study in cannabis users, in which hair samples were analyzed to detect CBD and 9-THC, more of a presence of subclinical psychotic symptoms was associated with the group of 9-THC in their hair analysis, than in the group with both 9-THC and CBD (Morgan and Curran, 2008). It is also possible that the Cannabis use pattern has different effects on the development of psychotic symptoms, depending on the interaction between them. In a study in rats, the anxiolytic effect of CBD was no longer after high doses than medium doses (Guimarães et al., 1990). This could be related to a loss of effect reversing 9-THC in the high doses. Another similar hypothesis is that the pattern of cannabis use is also related to the type of cannabis used. A recent study by Di Forti et al. (2015) described a high risk of psychotic disorders in users of high-potency cannabis (skunk-like types that contain higher levels of 9-THC). Individuals in that study, who used mostly low-potency cannabis (including daily users), had no more of an increased likelihood of psychotic disorders than those who had never used cannabis, while there was an increased risk of psychotic disorders found amongst skunk-like cannabis users (almost five times in daily users).

Finally, it is also possible that factors protecting from developing addiction (social, environmental or genetic factors) in the monthly or weekly cannabis users, were also related to a lower presence of psychopathology in general; and the subclinical psychotic symptoms, specifically. This is in line with the hypothesis of shared vulnerability between psychosis and addictions (Coyle, 2006; Rubino et al., 2012). Some shared environmental factors also could explain part of association between cannabis and psychotic experiences (Shakoor et al., 2015).

Clinical interest and future research

According to previous studies, only 5% of subjects with subclinical PLEs are going to develop a non-affective psychotic disorder, and 8% in 2 years if affective and non-affective psychotic disorders are included (Hanssen et al., 2003). These symptoms are not specific only to an increased risk of psychotic disorders, but are also related to the development of other mental disorders (Chapman et al., 1994; Van Nierop et al., 2012; Verdoux and Van Os, 2002). Most of them (75–90% of these symptoms) are transitory and disappear overtime (Van Os et al., 2009). It would be

interesting to study whether there are any differences between these groups of non-users and daily users, in the risk of developing a mental disorder, or if there is some vulnerability in the low cannabis user group that mediates an increased risk in this group, even in the absence of cannabis, until it equals the daily cannabis user group.

Conclusions

We found a U-shaped curve in the association between cannabis use and positive and negative CAPE scores. In our sample, the CAPE positive and negative scores varied with the cannabis use pattern, and were similar in the non-user and the daily user groups. Nevertheless, our conclusions should be taken with some caution, as the representation of the snowball sample is limited. More studies are required to confirm and explore this association.

Contributors

Antia Brañas participated in the design of the study, the interpretation of the data and the drafting of the article; she approved the final version of the manuscript; Maria L Barrigón participated in the interpretation of the data, the drafting of the article and the statistical analyses, and she approved the final version of the manuscript; Nathalia Garrido participated in the design of the study and the interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript. Juan Francisco Rodríguez-Testal participated in the design of the study and the interpretation of the data; he approved the final version of the manuscript. Guillermo Lahera participated in the design of the study, the statistical analyses and the interpretation of the data; he critically revised the draft and approved the final version of the manuscript. Miguel Ruiz-Veguilla participated in the design of the study, the collection of data, the statistical analyses, the interpretation of the data and the drafting the article; he approved the final version of the manuscript.

Declaration of conflicting interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. The funding sources did not participate in the collection of data, the interpretation of the results nor the writing of the manuscript; they did not take part in the decision to submit the manuscript for publication.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by Boletín Oficial del Estado (BOE) Grant GI8374199 (*Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre droga-dependencias* (Financial aid for research in drug addiction) 2007, BOE 263, 2 November 2007); and by Beca de Ampliación de Estudios (BAE) 09/90088 with a training fellowship from the Junta de Andalucía (the Andalusia Regional Government) in 2010, *Investigación biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía* (Biomedical and Health Sciences Research in Andalusia) 2007.

References

- Andréasson S, Allebeck P, Engström A, et al. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2: 1483–1486.
- Arseneault L (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 184: 110–117.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Br Med J* 325: 1212–1213.
- Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, et al. (2015) Gender differences in individuals at high risk of psychosis: A comprehensive literature review. *Scientif World J* 2015: 1–13.
- Barkus EJ, Stirling J, Hopkins RS, et al. (2006) Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology* 39: 175–178.
- Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, et al. (2010) Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *J Psychiatr Res* 44: 413–420.
- Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, et al. (2012) Induction of psychosis by Δ^9 -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Arch Gen Psychiatry* 69: 27–36.
- Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, et al. (2009) Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta 9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 66: 442–451.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biolog Psychiatry* 57: 1117–1127.
- Chapman LJ, Chapman JP, Kwapil TR, et al. (1994) Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 103: 171–183.
- Colizzi M, Iyegbe C, Powell J, et al. (2015) Interaction between functional genetic variation of DRD2 and Cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr Bull* 41: 1171–1182.
- Coyle JT (2006) Substance use disorders and schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms. *Neurotoxic Res* 10: 221–233.
- De Wit LM, Van Straten A, Van Herten M, et al. (2009) Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health* 9: 14.
- Di Forti M, Marconi A, Carra E, et al. (2015) Proportion of patients in South London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2: 233–238.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2014) European Drug Report 2014: Trends and developments. Available from: www.emcdda.europa.eu (accessed 17 December 2015).
- First, Michael B, Spitzer, et al. (1996) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Fonseca-Pedrero E, Paino M, Lemos-Giráldez S, et al. (2012) Validation of the Community Assessment Psychic Experiences-42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Españ Psiquiatría* 40: 169–176.
- González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, et al. (2008) Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry* 69: 1210–1216.
- Gual A, Contel M, Segura L, et al. (2001) *El ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos): un nuevo instrumento para la identificación prematura de bebedores de riesgo* (The ISCA (Questionnaire of Systematized Alcohol Consumption): a new instrument for identification of at-risk drinkers). *Med Clínica* 117: 685–689.
- Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, et al. (1990) Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 100: 558–559.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. (1993) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 162: 80–86.
- Hanssen MSS, Bijl RV, Vollebergh W, et al. (2003) Self-reported psychotic experiences in the general population: a valid screening tool

- for DSM-III-R psychotic disorders? *Acta Psychiatr Scand* 107: 369–377.
- Heinz A, Deserno L and Reininghaus U (2013) Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 12: 187–197.
- Henquet C, Van Os J, Kuepper R, et al. (2010) Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 196: 447–453.
- Johns LC, Cannon M, Singleton N, et al. (2004) Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 185: 298–305.
- Kelly Y, Sacker A, Gray R, et al. (2009) Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol* 38: 129–140.
- Kessler RC (2004) The epidemiology of dual diagnosis. *Biolog Psychiatry* 56: 730–737.
- Konings M, Bak M, Hanssen M, et al. (2006) Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 114: 55–61.
- Kuepper R, Van Os J, Lieb R, et al. (2011) Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *Brit Med J* 342: d738.
- Lopes CS, Rodrigues LC and Sichieri R (1996) The lack of selection bias in a snowball sampled case-control study on drug abuse. *Int J Epidemiol* 25: 1267–1270.
- Maxwell ME (1992) *Manual for the FIGS*. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health. Available from: https://www.nimhgenetics.org/interviews/figs/figs_train.pdf (accessed 11 November 2015).
- Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. (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, et al. (2008) Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychol Med* 38: 1701–1715.
- Morgan CJA and Curran HV (2008) Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 192: 306–307.
- Mossaheb N, Becker J, Schaefer MR, et al. (2012) The Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) questionnaire as a screening instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* 141: 210–214.
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías [Spanish Observatory of Drugs and Toxic Manias] (2013) Informe 2013. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Report 2013. Alcohol, tobacco, and illegal drugs in Spain]. Available at: http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2_Informe_2013.pdf (accessed 17 December 2015).
- Ochoa S, Usall J, Cobo J, et al. (2012) Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatm* 2012: 1–9.
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al. (2000) Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1053–1058.
- Power BD, Dragovic M, Jablensky A, et al. (2013) Does accumulating exposure to illicit drugs bring forward the age at onset in schizophrenia? *Austral NZ J Psychiatry* 47: 51–58.
- Ros-Morente A, Vilagra-Ruiz R, Rodriguez-Hansen G, et al. (2011) Process of adaptation to Spanish of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Acta Españ Psiquiatria* 39: 95–105.
- Rössler W, Hengartner MP, Angst J, et al. (2012) Linking substance use with symptoms of subclinical psychosis in a community cohort over 30 years. *Addict* 107: 1174–1184.
- Rössler W, Riecher-Rössler A, Angst J, et al. (2007) Psychotic experiences in the general population: A twenty-year prospective community study. *Schizophr Res* 92: 1–14.
- Rubino T, Zamberletti E and Parolaro D (2012) Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 26: 177–188.
- Ruiz-Veguilla M, Barrigón ML, Hernández L, et al. (2013) Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: Evidence from a snowball sample. *J Psychiatry Res* 47: 1036–1043.
- Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, et al. (2015) Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 65: 411–419.
- Schubart CD, Sommer IEC, Fusar-Poli P, et al. (2014) Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 24: 51–64.
- Shakoor S, Zavos HMS, McGuire P, et al. (2015) Psychotic experiences are linked to cannabis use in adolescents in the community because of common underlying environmental risk factors. *Psychiatry Res* 227: 144–151.
- Skosnik PD, Spatz-Glenn L and Park S (2001) Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophren Res* 48: 83–92.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, et al. (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addict* 99: 1333–1341.
- Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, et al. (2002) Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med* 32: 347–358.
- Van Gastel WA, Wigman JTW, Monshouwer K, et al. (2012) Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: findings from a Dutch survey. *Addiction* 107: 381–387.
- Van Nierop M, Van Os J, Gunther N, et al. (2012) Phenotypically continuous with clinical psychosis, discontinuous in need for care: Evidence for an extended psychosis phenotype. *Schizophr Bull* 38: 231–238.
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, et al. (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 156: 319–327.
- Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al. (2009) A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39: 179.
- Verdoux H and Van Os J (2002) Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 54: 59–65.
- Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, et al. (2003) Cannabis use and dimensions of psychosis in a non-clinical population of female subjects. *Schizophr Res* 59: 77–84.
- Watters JK (1989) Targeted sampling: Options for the study of hidden populations. *Social Problems* 36: 416–430.
- Weaver T, Madden P, Charles V, et al. (2003) Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Brit J Psychiatry J Mental Sci* 183: 304–313.
- Woodward M (2005) *Epidemiology: Study Design and Data Analysis*. Boca Raton: Chapman and Hall.
- World Health Association (1993) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) version 1.1.
- Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. (2006) Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 39: 421–429.
- Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. (2012) A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharmaceut Design* 18: 5131–5140.

SEGUNDO ARTÍCULO

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178117307746?via%3Dihub>

Resumen

Introducción: La escala CAPE es un instrumento eficaz para detectar la presencia de síntomas psicóticos subclínicos (SPS) y el malestar asociado a estos síntomas en la población general. Sin embargo, pocos trabajos han estudiado el malestar asociado a los SPS en la población general. El objetivo de este estudio es estudiar el malestar asociado a los SPS utilizando la CAPE.

Material y métodos: En este trabajo analizamos los factores relacionados con las diferencias en el malestar asociado a SPS en una muestra de población no clínica de 200 individuos seleccionados mediante muestreo en bola de nieve. La presencia de SPS y el malestar asociado fueron evaluados con la CAPE. Estudiamos la influencia de la edad, género, nivel educativo y uso de drogas.

Resultados: En un análisis univariante encontramos que el género, la puntuación en subescala CAPE positiva, subescala depresiva y subescala negativa, estaban asociados con la puntuación en malestar en CAPE. Usando un modelo de regresión lineal múltiple encontramos que solo el género, y la interacción entre género y la puntuación de frecuencia de síntomas depresivos, mantenían la significación estadística.

Conclusión: En nuestra muestra, la interacción entre género y síntomas depresivos es un factor determinante en el malestar asociado a los SPS. Los resultados de este estudio pueden ser útiles para el desarrollo de programas de prevención.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

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

Influence of depressive symptoms on distress related to positive psychotic-like experiences in women



Antía Brañas^{a,g}, María Luisa Barrigón^b, Guillermo Lahera^c, Manuel Canal-Rivero^{d,e}, Miguel Ruiz-Veguilla^{f,*}

^a Department of Psychiatry, Hospital Alvaro Cunqueiro, EOXI Vigo. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur IISGS. Vigo, Spain

^b Department of Psychiatry, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Autónoma University, Madrid, Spain

^c Faculty of Medicine, University of Alcalá, IRYCIS, CIBERSAM, Madrid, Spain

^d Department of Psychiatry, Marqués de Valdecilla University Hospital, IDIVAL, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

^f 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

^g University of Alcalá, Alcalá, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Schizophrenia and psychosis

Cannabis

Gender

Snowball sampling

ABSTRACT

The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) is an effective instrument for detection of the presence of psychotic symptoms and associated distress in the general population. However, little research has studied distress associated with positive psychotic-like experiences (PLEs). Our aim is to study PLE-related distress using the CAPE. In this study we analysed factors associated with differences in PLE-related distress in a sample of 200 non-clinical participants recruited by snowball sampling. Presence of PLEs and related psychological distress was measured using the CAPE questionnaire. The influence of age, gender, educational level and drug use was studied. In univariate analysis we found that gender and CAPE positive, depressive and negative scores, were associated with CAPE positive distress. Using multiple linear regression, we found that only the effect of gender, and the interaction between frequency of depression and gender, remained statistically significant. In our sample interaction between gender and depressive symptoms is a determining factor in distress associated with positive PLEs. The results of this study may be useful for the implementation of prevention programs.

1. Introduction

Psychotic-like experiences (PLEs) are present in general population in a continuum between normality and clinical psychosis (van Os et al., 2009). Overall, these experiences are relatively common in the general population, with a prevalence above 7% (4–20% in different studies) (Linscott and van Os, 2013; van Os et al., 2009; Verdoux and van Os, 2002). The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) questionnaire is an effective instrument for detection of the presence of these psychotic symptoms and the associated distress (Stefanis et al., 2002).

Presence of PLEs is associated with an increased risk of psychosis (Chapman et al., 1994; Poulton et al., 2000; van Os et al., 2009) and also with other mental disorders (Chapman et al., 1994; DeVlyder et al., 2014; Hanssen et al., 2003; van Nierop et al., 2012). PLEs are not specific to psychotic disorders and are usually transient (Domínguez

et al., 2011; Wigman et al., 2011a). Subclinical positive psychotic symptoms are more frequently associated with transition to psychosis (Chapman et al., 1994) and have been described as higher in psychotic individuals than other PLEs, compared to individuals with other mental disorders (Hanssen et al., 2003). Differences in these experiences could be important in determining the best predictors of high risk of transition to psychosis. Previous studies (Escher et al., 2002; Hanssen et al., 2005; Krabbendam and van Os, 2005) have found an association between the emotional components related to these experiences on the one hand and onset of psychosis and transition to need for care on the other, hypothesising a relation between distress and clinical outcome (Freeman and Garety, 1999, 2003; Hanssen et al., 2003), although a recent study (Power et al., 2016) failed to confirm this finding.

Distress associated with PLEs measures the degree of emotional disturbance (concern or anxiety) that people experience because of their presence. Some studies have examined the distress associated with

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

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.094>

Received 7 May 2017; Received in revised form 16 August 2017; Accepted 31 August 2017

Available online 01 September 2017

0165-1781/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

PLEs and contributors determining it, and most have found an association between distress and frequency of certain positive symptoms or factors. Armando et al. (2010) observed that in adolescents certain factors, such as bizarre experiences, persecutory ideation, and perceptual abnormalities, were associated with increased distress. Wigman et al. (2011b) also described a strong relationship between distress and frequency of presence of some positive factors (hallucinations, delusions, and paranoia) in adolescents. Moreover, they found these factors to be associated with severe general psychopathology. In a clinical sample of non-psychotic disorders, Yung et al. (2006) found that distress was more strongly associated with bizarre experiences than with other positive factors, although association with persecutory ideas and magical thinking was also significant. Sun et al. (2015) pointed out a strong correlation between symptom frequency and related distress in CAPE total scores, and also in the positive, negative, and depressive dimensions. Kline et al. (2012) reported that schizotypy moderated distress associated with PLEs, as individuals with low schizotypy scores tended to more distress with PLEs.

Gender differences in symptom frequency have been described on a continuum from subclinical psychotic symptoms to the psychotic disorders (Barajas et al., 2015; Maric et al., 2003; Ochoa et al., 2012). These differences include presence of more subclinical positive psychotic symptoms in women in the general population (Maric et al., 2003), higher levels of negative symptomatology in men in psychotic disorders and also in individuals at risk of psychosis as well as more affective psychosis in women (Barajas et al., 2015). Duration of untreated illness (DUI) is shorter in women than in men in most studies, with women seeking help more frequently and earlier (Barajas et al., 2015). This suggests that gender differences could also have a role in predict differences in transition to psychosis in individuals with PLEs.

Depressive symptoms are common in the onset of psychotic disorders (Häfner et al., 1999) and also more prevalent between individuals in high-risk of psychosis where comorbidity with depressive disorders is around 40% (Fusar-Poli et al., 2014). An increased incidence of depression was also described in individuals with higher levels of PLEs (Verdoux et al., 1999). In a study of PLEs in an adolescent sample, some positive symptoms were found to be related to depressive symptoms (Armando et al., 2010; Barragan et al., 2011). Presence of depressive symptoms is more frequent in women among the general population (Kessler et al., 1993) and also, among people with psychotic disorders (McGlashan and Bardenstein, 1990; Riecher-Rössler and Häfner, 2000).

Another well-known risk factor involved in the development of clinical psychosis and PLEs is cannabis use. Cannabis use has been associated with more presence of PLEs in nonclinical individuals (Moore et al., 2007; Rössler et al., 2012; Ruiz-Veguilla et al., 2013). PLEs have also been associated with use of alcohol and other drugs (Miller et al., 2001; Rössler et al., 2012). In a previous study, our group described the relationship between positive PLEs—measured by CAPE—and cannabis use, finding that daily cannabis use has an effect on PLEs as first-rank symptoms, mania symptoms, and auditory hallucinations, even after adjusting for gender, age, other drug use, social exclusion, and age of onset of cannabis use (Ruiz-Veguilla et al., 2013). This sample of the non-clinical population, which was gathered by snowball sampling beginning with cannabis users, is the basis for the present study.

Differences in distress associated with positive PLEs could involve differences in the development of the clinical outcome. We hypothesised that gender and drug use play a role in these differences in distress, and differences in the effect of depressive symptoms could be mediated by gender. Our aims were first, to study the relationship between gender and positive PLE-associated distress, and second, to test the effect of interaction between gender and CAPE depressive symptoms on positive PLE-related distress.

2. Methods

2.1. Procedure and sample

Participants were identified by snowball sampling (Lopes et al., 1996). We selected individuals who resided in the provinces of Almería and Granada, located in the region of Andalusia in southern Spain. We started the chain with three daily cannabis users (DCU) and four non-daily cannabis users (NDCU), identified with the help of cannabis growers' associations. Each participant helped to identify two more other participants—one DCU and one NDCU. We continued recruitment in this fashion until we had 103 subjects in each study group. Seven DCU and three NDCU declined to participate. If a given NDCU was later found to be a daily user during the evaluation, he or she was included as a DCU and two new NDCU were recruited.

One psychologist in each location performed the assessment. Both had been trained in the use of Section L of the Composite International Diagnostic Interview (L-CIDI) (World Health Association, 1993) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I) (First et al., 1996).

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

Thirteen participants reported a previous history of taking psychotropic medication or attending a mental-health service. In Almería, three such participants (two DCU and one NDCU), reported taking antipsychotic medication and were excluded because they were found to present a diagnosis of schizophrenia on evaluation with the SCID-I (First et al., 1996). Ten participants (six DCU and four NDCU) who had presented to mental-health services in the past showed a diagnosis of depression without psychotic symptoms and reported having taken antidepressants in the past but not in the previous year, and therefore were included in the analyses. No participants reported having sought help for drug addiction. The final sample was made up of 204 subjects: 103 in the Granada group and 101 from Almería. Subjects were provided with a complete description of the study, and written informed consent was acquired. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Jaén Hospital.

2.2. Assessment

2.2.1. Psychotic-like experiences (PLEs)

The CAPE is a questionnaire designed to evaluate the presence of PLEs and the distress associated with them (Stefanis et al., 2002). CAPE is a 42-item self-report questionnaire used to screen for individuals at ultra-high risk of psychosis. It has been found to be a stable, reliable, and valid tool for evaluating the presence of psychotic symptoms in the general population (Hanssen et al., 2003; Mossaheb et al., 2012). The CAPE questionnaire was adapted for Spanish speakers and validated in a Spanish population (Fonseca-Pedrero et al., 2012; Ros-Morente et al., 2011).

Presence of PLEs was assessed with the CAPE questionnaire. CAPE scores are divided into three dimensions: positive, negative, and depressive (Stefanis et al., 2002). For the purpose of this study we focused on the presence of positive symptoms and the distress associated with them. The positive dimension is divided into four factors: 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 social or important) (Stefanis

et al., 2004). Each item in the assessment measures the frequency of the symptom on a four-point scale on the basis of the answers 1 (never), 2 (sometimes), 3 (often), and 4 (nearly always). A second question for each item assesses the degree of distress associated with that experience, measured on a four-point scale, with the possible answers being 1 (not distressed), 2 (a bit distressed), 3 (quite distressed), and 4 (very distressed). Experiences under the effects of drugs were excluded from the questionnaire.

Scores for frequency and distress were calculated as the sum of the scores on each item. Mean scores were also found. CAPE scores were analysed as a continuous variable, dividing the total score for a given dimension or factor by the number of items, which resulted in a score of 1 (corresponding for frequency to “symptoms never present” or for distress to “not distressed about that”) to 4 (for frequency “symptoms nearly always present” or distress “very distressed about symptoms”).

2.2.2. Cannabis and other drug use

Lifetime drug use was recorded using the L-CIDI (World Health Association, 1993). The Composite International Diagnostic Interview is a structured interview designed to be used by trained interviewers for the assessment of mental disorders according to the definitions and criteria of ICD-10 and DSM-IV. In this study we used the questions in Section I evaluating substance use disorders. Questions were asked about use, age of onset of use, frequency of use, and period of maximum use. Use of several different drugs was evaluated: cannabis, cocaine, ecstasy or MDMA, amphetamines and psychedelic substances, ketamine, opioids, and other drugs. For the purpose of this study we divided participants into users (use of a drug five or more times) and non-users (use of a drug fewer than five times) according to CIDI.

Alcohol use was evaluated by means of questions from the Systematic Interview of Alcohol Consumption (Gual et al., 2001). With this information we divided participants into two groups: daily users of alcohol during the previous year (participants who reported drinking alcohol every day during the past year) and those without daily use during this time.

2.2.3. Sociodemographic data and clinical assessment

Data for age, sex, and education level were recorded. Clinical assessment was done using the SCID-I. (First et al., 1996). The SCID-I is a semi-structured interview designed for making major DSM-IV Axis I diagnoses. The instrument is designed to be administered by a clinician or trained mental health professional. The FIGS (Maxwell, 1992) was used to evaluate family history of psychosis. This instrument is a semi-structured interview for finding out whether there are any first or second degree relatives with functional psychosis or other mental conditions which may not have been diagnosed, using the symptoms checklist for each mental condition.

2.3. Data analysis

Statistical analysis was made using SPSS 18. Firstly, we performed a descriptive analysis of our sample. Secondly, we made a univariate analysis, by means bivariate correlation or student-t-test when corresponding, to explore differences in positive CAPE scores (frequency and distress) and other CAPE dimensions, according to age, gender, educational level, alcohol use, cannabis and other drug use. Finally, in order to predict those variables related to distress due to symptoms on the positive dimension, variables considered to be statistically significant in univariate analysis ($p < 0.020$ (Mickey and Greenland, 1989)) were included in a multiple linear regression model in which interaction between gender and depressive dimension was also introduced.

Table 1

Sociodemographic data and drug use.

Variable	Males (124) N (%) / mean $\pm$ SD	Females (80) N (%) / mean $\pm$ SD	P value
Age (years)	27.84 $\pm$ 6.40	26.20 $\pm$ 4.74	0.050 [*]
Education level			0.391
Primary school	15 (12.1%)	5 (6.25%)	
Secondary school	58 (46.77%)	40 (50%)	
University studies	51 (41.13%)	35 (43.75%)	
Daily users of alcohol during the last year	28 (22.6%)	9 (11.3%)	0.040 [*]
Cannabis use	95 (76.6%)	41 (51.3%)	0.000 [†]
Age of onset of cannabis use, years	15.5 $\pm$ 1.97	15.81 $\pm$ 2.86	0.439
Lifetime other drug use			
Cocaine	95 (76.6%)	49 (61.3%)	0.026 [*]
Ecstasy	93 (75%)	46 (57.5%)	0.017 [*]
Amphetamines	79 (63.7%)	45 (56.3%)	0.004 [*]
Psychedelic drugs	91 (73.4%)	41 (51.3%)	0.003 [*]
Ketamine	27 (7.3%)	20 (25%)	0.567
Heroin	9 (7.3%)	4 (5%)	0.505
Other opioids	30 (24.2%)	17 (21.3%)	0.579
Other drugs	19 (15.3%)	7 (8.8%)	0.169

^{*} $p < 0.05$.

Table 2

CAPE scores in frequency of symptoms and distress (N = 204).

	Frequency (mean $\pm$ SD)	Distress (mean $\pm$ SD)
Total CAPE	1.58 $\pm$ 0.233	2.03 $\pm$ 0.490
CAPE positive dimension	1.41 $\pm$ 0.241	1.67 $\pm$ 0.461
Paranoid factor	1.46 $\pm$ 0.311	1.67 $\pm$ 0.592
Hallucinations	1.09 $\pm$ 0.225	1.54 $\pm$ 0.852
Mania	1.79 $\pm$ 0.635	1.22 $\pm$ 0.471
First-rank experiences	1.30 $\pm$ 0.288	1.73 $\pm$ 0.645
CAPE negative dimension	1.76 $\pm$ 0.321	2.18 $\pm$ 0.651
CAPE depressive dimension	1.70 $\pm$ 0.333	2.30 $\pm$ 0.578

3. Results

3.1. Sample characteristics and CAPE scores

Two hundred and four subjects participated in the study. Table 1 shows the demographic characteristics and data concerning drug use. Table 2 shows the frequency of PLEs, and Table 3 their distribution by gender.

3.2. Variables related to frequency and distress in CAPE positive dimension

We compared frequency and distress scores on the positive scale of the CAPE questionnaire according the different variables collected: age, gender, educational level, alcohol use, cannabis and other drug use, as well as other CAPE dimensions.

As four participants did not report presence of positive symptoms

Table 3

CAPE scores by gender.

	Males (N = 124)	Females (N = 80)	P value
CAPE positive frequency	1.41 $\pm$ 0.24	1.42 $\pm$ 0.24	0.805
CAPE positive distress	1.59 $\pm$ 0.42	1.79 $\pm$ 0.50	0.002 [*]
CAPE depressive frequency	1.66 $\pm$ 0.35	1.75 $\pm$ 0.30	0.067
CAPE depressive distress	2.25 $\pm$ 0.60	2.38 $\pm$ 0.53	0.104
CAPE negative frequency	1.76 $\pm$ 0.32	1.76 $\pm$ 0.32	0.991
CAPE negative distress	2.07 $\pm$ 0.64	2.37 $\pm$ 0.62	0.001 [†]

^{*} $p < 0.05$.

(frequency score for CAPE positive dimension = 1), they were excluded from subsequent analyses.

3.2.1. Age, gender and educational level differences in CAPE positive dimension

In a bivariate analysis, we did not find any correlation between age and frequency of positive dimension symptoms ($r = -0.094$; $p = 0.185$) or between age and distress associated with the positive symptom domain ($r = -0.032$; $p = 0.649$).

For gender, we did not find any differences between males and females for frequency of positive symptoms (1.41 (SD = 0.239) for males versus 1.42 (SD = 0.239) for females; $p = 0.805$). When we analysed differences in distress between genders, we found higher levels of distress in females (1.79 (SD = 0.496) versus 1.59 (SD = 0.418); $p = 0.002$) (Table 3).

A bivariate correlation between CAPE positive scores and educational level, graded from primary studies to university studies, did not find differences in scores for frequency ($r = -0.027$; $p = 0.698$), though differences were found for distress ($r = -0.151$; $p = 0.034$).

3.2.2. CAPE positive dimension and drug use

We analysed drug-related differences in the distress caused by positive experiences. These differences can be seen in Table 4. Moreover, the correlation between distress in positive experiences and age of onset of cannabis use was not significant ($r = -0.012$; $p = 0.867$). We did not find a significant correlation between distress in positive experiences and years of cannabis use ($r = -0.077$; $p = 0.383$).

3.2.3. CAPE positive dimension and other CAPE dimensions

For the positive dimension, we found a weakly significant positive correlation between frequency of positive dimension and distress ($r = 0.182$, $p = 0.010$).

For the depressive dimension, we found a moderately significant

Table 4
Distress value and frequency in positive symptoms according to drug use.

Drug use	No use (mean $\pm$ SD)	Substance use (mean $\pm$ SD)	P value
Cannabis			
CAPE positive frequency	1.41 $\pm$ 0.232	1.42 $\pm$ 0.243	0.696
CAPE positive distress	1.69 $\pm$ 0.424	1.66 $\pm$ 0.481	0.712
Ecstasy			
CAPE positive frequency	1.39 $\pm$ 0.210	1.42 $\pm$ 0.249	0.366
CAPE positive distress	1.76 $\pm$ 0.454	1.63 $\pm$ 0.464	0.073
Amphetamines			
CAPE positive frequency	1.46 $\pm$ 0.254	1.36 $\pm$ 0.203	0.003 [*]
CAPE positive distress	1.66 $\pm$ 0.453	1.69 $\pm$ 0.475	0.568
Psychedelic drugs			
CAPE positive frequency	1.37 $\pm$ 0.205	1.44 $\pm$ 0.250	0.047 [*]
CAPE positive distress	1.77 $\pm$ 0.440	1.62 $\pm$ 0.470	0.034 [*]
Ketamine			
CAPE positive frequency	1.41 $\pm$ 0.232	1.53 $\pm$ 0.273	0.005 [*]
CAPE positive distress	1.70 $\pm$ 0.445	1.56 $\pm$ 0.491	0.088
Opioids			
CAPE positive frequency	1.36 $\pm$ 0.210	1.58 $\pm$ 0.260	0.000 ⁺
CAPE positive distress	1.68 $\pm$ 0.464	1.58 $\pm$ 0.400	0.173
Heroin			
CAPE positive frequency	1.41 $\pm$ 0.235	1.49 $\pm$ 0.231	0.217
CAPE positive distress	1.67 $\pm$ 0.439	1.81 $\pm$ 0.763	0.291
Cocaine			
CAPE positive frequency	1.37 $\pm$ 0.210	1.43 $\pm$ 0.426	0.137
CAPE positive distress	1.76 $\pm$ 0.474	1.64 $\pm$ 0.454	0.087
Alcohol: daily use during last year			
CAPE positive frequency	1.479 $\pm$ 0.240	1.392 $\pm$ 0.240	0.047 [*]
CAPE positive distress	1.683 $\pm$ 0.463	1.669 $\pm$ 0.462	0.875
Other drugs			
CAPE positive frequency	1.40 $\pm$ 0.229	1.50 $\pm$ 0.291	0.138
CAPE positive distress	1.68 $\pm$ 0.436	1.61 $\pm$ 0.626	0.475

^{*} $p < 0.05$; N = 200.

Table 5
Multiple linear regression model (N = 200).

Independent variables	B	SD	β	P value	95% CI
Gender	-0.741	0.480	-0.789	0.027 [*]	(-1.396, 0.086)
CAPE positive score	0.027	0.147	0.014	0.857	(-0.264, 0.317)
CAPE depressive score	-0.156	0.274	-0.113	0.570	(-0.697, 0.385)
CAPE negative score	-0.025	0.113	-0.017	0.824	(-0.247, 0.197)
Gender $\times$ CAPE depressive score	0.522	0.190	1.148	0.006 [*]	(0.148, 0.895)

^{*} $p < 0.05$; x = interaction.

positive correlation between frequency of depressive dimension symptoms and frequency of symptoms in the positive dimension ($r = 0.441$, $p = 0.000$) and distress caused by positive dimension symptoms ($r = 0.406$, $p = 0.000$).

The same was found for the negative dimension, with a moderately significant positive correlation between frequency of negative- and positive-dimension symptoms ($r = 0.505$, $p = 0.000$) and distress of the positive dimension ($r = 0.165$, $p = 0.019$).

3.3. Multiple linear regression

We built a multiple linear regression model using distress from positive symptoms as a dependent variable and, as independent variables, we included those variables with significant differences of less than 0.020 (Mickey and Greenland, 1989) in the univariate analysis (gender, CAPE positive dimension score, CAPE negative dimension score, and CAPE depressive dimension score) and interaction between gender and depressive dimension. Including these variables, the model explains 22.4% of the variance (R^2 standardised = 0.224) and only gender and interaction between gender and depressive dimension remain significant (Table 5).

This interaction is shown graphically in Fig. 1.

3.3.1. Gender-specific analyses

We also built separate multiple linear regression models for males and females using distress from positive symptoms as a dependent variable and CAPE dimensions scores as independent variables. The model explains only 7.7% of the variance (R^2 standardised = 0.077) in males and 26.9% in females (R^2 standardised = 0.269) and only depressive dimension score remains significant (Tables 6 and 7).

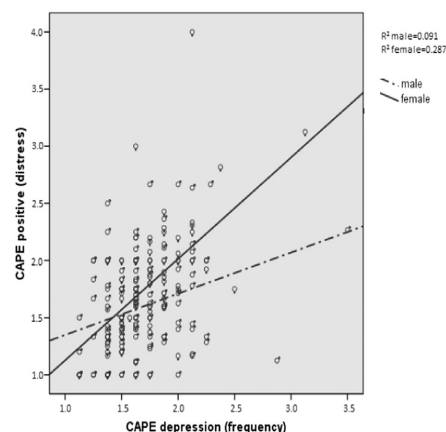


Fig. 1. Interaction between gender and CAPE depression frequency with CAPE positive distress.

Table 6
Multiple linear regression model in females (N = 80).

Independent variables	B	SD	β	P value	95% CI
CAPE positive score	– 0.237	0.241	– 0.114	0.329	(– 0.716, 0.243)
CAPE depressive score	0.966	0.181	0.583	0.000 [*]	(0.606, 1.326)
CAPE negative score	0.013	0.171	0.009	0.939	(– 0.327, 0.353)

^{*} p < 0.05.

Table 7
Multiple linear regression model in males (N = 120).

Independent variables	B	SD	β	P value	95% CI
CAPE positive score	0.198	0.185	0.113	0.287	(– 0.169, 0.566)
CAPE depressive score	0.326	0.131	0.273	0.014 [*]	(0.066, 0.586)
CAPE negative score	– 0.047	0.150	– 0.036	0.754	(– 0.345, 0.251)

^{*} p < 0.05.

4. Discussion

4.1. Main findings

We found a relationship between distress related to positive PLEs and scores of three CAPE dimensions, although individual effects did not remain significant in multiple linear regression.

Although PLE frequency was higher in individuals with some drug use (alcohol, opioids, psychedelics, amphetamines, and ketamine), the only differences found in distress with regard to psychedelic drug use was a low level of distress from positive PLEs in psychedelic users, but not with cannabis or rest of drugs.

Finally, we found that distress associated with positive PLEs was influenced by gender and by the interaction between gender and CAPE depression scores, where women experienced more PLE-related distress than men with the same CAPE depression scores.

4.2. Possible explanations for the association between gender and depression and distress

Depressive mood and anxiety symptoms have been proposed as determining factors in the transition to psychosis (Broome et al., 2005; Escher et al., 2002; Krabbendam et al., 2005) although a recent study in high-risk individuals did not find this association (Fusar-Poli et al., 2014). Freeman et al. (2001) and Freeman and Garety (1999) found that some cognitive processes associated with anxiety disorders, such as meta-worry, contributed to the distress associated with delusions and hallucinations, and may also contribute to the maintenance of persecutory delusions (Freeman and Garety, 2003). Martin and Penn (2001) also found an association between paranoid ideation with presence of anxiety and depressed mood. Thus, depressive symptoms may be associated with distress and PLEs in two possible ways: one, depressive mood could be interpreted as a consequence of distress and presence of positive PLEs, and two, these symptoms may be a primary factor contributing to the development and maintenance of PLEs (Freeman and Garety, 2003). The interpretations of these positive symptoms contributes to the distress produced; therefore cognitive processes associated with depressive mood can enhance PLE-associated distress. In this way Fervaha et al. (2015) studied distress associated with negative PLEs, finding amotivation and anhedonia items as more associated with distress, and maladaptive attitudes as mediators of this distress.

In a recent study carried out in a sample of “ultra-high-risk” individuals (Rapado-Castro et al., 2015), depressive symptoms and social and functional difficulties were identified as the principal sources of distress related to seeking help. This could suggest that distress is related to the clinical outcome, but not to any specific diagnosis (Hanssen

et al., 2003).

Gender differences in depressive symptoms may be related to this difference in PLE-associated distress between males and females. One possible explanation is that females, with the same level of PLEs, develop more depressive symptoms than men. Higher rates of distress experienced in females can be related to the greater presence of depressive and anxiety symptoms observed in women (Maric et al., 2003).

4.3. Drugs use and positive and negative symptoms

We did not find an association between distress and use of cannabis or other drugs. Some studies that have set out to investigate the reasons for cannabis use among individuals at high risk of psychosis or with a first psychotic episode (Gill et al., 2015; Kolliakou et al., 2015) have reported mood enhancement to be the principal reason of use but not a measure to attain “relief of positive symptoms” as previously hypothesis of self-medication described. Although another study describes “decrease my hallucinations and suspiciousness” as a reason for cannabis use among psychotic individuals (Mané et al., 2015), the same has not been found in non-psychotic individuals. In our sample, we did not find any statistical association between cannabis and the distress associated with positive PLEs. We found lower levels of distress from positive PLEs, and with higher frequency of positive symptoms related to psychedelic drugs. The effect of psychedelic drugs on hallucinations could explain this finding. We also did not find an association between distress and use of other drugs, as in previous studies that did not find an association between use of these drugs and mental-health problems (Farrell et al., 2002; Krebs and Johansen, 2013).

Finally, we did not find an association between distress and negative or positive symptoms, as opposed to previous studies that found increased distress associated with some particular items of CAPE positive dimension (Armando et al., 2010; Wigman et al., 2011b; Yung et al., 2006) or with total scores of CAPE positive and negative dimension (Sun et al., 2015).

4.4. Strengths and limitations

Our sample was composed of a high percentage of cannabis users, some of whom were also users of other drugs, which may have influenced our results. The conclusions of this study should be taken with some caution, as the representativeness of the snowball sample is limited. However, other types of surveys may not reach hidden populations such as heavy drug users. Therefore, the study design used here seems to have practical potential for establishing a framework for exploratory research in hidden populations (Bromet et al., 2006).

Another possible limitation is that both drug use and PLEs were self-reported. Nevertheless, previous studies support the reliability and validity of self-reported drug use (Weaver et al., 2003) and from self-reported PLEs measured with CAPE (Konings et al., 2006; Liraud et al., 2004).

The cross-sectional design used in our study does not allow us to discover the outcome of the subjects or to ascertain whether they looked for help after the assessment, and we have not measured other variables such as personality or childhood trauma, which could be mediators between females and depressive symptoms.

We found few existing literature on the factors that determine distress associated with PLEs, and most such studies did not examine gender differences as a factor in this distress. Our study aims to investigate these possible gender differences in management of PLEs as well as factors associated with these differences. We hypothesised that some gender differences would be discovered, allowing for a better understanding of the differences in help-seeking and bringing about an improvement in prevention and early-stage care.

4.5. Clinical interest and future research

Differences in distress could influence patients' tendency to seek help when experiencing PLEs. Gender differences exist across psychotic disorders, and also between individuals at ultra-high risk and people with PLEs. Early diagnosis or, where necessary, prompt treatment, could determine the prognosis of a mental disorder. Studying factors associated with distress sheds further light on conditions that can help people who seek early care. Developing programmes to improve depressive or anxiety symptoms and train patients in coping strategies aimed at solving problems or improving social functioning could be useful in the early treatment of PLEs and may help prevent transition to psychosis or other mental disorders. Introducing gender-sensitive criteria in early intervention could be useful in the development of early intervention programmes in psychosis, and such a perspective should be present when treating mental disorders.

Future studies are warranted in which factors specific to women are taken into account.

4.6. Conclusions

In our sample we found an association between female gender and depressive symptoms with PLE-related distress. Further studies are required to determine which factors determine the distress experienced with PLEs.

Funding

This study was supported by Estancia Formativa de la Junta de Andalucía 2010, Grant BAE 09/90088, the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Grant FIS PI11/02334 and by Boletín Oficial del Estado (BOE) Grant GI8374199 (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogo-dependencias (Financial aid for research in drug addiction) 2007, BOE 263, 2 November 2007).

Conflict of interest

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

References

- Armando, M., Nelson, B., Yung, A.R., Ross, M., Birchwood, M., Girardi, P., Nastro, P.F., 2010. Psychotic-like experiences and correlation with distress and depressive symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Schizophr. Res.* 119, 258–265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.001>.
- Barajas, A., Ochoa, S., Obiols, J.E., Lalucat-Jo, L., 2015. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *Sci. World J.* 2015, 1–13. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/430735>.
- Barragan, M., Laurens, K.R., Navarro, J.B., Obiols, J.E., 2011. Psychotic-like experiences and depressive symptoms in a community sample of adolescents. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 26, 396–401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.12.007>.
- Bromet, E.J., Morabia, A., Sohler, N., Sussner, E., 2006. Applications of case-control study, in: *Searching for the Causes of Mental Disorders*. Psychiatric Epidemiology. Oxford University Press, New York, p. 197.
- Broome, M.R., Woolley, J.B., Tabraham, P., Johns, L.C., Bramon, E., Murray, G.K., Pantane, C., McGuire, P.K., Murray, R.M., 2005. What causes the onset of psychosis? *Schizophr. Res.* 79, 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.007>.
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., Kwapil, T.R., Eckblad, M., Zinser, M.C., 1994. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J. Abnorm. Psychol.* 103, 171–183.
- DeVylder, J.E., Burnette, D., Yang, L.H., 2014. Co-occurrence of psychotic experiences and common mental health conditions across four racially and ethnically diverse population samples. *Psychol. Med.* 44, 3503–3513. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714000944>.
- Dominguez, M.D.G., Wichers, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., van Os, J., 2011. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent sub-clinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr. Bull.* 37, 84–93. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp022>.
- Escher, S., Romme, M., Buiks, A., Delespaul, P., Van Os, J., 2002. Independent course of childhood auditory hallucinations: a sequential 3-year follow-up study. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 43, s10–s18.
- Farrell, M., Boys, A., Bebbington, P., Brugha, T., Coid, J., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H., Marsden, J., Singleton, N., Taylor, C., 2002. Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 181, 393–398.
- Fervaha, G., Zakzanis, K.K., Fousias, G., Agid, O., Remington, G., 2015. Distress related to subclinical negative symptoms in a non-clinical sample: role of dysfunctional attitudes. *Psychiatry Res.* 230, 249–254. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.002>.
- First, Michael B., Spitzer, Robert L., Gibbon, M., 1996. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV).
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., Muñiz, J., 2012. Validation of the Community Assessment Psychiatric Experiences-42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Esp. Psiquiatr.* 40, 169–176.
- Freeman, D., Garety, P.A., 2003. Connecting neurosis and psychosis: the direct influence of emotion on delusions and hallucinations. *Behav. Res. Ther.* 41, 923–947. [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-7967\(02\)00104-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-7967(02)00104-3).
- Freeman, D., Garety, P.A., 1999. Worry, worry processes and dimensions of delusions: an exploratory investigation of a role for anxiety processes in the maintenance of delusional distress. *Behav. Cogn. Psychother.* 27, 47–62.
- Freeman, D., Garety, P.A., Kuipers, E., 2001. Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychol. Med.* 31, 1293–1306.
- Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A.R., McGuire, P.K., 2014. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr. Bull.* 40, 120–131. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs136>.
- Gill, K.E., Poe, L., Azimov, N., Ben-David, S., Vadhan, N.P., Girgis, R., Moore, H., Cressman, V., Corcoran, C.M., 2015. Reasons for cannabis use among youths at ultra high risk for psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 9, 207–210. <http://dx.doi.org/10.1111/eip.12112>.
- Gual, A., Contel, M., Segura, L., Colom, J., Ribas, A., 2001. El ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos): un nuevo instrumento para la identificación prematura de bebedores de riesgo. *Med. Clín.* 117, 685–689.
- Häfner, H., Löffler, W., Maurer, K., Hambrecht, M., an der Heiden, W., 1999. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 100, 105–118.
- Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R., Vollebergh, W., van Os, J., 2005. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br. J. Clin. Psychol. Br. Psychol. Soc.* 44, 181–191. <http://dx.doi.org/10.1348/01466505X29611>.
- Hanssen, M., Peeters, F., Krabbendam, L., Radstake, S., Verdoux, H., van Os, J., 2003. How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 38, 149–154. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-003-0622-7>.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Swartz, M., Blazer, D.G., Nelson, C.B., 1993. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J. Affect. Disord.* 29, 85–96.
- Kline, E., Wilson, C., Ereshefsky, S., Nugent, K.L., Pitts, S., Reeves, G., Schiffman, J., 2012. Schizotypy, psychotic-like experiences and distress: an interaction model. *Psychiatry Res.* 200, 647–651. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.07.047>.
- Kolliakou, A., Castle, D., Sallis, H., Joseph, C., O'Connor, J., Wiffen, B., Gayer-Anderson, C., McQueen, G., Taylor, H., Bonaccorso, S., Gaughran, F., Smith, S., Greenwood, K., Murray, R.M., Di Forti, M., Atakan, Z., Ismail, K., 2015. Reasons for cannabis use in first-episode psychosis: does strength of endorsement change over 12 months? *Eur. Psychiatry* 30, 152–159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.10.007>.
- Konings, M., Bak, M., Hanssen, M., van Os, J., Krabbendam, L., 2006. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr. Scand.* 114, 55–61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00741.x>.
- Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., Hanssen, M., Graaf, R., Vollebergh, W., Bak, M., Os, J., 2005. Development of depressed mood predicts onset of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *Br. J. Clin. Psychol.* 44, 113–125. <http://dx.doi.org/10.1348/01466504X19767>.
- Krabbendam, L., van Os, J., 2005. Affective processes in the onset and persistence of psychosis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 185–189. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-005-0586-6>.
- Krebs, T.S., Johansen, P.-Ø., 2013. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 8, e63972. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>.
- Linscott, R.J., van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291712001626>.
- Liraud, F., Droulout, T., Parrot, M., Verdoux, H., 2004. Agreement between self-rated and clinically assessed symptoms in subjects with psychosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 192, 352–356.
- Lopes, C.S., Rodrigues, L.C., Sichieri, R., 1996. The lack of selection bias in a snowball sampled case-control study on drug abuse. *Int. J. Epidemiol.* 25, 1267–1270.
- Mané, A., Fernández-Expósito, M., Bergé, D., Gómez-Pérez, L., Sabaté, A., Toll, A., Díaz, L., Díez-Aja, C., Perez, V., 2015. Relationship between cannabis and psychosis: reasons for use and associated clinical variables. *Psychiatry Res.* 229, 70–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.070>.
- Maric, N., Krabbendam, L., Vollebergh, W., de Graaf, R., van Os, J., 2003. Sex differences in symptoms of psychosis in a non-selected, general population sample. *Schizophr. Res.* 63, 89–95.
- Martin, J.A., Penn, D.L., 2001. Social cognition and subclinical paranoid ideation. *Br. J. Clin. Psychol. Br. Psychol. Soc.* 40, 261–265.
- Maxwell, M.E., 1992. Manual for the FIGS. Clinical Neurogenetics Branch, National

- Institute of Mental Health, Bethesda, MD.
- McGlashan, T.H., Bardenstein, K.K., 1990. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophr. Bull.* 16, 319–329.
- Mickey, R.M., Greenland, S., 1989. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am. J. Epidemiol.* 129, 125–137.
- Miller, P., Lawrie, S.M., Hodges, A., Clafferty, R., Cosway, R., Johnstone, E.C., 2001. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 36, 338–342.
- Moore, T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319–328. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3).
- Mossaheb, N., Becker, J., Schaefer, M.R., Klier, C.M., Schloegelhofer, M., Papageorgiou, K., Amminger, G.P., 2012. The Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 141, 210–214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.008>.
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., Kulkarni, J., 2012. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr. Res. Treat.* 2012, 1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/916198>.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H., 2000. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1053–1058.
- Power, L., Polari, A.R., Yung, A.R., McGorry, P.D., Nelson, B., 2016. Distress in relation to attenuated psychotic symptoms in the ultra-high-risk population is not associated with increased risk of psychotic disorder. *Early Interv. Psychiatry* 10, 258–262. <http://dx.doi.org/10.1111/eip.12233>.
- Rapado-Castro, M., McGorry, P.D., Yung, A., Calvo, A., Nelson, B., 2015. Sources of clinical distress in young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 165, 15–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.022>.
- Riecher-Rössler, A., Häfner, H., 2000. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr. Scand.* S58–S62.
- Ros-Morente, A., Vilagra-Ruiz, R., Rodríguez-Hansen, G., Wigman, J.H., Barrantes-Vidal, N., 2011. Process of adaptation to Spanish of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Actas Esp. Psiquiatr.* 39, 95–105.
- Rössler, W., Hengartner, M.P., Angst, J., Ajdacic-Gross, V., 2012. Linking substance use with symptoms of subclinical psychosis in a community cohort over 30 years: linking substance use with psychotic symptoms. *Addiction* 107, 1174–1184. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03760.x>.
- Ruiz-Veguilla, M., Barrigón, M.L., Hernández, L., Rubio, J.L., Gurpegui, M., Sarraeina, 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. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1036–1043. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.003>.
- Stefanis, N.C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C.N., Van Os, J., 2004. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 99, 1333–1341. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x>.
- Stefanis, N.C., Hanssen, M., Smirnis, N.K., Avramopoulos, D.A., Evdokimidis, I.K., Stefanis, C.N., Verdoux, H., Van Os, J., 2002. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol. Med.* 32, 347–358.
- Sun, M., Hu, X., Zhang, W., Guo, R., Hu, A., Mwansisya, T.E., Zhou, L., Liu, C., Chen, X., Huang, X., Shi, J., Chiu, H.F.K., Liu, Z., 2015. Psychotic-like experiences and associated socio-demographic factors among adolescents in China. *Schizophr. Res.* 166, 49–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.031>.
- van Nierop, M., van Os, J., Gunther, N., Myin-Germeyns, I., de Graaf, R., ten Have, M., van Dorsselaer, S., Bak, M., van Winkel, R., 2012. Phenotypically continuous with clinical psychosis, discontinuous in need for care: evidence for an extended psychosis phenotype. *Schizophr. Bull.* 38, 231–238. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbr129>.
- van Os, J., Linscott, R.J., Myin-Germeyns, 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. *Psychol. Med.* 39, 179. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291708003814>.
- Verdoux, H., van Os, J., 2002. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr. Res.* 54, 59–65.
- Verdoux, H., van Os, J., Maurice-Tison, S., Gay, B., Salamon, R., Bourgeois, M.L., 1999. Increased occurrence of depression in psychosis-prone subjects: a follow-up study in primary care settings. *Compr. Psychiatry* 40, 462–468.
- Weaver, T., Madden, P., Charles, V., Stimson, G., Renton, A., Tyrer, P., Barnes, T., Bench, C., Middleton, H., Wright, N., Paterson, S., Shanahan, W., Seivewright, N., Ford, C., 2003. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 183, 304–313.
- Wigman, J.T.W., van Winkel, R., Raaijmakers, Q.A.W., Ormel, J., Verhulst, F.C., Reijneveld, S.A., van Os, J., Vollebergh, W.A.M., 2011a. Evidence for a persistent, environment-dependent and deteriorating subtype of subclinical psychotic experiences: a 6-year longitudinal general population study. *Psychol. Med.* 41, 2317–2329. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291711000304>.
- Wigman, J.T.W., Vollebergh, W.A.M., Raaijmakers, Q.A.W., Iedema, J., van Dorsselaer, S., Ormel, J., Verhulst, F.C., van Os, J., 2011b. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence—a cross-sample replication. *Schizophr. Bull.* 37, 850–860. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp154>.
- World Health Association, 1993. Composite International Diagnostic Interview (CIDI) version 1.1 (WWW Document).
- Yung, A.R., Buckby, J.A., Cotton, S.M., Cosgrave, E.M., Killackey, E.J., Stanford, C., Godfrey, K., McGorry, P.D., 2006. Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. *Schizophr. Bull.* 32, 352–359. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbj018>.

TERCER ARTÍCULO

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286-avance-resumen-efectos-del-trauma-infantil-el-S1888989119300229>

Resumen

Introducción: El trauma infantil ha sido descrito como un factor de riesgo para la psicosis. Diferentes tipos de experiencias traumáticas en la infancia podrían conducir a diferentes manifestaciones clínicas en los trastornos psicóticos.

Material y métodos: Estudiamos las diferencias en la cognición social (reconocimiento de emociones y teoría de la mente) y los síntomas clínicos en una muestra de 62 pacientes con psicosis (menos de cinco años de enfermedad) y trauma infantil, analizando los resultados en cada tarea según el tipo de trauma.

Resultados: Los pacientes psicóticos con antecedentes de trauma infantil distinto al abuso sexual reconocieron mejor el miedo una tarea de reconocimiento facial de emociones (especialmente cuando la imagen facial no estaba degradada) que los participantes con antecedentes de abuso sexual o sin antecedentes de trauma infantil ($P = 0.008$). También encontramos que el grupo que había sufrido abuso sexual no mostró mejoría en el reconocimiento del miedo cuando se le expuso a estímulos más intensos (comparación forma degradada y no degradada), aunque esta diferencia intergrupar no alcanzó significación estadística ($P = 0.064$). No hemos encontrado otras diferencias entre los grupos de abuso, ni en los síntomas clínicos (factores PANSS) ni en las puntuaciones de Hinting Task.

Conclusión: Hemos encontrado diferencias en el reconocimiento del miedo entre pacientes con trastornos psicóticos que han experimentado diferentes tipos de trauma infantil.



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Efectos del trauma infantil en el reconocimiento de la expresión facial de miedo en psicosis

Antía Brañas^{a,b}, Guillermo Lahera^{b,c}, María Luisa Barrigón^{d,e}, Manuel Canal-Rivero^f
y Miguel Ruiz-Veguilla^{g,*}

^a Departamento de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^c CIBERSAM, Madrid, España

^d Departamento de Psiquiatría, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^e Universidad Autónoma, Madrid, España

^f Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^g 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, España

Recibido el 27 de agosto de 2018; aceptado el 9 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Trastornos psicóticos;
Esquizofrenia;
Cognición social;
Trauma infantil

Resumen

Introducción: El trauma infantil ha sido descrito como un factor de riesgo para la psicosis. Diferentes tipos de experiencias traumáticas en la infancia podrían conducir a distintas manifestaciones clínicas en los trastornos psicóticos.

Material y métodos: Estudiamos las diferencias en la cognición social (reconocimiento de emociones y teoría de la mente) y los síntomas clínicos en una muestra de 62 pacientes con psicosis (menos de 5 años de enfermedad) y trauma infantil, analizando los resultados en cada tarea según el tipo de trauma.

Resultados: Los pacientes psicóticos con antecedentes de trauma infantil distinto al abuso sexual fueron más capaces de reconocer el miedo en una tarea de reconocimiento facial de emociones (especialmente cuando la imagen facial no estaba degradada) que los participantes con antecedentes de abuso sexual o sin antecedentes de trauma infantil ($p=0,008$). También encontramos que el grupo que había sufrido abuso sexual no mostró mejora en el reconocimiento del miedo cuando se le expuso a estímulos más intensos (comparación forma degradada y no degradada), aunque esta diferencia intergrupar no alcanzó significación estadística ($p=0,064$). No hemos encontrado otras diferencias entre los grupos de abuso, ni en los síntomas clínicos (factores PANSS) ni en las puntuaciones de Hinting Task.

Conclusión: Hemos encontrado diferencias en el reconocimiento del miedo entre pacientes con trastornos psicóticos que han experimentado diferentes tipos de trauma infantil.

© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mruizveguilla@yahoo.com, miguel.ruiz.veguilla.sspa@juntadeandalucia.es (M. Ruiz-Veguilla).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.005>

1888-9891/© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Brañas A, et al. Efectos del trauma infantil en el reconocimiento de la expresión facial de miedo en psicosis. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.005>

KEYWORDS

Psychotic disorders;
Schizophrenia;
Social cognition;
Trauma

Effects of childhood trauma on facial recognition of fear in psychosis

Abstract

Introduction: Childhood trauma has been reported as a risk factor for psychosis. Different types of traumatic experiences in childhood could lead to different clinical manifestations in psychotic disorders.

Material and methods: We studied differences in social cognition (emotion recognition and theory of mind) and clinical symptoms in a sample of 62 patients with psychosis (less than 5 years of illness) and childhood trauma, analysing performance by trauma type.

Results: Psychotic patients with a history of childhood trauma other than sexual abuse were more capable of recognizing fear as a facial emotion (especially when facial stimuli were non-degraded) than participants with a history of sexual abuse or with no history of childhood trauma ($P = .008$). We also found that the group that had suffered sexual abuse did not show improvement in fear recognition when exposed to clearer stimuli, although this intergroup difference did not reach statistical significance ($P = .064$). We have not found other differences between abuse groups, neither in clinical symptoms (PANSS factors) nor in Hinting Task scores.

Conclusion: We have found differences in fear recognition among patients with psychotic disorders who have experienced different types of childhood trauma.

© 2019 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La cognición social es la capacidad de procesar y aplicar la información social¹. La cognición social se divide normalmente en 5 dominios: procesamiento emocional (que se compone de 4 componentes: identificar las emociones, facilitar las emociones, comprender las emociones y gestionar las emociones²), la percepción social, el conocimiento social, la teoría de la mente, y los sesgos atribucionales^{3,4}. Los estudios previos en individuos con esquizofrenia han descrito un deterioro de la teoría de la mente^{5,6} y déficits en el reconocimiento de emociones¹ en estos pacientes. Además, los sujetos con trastornos psicóticos tienen mayor dificultad para reconocer las emociones negativas⁷ a la hora de completar las tareas de reconocimiento de emociones.

El desempeño de las tareas de cognición social se ha propuesto como un factor predictivo potente de los resultados funcionales en la psicosis^{8,9}. Los estudios previos han descrito diferencias por sexos en los trastornos psicóticos¹⁰, así como diferencias en cuanto a cognición social y percepción de las emociones^{9,11}, reportando una mayor activación de la amígdala en mujeres expuestas a estímulos negativos, y un incremento de la respuesta de la amígdala a estímulos positivos en varones¹¹. Los malos resultados de las tareas de reconocimiento de emociones se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad¹, los síntomas negativos¹² y otras variables como la edad¹.

El trauma infantil ha sido descrito como un factor de riesgo de psicosis¹³⁻¹⁵. En un metanálisis previo, Varese et al.¹⁴ encontraron un odds ratio (OR) de 2,78 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2,34-3,31) para la adversidad infantil, al estudiar el riesgo de psicosis. Otros estudios reflejaron esta asociación entre la adversidad infantil y los síntomas psicóticos subclínicos (SPS)^{16,17} y los estados mentales de alto riesgo¹⁸. Los diferentes tipos de episodios traumáticos infantiles se han asociado a las variaciones del

riesgo de trastornos psicóticos. En un metanálisis¹⁴, diferentes OR fueron descritos para abuso sexual (OR: 2,38; IC 95%: 1,98-2,87), abuso físico (OR: 2,95; IC 95%: 2,25-3,88), abuso emocional (OR: 3,4; IC 95%: 2,06-5,62), bullying (OR: 2,39; IC 95%: 1,83-3,11) y negligencia (OR: 2,9; IC 95%: 1,71-4,92), no encontrándose asociación estadística para la pérdida parental ($p = 0,154$). Algunos trabajos previos¹⁹⁻²¹ han descrito que los individuos con alto riesgo de psicosis, con antecedentes de abuso sexual, pero no con otros tipos de trauma, tendrían más probabilidad de desarrollar un primer episodio de psicosis.

Los diferentes tipos de trauma podrían conducir también al desarrollo de síntomas específicos^{22,23}. Estudios previos han encontrado que los pacientes con trastorno bipolar y una historia previa de negligencia emocional tienen una menor capacidad de reconocer la ira en otros²⁴, y un perfil psicopatológico y cognitivo más grave ha sido asociado a los antecedentes de negligencia emocional y física entre los individuos con trastornos psicóticos²⁵. Además, las alucinaciones auditivas se han vinculado a los antecedentes de abuso sexual en la infancia^{26,27}, también se han asociado las víctimas femeninas de abusos sexuales, con un primer episodio de esquizofrenia, a las alucinaciones auditivas²⁸, y se ha evidenciado el incremento de la paranoia entre los individuos criados en instituciones²⁶. Algunos estudios previos han descrito también un efecto más pronunciado del abuso sexual en la transición a psicosis entre los individuos de alto riesgo^{19,20}, en comparación con otros tipos de trauma.

A semejanza de otras relaciones entre los antecedentes de trauma infantil y los síntomas de trastornos psicóticos, nuestra hipótesis es que: 1) los diferentes tipos de trauma pueden conducir a diferencias en los síntomas clínicos, 2) las experiencias infantiles adversas pueden afectar a las diferentes tareas de cognición social (teoría de la mente, identificación de emociones, etc.), y 3) el abuso sexual puede producir un efecto diferente sobre la cognición social

que otros tipos de trauma. El objetivo de nuestro estudio es probar las diferencias en cuanto a reconocimiento de las emociones y teoría de la mente, basándonos en el tipo de trauma reportado en la infancia, centrándonos especialmente en la cuestión de si el abuso sexual produce diferentes efectos.

Métodos

Procedimientos y muestra

Reclutamos a los participantes a través de los servicios de salud mental del área sur de Granada y de la provincia de Jaén (España). Captamos a los pacientes procedentes de las unidades de hospitalización y los evaluamos en el momento de recibir el alta. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: 1) edad comprendida entre 18 y 65 años, 2) diagnóstico previo de psicosis funcional según los códigos de psicosis 295-298 de DSM-IV TR (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, episodios de trastorno bipolar con características psicóticas, trastorno depresivo mayor con características psicóticas, trastorno delirante, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado²⁹), y 3) duración de la enfermedad inferior a 5 años. Los criterios de exclusión fueron tener un IQ inferior a 70, medido mediante la prueba TONI-2 de inteligencia no verbal³⁰, antecedentes previos de traumatismo craneal con pérdida de conciencia > 1 h, antecedentes de enfermedad neurológica mayor o de enfermedad médica con componente neurológico.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. El protocolo de investigación fue aprobado por los comités locales de ética de investigación clínica de los hospitales de Granada y Jaén.

Instrumentos

Valoración clínica

Se registraron los datos sociales y demográficos sobre edad, sexo y nivel educativo. Se valoró la presencia e intensidad de los síntomas psicóticos utilizando la Positive and Negative Syndrome Scale (escala PANSS)³¹, que ha sido validada para su uso en pacientes españoles³². En nuestro análisis utilizamos los 8 factores descritos por Peralta y Cuesta³³, es decir, positivo, negativo, desorganización, excitación, ansiedad, preocupación, depresión y somatización.

Prueba «Degraded Facial Affect Recognition»

La prueba Degraded Facial Affect Recognition (DFAR)³⁴ es una medida del reconocimiento de emociones. Esta tarea de cognición social mide el reconocimiento facial de emociones en fotografías degradadas. A los sujetos se les presentan fotografías de 4 actores (2 varones y 2 mujeres) con diferentes expresiones faciales (alegría, enfado, miedo, neutra). Las caras que expresan emociones se muestran con un 100% (alta intensidad) y un 70% de intensidad (forma degradada) para incrementar la dificultad de la tarea; por otro lado, se presentan caras neutras solo en la forma de alta intensidad. La tarea se compone de 64 ítems, mostrando 16 imágenes faciales para cada categoría emocional (8 para cada intensidad). Se solicita a los sujetos que identifiquen la expresión en cada cara. Nuestro análisis

tuvo en cuenta el número total de respuestas correctas por expresión facial, así como las diferencias encontradas para cada emoción según la intensidad de la imagen.

Prueba «Hinting Task» o test de las insinuaciones

La teoría de la mente se valoró mediante la prueba Hinting Task. Dicha prueba mide la capacidad de los sujetos para inferir las intenciones reales ocultas tras el lenguaje indirecto. La tarea original se compone de 10 relatos cortos que narran una interacción entre 2 personajes⁵. Todos los relatos finalizan con una pista obvia, que aporta uno de los personajes. A continuación, se pregunta al sujeto de estudio qué quería decir el personaje al aportar dicha información. En ese momento se otorga una puntuación de 2 a la respuesta correcta. Si la respuesta es incorrecta, y el sujeto necesita otra pista para proporcionar la respuesta correcta, se otorga una puntuación de 1. A las respuestas incorrectas, tras 2 intentos, se les otorga una puntuación de 0. La versión original se adaptó y validó al español³⁵. Para nuestro estudio, empleamos una versión abreviada que contenía 4 relatos utilizados previamente en investigación^{36,37}. La puntuación se calculó como la suma de todos los ítems, con valores de 0 a 8.

Trauma infantil

Para valorar los antecedentes de trauma en la infancia realizamos una entrevista semiestructurada, utilizada en estudios previos^{17,38}. Preguntamos a los sujetos si habían experimentado algún tipo de trauma (negligencia emocional, abuso psicológico, abuso físico o abuso sexual) antes de los 16 años. Los sujetos puntuaron la frecuencia de cada tipo de trauma sobre una escala de 6 puntos: 1 nunca, 2 una vez, 3 a veces, 4 regularmente, 5 a menudo y 6 muy a menudo. Para negligencia emocional, abuso psicológico y abuso físico, consideramos que un sujeto había experimentado trauma infantil cuando la puntuación indicada del tipo particular de trauma era > 3; por contra, y en consistencia con los estudios previos^{17,38}, consideramos que los sujetos no habían experimentado trauma infantil en particular cuando la puntuación para un ítem determinado era de 3 o menos. Para el abuso sexual, consideramos que los sujetos habían experimentado trauma cuando la puntuación fue > 1 (es decir, al menos una vez durante la infancia). Para el análisis, dividimos el trauma en 3 grupos: ausencia de trauma, trauma de cualquier tipo diferente al abuso sexual y abuso sexual; en otras palabras, este último grupo incluía a todos los sujetos que habían padecido abuso sexual cualquier número de veces, independientemente de si habían experimentado algún otro tipo de trauma.

Análisis de los datos

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSSTM (versiones 21.0-23.0). En primer lugar, analizamos las diferencias en cuanto a reconocimiento de emociones entre los grupos. Utilizamos la prueba Kolmogorov-Smirnov para medir la normalidad de la distribución de las puntuaciones, que reveló que únicamente el reconocimiento de las expresiones faciales de alegría no siguió una distribución normal. Las diferencias en cuanto a reconocimiento de la alegría se evaluaron mediante la prueba Kruskal-Wallis, y el

Tabla 1 Datos sociales y demográficos y puntuaciones PANSS

	Sin abusos (N = 30)	Abuso físico o emocional (N = 23)	Abuso sexual (N = 9)	p
Edad (media $\pm$ DE)	30,41 $\pm$ 8,62	32,26 $\pm$ 8,45	30,78 $\pm$ 6,83	0,723
Sexo (N/% varones)	16/55,2%	15/65,2%	2/22,2%	0,089
Años de formación (media $\pm$ DE)	9,07 $\pm$ 4,41	8,41 $\pm$ 3,55	7 $\pm$ 2,87	0,387
Puntuaciones PANSS (media $\pm$ DE)				
PANSS positiva	19,89 $\pm$ 5,32	20,05 $\pm$ 4,32	21,67 $\pm$ 6,75	0,663
PANSS negativa	18,04 $\pm$ 9,33	14,26 $\pm$ 7,01	19,89 $\pm$ 9,68	0,163
PANSS psicopatología general	35,15 $\pm$ 11,92	32,22 $\pm$ 6,19	35,78 $\pm$ 9,64	0,489
PANSS total	73,08 $\pm$ 20,33	66,55 $\pm$ 13,67	77,33 $\pm$ 21,3	0,263

Prueba ANOVA o χ^2 , según el caso.

reconocimiento del resto de emociones se valoró con una prueba ANOVA unidireccional, valorando las diferencias dentro de los grupos con un análisis post hoc (Tukey). A continuación estudiamos las diferencias entre los grupos para el resto de las variables (sexo, edad, años de formación y factores PANSS) utilizando ANOVA o la prueba χ^2 , según el caso. Después de esto, realizamos un análisis ANCOVA multivariante, tomando como covariables aquellas variables significativamente diferentes entre los grupos.

Construimos un modelo lineal general para medidas repetidas, para comparar el efecto longitudinal de la mejora en el reconocimiento de emociones con mayor intensidad de imagen (mejora entre las formas degradada y no degradada) entre los diferentes grupos de abusos. Este mismo efecto se midió también dentro de cada grupo con la prueba t de Student (grupo sin abusos y grupos con abuso físico o emocional), y por medio de pruebas no paramétricas para el grupo de abuso sexual.

También utilizamos la prueba Kolmogorov-Smirnov para probar la distribución normal al analizar cómo se malinterpretan las expresiones faciales de miedo. Las puntuaciones que indican malinterpretación de las expresiones faciales de miedo, que se interpretaron como expresiones neutras, siguieron una distribución normal; las puntuaciones de las expresiones de miedo, confundidas con las expresiones de alegría o enfado, no siguieron una distribución normal. Utilizamos una prueba ANOVA con análisis post hoc (Tukey) para analizar las diferencias entre los grupos de abusos, de la frecuencia con la que el miedo se interpretó incorrectamente como expresión neutra, y una prueba Kruskal-Wallis con el resto de puntuaciones («miedo confundido con enfado» y «miedo confundido con alegría»).

Resultados

Características de la muestra y grupos de abusos

Incluimos en el análisis a 62 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico. Dividimos la muestra en 3 grupos de abusos, según describimos en la sección de métodos.

La [tabla 1](#) muestra las diferencias en cuanto a edad, sexo, años de formación y puntuación PANSS entre los grupos. No

encontramos diferencias en la distribución de dichas variables entre los grupos (ni en los 8 factores de PANSS, ni en las subescalas clásicas). Se aportan más detalles en el [material suplementario](#).

Diferencias en reconocimiento de emociones y resultados de Hinting Task entre los grupos

En primer lugar analizamos las diferencias intergrupales en cuanto a reconocimiento de emociones (alegría, miedo, enfado, neutra). No encontramos diferencias entre los grupos en términos de reconocimiento de las caras de alegría, enfado o neutras, ni tampoco en la puntuación total (forma degradada o de alta intensidad). Tampoco encontramos diferencias en las puntuaciones de Hinting Task. Sin embargo, encontramos diferencias en el reconocimiento de la expresión de miedo ($p=0,028$) entre los grupos. El análisis post hoc para esta tarea reveló que no existían diferencias entre el grupo sin abuso y el grupo de abuso sexual ($p=0,859$), y encontramos una tendencia hacia la significación estadística al comparar el grupo que no padeció abusos y el grupo con abusos físico o emocional ($p=0,05$) y entre el grupo con abusos físico o emocional, y el grupo con abuso sexual ($p=0,079$). La [tabla 2](#) refleja estos resultados.

Diferencias en el reconocimiento del miedo en las formas degradada y no degradada (alta intensidad)

Cuando estudiamos estas diferencias, teniendo en cuenta las diferencias de intensidad de las imágenes, no encontramos diferencias entre los grupos en cuanto a reconocimiento del miedo al utilizar la imagen degradada (baja intensidad) ($p=0,353$). Se presentaron diferencias en cuanto al reconocimiento de la presentación del miedo de alta intensidad (sin degradación de la imagen) ($p=0,008$), las puntuaciones del grupo que no padeció abusos fueron similares a las del grupo de abuso sexual, encontrándose diferencias en comparación con el grupo que incluía individuos que habían sufrido abusos físicos, emocionales o psicológicos. Las diferencias entre los grupos se reflejan en la [tabla 3](#) y la [figura 1](#). También estudiamos la mejora en cuanto al reconocimiento de emociones debido a una mayor intensidad de la imagen (diferencias en cuanto a reconocimiento de emociones entre las formas de

Tabla 2 Diferencias en cuanto a reconocimiento de las emociones y resultados de Hinting Task entre los grupos de abusos

	Sin abuso (N = 30) (media $\pm$ DE)	Abuso físico o emocional (N = 23) (media $\pm$ DE)	Abuso sexual (N = 9) (media $\pm$ DE)	p
Caras de alegría	13,87 $\pm$ 3,05	13,52 $\pm$ 2,57	13,78 $\pm$ 2,05	0,525
Caras de enfado	9,33 $\pm$ 3,09	9,57 $\pm$ 3,29	8,89 $\pm$ 2,8	0,859
Caras neutras	12,27 $\pm$ 3,16	11,61 $\pm$ 3,14	12,33 $\pm$ 3,2	0,72
Caras de miedo	5,57 $\pm$ 3,3	7,83 $\pm$ 3,45	4,89 $\pm$ 3,59	0,028 *
Respuestas correctas totales	42 $\pm$ 6,13	42,52 $\pm$ 6,01	39,89 $\pm$ 7,98	0,573
Caras de baja intensidad (caras de enfado, alegría, y miedo)	13,67 $\pm$ 2,72	14,17 $\pm$ 2,77	13,22 $\pm$ 3,8	0,673
Caras de alta intensidad (caras de enfado, alegría, y miedo)	15,7 $\pm$ 3,71	16,74 $\pm$ 3,86	14,33 $\pm$ 3,08	0,243
Puntuación Hinting Task	4,43 $\pm$ 2,81	4,33 $\pm$ 3,09	3,13 $\pm$ 3,04	0,527

* p < 0,05.

Prueba Kruskal-Wallis o ANOVA, según el caso.

Tabla 3 Diferencias en cuanto a reconocimiento del miedo

	Sin abusos (N = 30)	Abuso físico o emocional (N = 23)	Abuso sexual (N = 9)	Diferencias entre los grupos de abuso (valor de p)
Caras de miedo, forma degradada/baja intensidad (número de respuestas correctas: media $\pm$ DE)	2,2 $\pm$ 1,5	2,78 $\pm$ 1,81	2 $\pm$ 1,94	0,353
Caras de miedo, forma de alta intensidad (miedo HI) (número de respuestas correctas: media $\pm$ DE)	3,47 $\pm$ 2,15	5,04 $\pm$ 0,99	2,89 $\pm$ 2,03	0,008 *
Diferencia en cuanto a reconocimiento del miedo entre las formas de baja y alta intensidad (valor de p)	0,001*	0,000*	0,136	0,064

* p < 0,05.

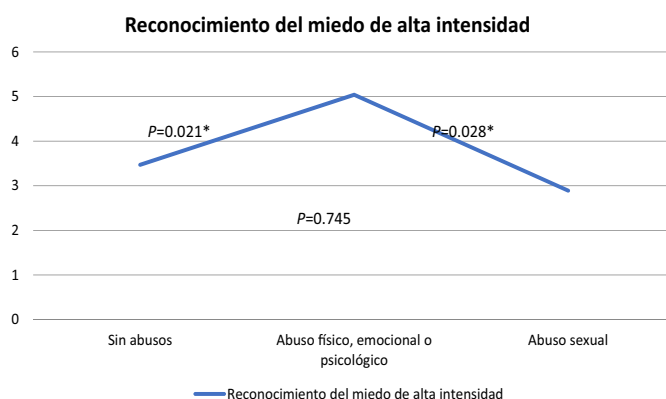


Figura 1 Diferencias en cuanto a reconocimiento del miedo de alta intensidad entre los grupos mediante ANOVA con análisis post hoc de Tukey. p < 0,05.

baja y alta intensidad). No encontramos diferencias entre los grupos con abusos, en cuanto a la mejora del reconocimiento de la alegría (p = 0,203), reconocimiento del enfado (p = 0,65), o en las puntuaciones faciales totales (expresión

de miedo, enfado y alegría) (p = 0,443). Cuando estudiamos las diferencias entre los grupos, en cuanto a mejora del reconocimiento del miedo, esta diferencia tendió hacia la significación (p = 0,064), por lo que estudiamos esta mejora

Cómo citar este artículo: Brañas A, et al. Efectos del trauma infantil en el reconocimiento de la expresión facial de miedo en psicosis. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.005>

dentro de cada grupo; solo el grupo de abuso sexual no reflejó una mejora significativa en cuanto a reconocimiento del miedo, cuando la intensidad de la imagen era mayor. Los resultados se reflejan en la [tabla 3](#).

Aunque no encontramos diferencias entre grupos para las variables analizadas previamente ([tabla 1](#)), realizamos un ajuste por sexo, teniendo en cuenta las diferencias basadas en el sexo en cuanto a cognición social, previamente descritas en la literatura^{9,11}. No incluimos otros factores en el análisis, porque un análisis intergrupar anterior no reflejó diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, años de formación, o factores PANSS ([tabla 1](#)). Tras realizar el ajuste, el sexo no reflejó significación ($p=0,86$), y las diferencias entre los grupos siguieron siendo significativas ($p=0,013$).

Diferencias entre los grupos en cuanto a malinterpretación del miedo

Cuando analizamos las diferencias entre los grupos, en cuanto a la malinterpretación del miedo, encontramos diferencias entre grupos en el número de veces que las caras que expresaban miedo se habían confundido con la expresión neutra ($p=0,03$); en un análisis post hoc, encontramos que el grupo con abuso sexual tendía a malinterpretar el miedo como expresión neutra, con mayor frecuencia que el grupo con abusos físico o emocional ($p=0,04$), pero no encontramos esta diferencia entre otros grupos ($p=0,531$ entre el grupo con abuso sexual y el grupo que no padeció abusos, y $p=0,12$ entre el grupo que no padeció abusos y el grupo de abusos físico o emocional). No encontramos diferencias entre los grupos para los casos en que las caras que expresaban miedo fueron confundidas con las caras de enfado ($p=0,883$) o alegría ($p=0,148$).

Discusión

Principales hallazgos

Encontramos diferencias entre los grupos que padecieron abusos en cuanto a reconocimiento del miedo. Según nuestros resultados, los pacientes psicóticos con antecedentes de trauma infantil, distinto al abuso sexual, reconocieron las expresiones faciales de miedo mejor que los participantes con antecedentes de abuso sexual, o sin antecedentes de trauma infantil. A diferencia del resto de los grupos estudiados, los pacientes psicóticos con abuso sexual previo no mejoraron su capacidad de reconocer el miedo al aumentar intensidad de imagen (aunque las diferencias entre los grupos no alcanzaron significación estadística). Estos individuos tendieron a malinterpretar las caras de miedo como neutras con mayor frecuencia que aquellos con antecedentes previos de abuso no sexual, aunque esta frecuencia no fue superior a la encontrada en el grupo que no padeció abusos. No encontramos diferencias entre los grupos con abusos, ni con respecto al reconocimiento de otras emociones, ni a los síntomas clínicos (factores PANSS), ni a las puntuaciones de la prueba de Hinting Task.

Comparación con estudios previos y explicaciones posibles

Existe abundante literatura acerca de la relación entre el trauma infantil y los trastornos psicóticos en la edad adulta, pero pocos trabajos han explorado cómo afecta el trauma a la cognición social en personas con trastornos psicóticos. Tanto el estrés en los primeros años como los trastornos psicóticos se han asociado a cambios tales como incremento de la respuesta del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal (HHA), elevación de la dopamina estriatal, y mayor respuesta posterior al estrés^{39,40}. Lardinois et al.⁴¹, en una muestra de individuos con psicosis, describieron que aquellos con antecedentes de trauma en la infancia responden más al estrés posterior, en lugar de ser más resistentes. Reininghaus et al.⁴² encontraron una asociación entre la anticipación de amenazas y las experiencias psicóticas en individuos con un primer episodio de psicosis y altos niveles de abuso sexual, aunque los autores reportaron el efecto opuesto en los controles, con una menor reacción emocional negativa intensa y anticipación a la amenaza de estrés medioambiental en individuos expuestos a altos niveles de abuso sexual. Pollak et al.⁴³, en una muestra de niños de 9 años, describieron que aquellos que habían experimentado altos niveles de ira parental y abuso físico reconocieron antes el enfado (la tarea consiste en imágenes progresivas adoptando una emoción de miedo, enfado, tristeza, alegría y sorpresa), aunque otro estudio reciente no encontró asociación alguna entre los antecedentes de diferentes situaciones de adversidad en la infancia y el reconocimiento de las emociones en una muestra no clínica de niños⁴⁴. Estos resultados son consistentes con los hallados en nuestra muestra, ya que encontramos que los individuos con trauma infantil diferente al abuso sexual reconocían mejor las caras de miedo en la tarea DFAR.

La disociación se caracteriza por un rango de anomalías en la percepción de uno mismo y el mundo, y con la compartimentalización de las funciones psicológicas relativas a la identidad⁴⁵. La disociación ha sido propuesta como un factor mediador entre el trauma infantil y los síntomas psicóticos como las alucinaciones^{46,47}. Este papel mediador es particularmente sólido para el abuso sexual, si lo comparamos con otros tipos de trauma⁴⁸. El abuso sexual se asoció también a unos mayores niveles de disociación en adultos con esquizofrenia^{48,49}. De modo similar, Lysaker et al. reportaron que los pacientes con esquizofrenia que reconocían sus propias emociones, pero no las de los demás, presentaban niveles más altos de abuso sexual en la infancia⁵⁰. Se ha propuesto también que la depresión y la ansiedad tienen una función mediadora entre el abuso sexual infantil y la psicosis²¹. En nuestra muestra, los individuos con antecedentes de abuso sexual fueron menos capaces de reconocer el miedo facial que aquellos con trauma infantil diferente al abuso sexual. Estos individuos tendieron a confundirlo con la expresión neutra, y su capacidad para reconocer las expresiones faciales de miedo no mejoró cuando las imágenes eran más nítidas. Esta dificultad para reconocer el miedo puede guardar relación con el proceso de disociación y la dificultad para interpretar otros estados mentales, que han sido vinculados al abuso sexual. Nuestros hallazgos no aportan respaldo suficiente para confirmar esta hipótesis,

ya que no contamos con información relativa a los síntomas disociativos en nuestra muestra.

Solo encontramos un trabajo previo que analizara las diferencias en cuanto a cognición social entre individuos con trastornos psicóticos estratificados por diferentes tipos de trauma infantil. En su estudio, García et al.²⁵ utilizan una tarea diferente que evalúa la capacidad de gestionar las emociones. Ellos encontraron que una peor cognición social estaba asociada a la negligencia física y emocional²⁵, y no hallaron asociación con el sexo. En nuestro trabajo, utilizamos medidas de otros dominios de cognición social (reconocimiento de las emociones y teoría de la mente), por lo que no pueden compararse nuestros resultados y los suyos.

No encontramos diferencias en cuanto a síntomas (factores PANSS) entre los grupos. Un estudio previo realizado por Ajnakina et al.⁵¹, en una muestra de 236 pacientes con un primer episodio de psicosis, mostraron una asociación entre los síntomas positivos y el abuso sexual infantil, el abuso físico y la separación parental. También encontraron más síntomas de la dimensión de excitación en personas que habían sido acogidas en la infancia. Nuestra muestra es de menor tamaño, y no utilizamos los mismos factores para nuestro análisis de los síntomas PANSS. Además, clasificamos de manera diferente los tipos de trauma infantil, lo cual puede explicar el hecho de que no encontráramos la misma asociación. Otros investigadores han hallado una mayor severidad de los síntomas positivos en individuos con trauma infantil precoz^{52,53}, nosotros no encontramos dichas diferencias en nuestra muestra. No hallamos diferencias en cuanto a factores depresivos o de ansiedad entre los grupos de abusos. No recogimos más información acerca de los síntomas afectivos o de ansiedad, más allá de los factores PANSS, lo cual podría constituir también una limitación de nuestro estudio.

Tampoco encontramos diferencias en cuanto a los resultados de la teoría de la mente entre los grupos. Un estudio reciente en individuos con trastornos psicóticos describió diferencias en la activación de regiones cerebrales, mientras los sujetos con psicosis completaban una tarea de la teoría de la mente, asociadas a una exposición previa a trauma infantil, aunque no se observaron diferencias en cuanto a desempeño de la tarea⁵⁴. Los autores no analizaron las diferencias entre los tipos de trauma.

Puntos fuertes y limitaciones

Un componente clave de este estudio es la división de los participantes del estudio por tipo de trauma infantil. Muchos individuos con trastornos psicóticos presentan más de un tipo de trauma en la infancia. En nuestra muestra, 6 de 9 individuos del grupo de abuso sexual tenían también antecedentes de otros tipos de trauma (definidos como puntuación > 3). Las adversidades específicas no suelen producirse de manera aislada, por lo que intentamos separar el efecto de un único tipo de trauma, es decir, el abuso sexual, del efecto causado por otros tipos de trauma, para contar con más información sobre los efectos particulares del abuso sexual. Nuestro cuestionario sobre el trauma infantil solo realizó preguntas acerca del abuso sexual con contacto ser tocado o forzado a tocar por lo que

clasificamos como presencia cualquier respuesta positiva sobre este ítem, a diferencia de otros trabajos^{19,50,55,56}. En nuestra muestra, el grupo con antecedentes de abuso sexual incluyó a un pequeño número de individuos. El tamaño de nuestra muestra es también una limitación de este estudio y, por ello, nuestros resultados deberían interpretarse con cautela.

A fin de minimizar el efecto de la cronicidad, solo incluimos a los sujetos con menos de 5 años de enfermedad. En los estudios previos, la cognición social se ha reflejado como un marcador de rasgo⁵⁷, que se encuentra presente en las etapas tempranas⁵⁸ y es independiente del curso de la enfermedad^{59,60}. En línea con otros estudios^{25,51,61}, incluimos a personas con trastornos psicóticos (códigos de trastornos psicóticos 295-298 de DSM-IV TR).

Otra posible limitación de nuestro estudio surge del hecho de que el trauma infantil se registró retrospectivamente y fue autoinformado. Esto ha sido estudiado previamente, y ha demostrado su estabilidad en el tiempo y que no está influenciado por el estado mental actual en los pacientes psicóticos⁶², pero los recuerdos de los episodios traumáticos no pueden ser completamente fiables; en su lugar, pueden ser suprimidos o modificados por experiencias posteriores o componentes emocionales. Esto constituye un sesgo a considerar en los estudios sobre trauma¹⁵.

No contamos con información relativa al tratamiento farmacológico en estos individuos, lo cual podría constituir una limitación de nuestro estudio. Tampoco recabamos información adicional acerca de las situaciones infantiles, tales como adopción, tiempo vivido en una institución, o inmigración previa, que podría haber influido en nuestros resultados. Ello constituye una limitación de nuestro estudio, que debería tenerse en cuenta en la investigación futura.

Conclusión

Hallamos diferencias en cuanto al reconocimiento del miedo entre los individuos con trastorno psicótico, basándonos en el tipo de trauma infantil que habían padecido los sujetos, encontrando que los individuos con trauma infantil diferente al abuso sexual reconocían mejor el miedo. En nuestra muestra, el grupo con antecedentes de abuso sexual tendió a malinterpretar las expresiones del miedo como neutras, y su capacidad para reconocer el miedo no mejoró con una mayor intensidad de imagen. Existe una asociación bien establecida entre el trauma infantil y los trastornos psicóticos, particularmente cuando el trauma implica abuso sexual. El conocimiento sobre cómo estos sucesos llevan a los individuos a desarrollar un trastorno psicótico, o a ser más propensos a la psicosis, sigue siendo incierto. El estudio de las diferencias clínicas entre individuos con antecedentes de diferentes tipos de trauma nos ayuda a conocer mejor los distintos efectos que tienen estas experiencias, pudiendo conducir a un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en los trastornos psicóticos. Son necesarios más estudios para confirmar estas diferencias, e investigar los efectos del trauma infantil en la cognición social y la vulnerabilidad a la psicosis.

Agradecimientos

Agradecemos a Oliver Shaw su ayuda en la revisión del texto en inglés de este trabajo.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), ayuda FIS P111/02334.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses con relación a este estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.005>.

Bibliografía

1. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analytic review. *Schizophr Bull.* 2010;36:1009–19.
2. Green MF. Social cognition in schizophrenia: Recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull.* 2005;31:882–7.
3. Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;34:670–2.
4. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: An NIMH workshop on definitions assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull.* 2008;34:1211–20.
5. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating «theory of mind» in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995;17:5–13.
6. Frith CD, Corcoran R. Exploring «theory of mind» in people with schizophrenia. *Psychol Med.* 1996;26:521–30.
7. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: An overview. *Schizophr Bull.* 2007;34:408–11.
8. Couture SM. The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophr Bull.* 2006;32:S44–63.
9. Irani F, Seligman S, Kamath V, Kohler C, Gur RC. A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137:203–11.
10. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: A comprehensive literature review. *Schizophr Res Treat.* 2012;2012:1–9.
11. Stevens JS, Hamann S. Sex differences in brain activation to emotional stimuli: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia.* 2012;50:1578–93.
12. Sachs G, Steger-Wuchse D, Kryspin-Exner I, Gur RC, Katschnig H. Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;68:27–35.
13. Read J, Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: A literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:330–50.
14. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveer R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012;38: 661–71.
15. Morgan C, Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: Evidence, challenges, implications. *World Psychiatry.* 2016;15:93–102.
16. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: Cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry.* 2013;170:734–41.
17. Bak M, Krabbendam L, Janssen I, Graaf R, Vollebergh W, Os J. Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:360–6.
18. Kraan T, Velthorst E, Smit F, de Haan L, van der Gaag M. Trauma and recent life events in individuals at ultra high risk for psychosis: Review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015;161: 143–9.
19. Bechdolf A, Thompson A, Nelson B, Cotton S, Simmons MB, Amminger GP, et al. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:377–84.
20. Thompson AD, Nelson B, Yuen HP, Lin A, Amminger GP, McGorry PD, et al. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra high-risk «prodromal» population. *Schizophr Bull.* 2014;40:697–706.
21. Bebbington P, Jonas S, Kuipers E, King M, Cooper C, Brugha T, et al. Childhood sexual abuse and psychosis: Data from a cross-sectional national psychiatric survey in England. *Br J Psychiatry.* 2011;199:29–37.
22. Bentall RP, de Sousa P, Varese F, Wickham S, Sitko K, Haarmans M, et al. From adversity to psychosis: Pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49:1011–22.
23. Misiak B, Krefft M, Bielawski T, Moustafa AA, Sasiadek MM, Frydecka D. Toward a unified theory of childhood trauma and psychosis: A comprehensive review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:393–406.
24. Russo M, Mahon K, Shanahan M, Solon C, Ramjas E, Turpin J, et al. The association between childhood trauma and facial emotion recognition in adults with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2015;229:771–6.
25. García M, Montalvo I, Creus M, Cabezas Á, Solé M, Algorta MJ, et al. Sex differences in the effect of childhood trauma on the clinical expression of early psychosis. *Compr Psychiatry.* 2016;68:86–96.
26. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M, Varese F. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull.* 2012;38:734–40.
27. Shevlin M, Dorahy M, Adamson G. Childhood traumas and hallucinations: An analysis of the National Comorbidity Survey. *J Psychiatr Res.* 2007;41:222–8.
28. Misiak B, Moustafa AA, Kiejna A, Frydecka D. Childhood traumatic events and types of auditory verbal hallucinations in first-episode schizophrenia patients. *Compr Psychiatry.* 2016;66:17–22.
29. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: diagnostic statistical manual of mental disorders. 4th revised ed Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 2000.
30. Brown L, Sherbenou RJ, Johnsen SK. TONI-2. Test de Inteligencia No Verbal. Madrid: TEA Ediciones; 1994.
31. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–76.
32. Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. Validation of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1994;22:171–.

Cómo citar este artículo: Brañas A, et al. Efectos del trauma infantil en el reconocimiento de la expresión facial de miedo en psicosis. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.005>

33. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53:31–40.
34. Van't Wout M, Aleman A, Kessels R, Larøi F, Kahn R. Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res.* 2004;68:271–81.
35. Gil D, Fernández-Modamio M, Bengochea R, Arrieta M. Adaptation of the Hinting Task theory of the mind test to Spanish. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5:79–88.
36. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, Patrikelis P, Nikitopoulou S, Papadimitriou GN, et al. The relationship between insight and theory of mind in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;152:217–22.
37. Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:110–7.
38. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebbergh W, de Graaf R, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109:38–45.
39. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD, Day F, Chaddock CA, Allen P, et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res.* 2016;176:171–6.
40. Read J, Fosse R, Moskowitz A, Perry B. The traumagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry.* 2014;4:65–79.
41. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R, Van Os J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis: Childhood trauma and stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123:28–35.
42. Reininghaus U, Gayer-Anderson C, Valmaggia L, Kempton MJ, Calem M, Onyejiaka A, et al. Psychological processes underlying the association between childhood trauma and psychosis in daily life: An experience sampling study. *Psychol Med.* 2016;46:2799–813.
43. Pollak SD, Messner M, Kistler DJ, Cohn JF. Development of perceptual expertise in emotion recognition. *Cognition.* 2009;110:242–7.
44. Dunn EC, Crawford KM, Soare TW, Button KS, Raffeld MR, Smith ADAC, et al. Exposure to childhood adversity and deficits in emotion recognition: results from a large, population-based sample. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59:845–54.
45. Pearce J, Simpson J, Berry K, Bucci S, Moskowitz A, Varese F. Attachment and dissociation as mediators of the link between childhood trauma and psychotic experiences. *Clin Psychol Psychother.* 2017.
46. Perona-Garcelán S, Carrascoso- López F, García-Montes JM, Ductor-Recuerda MJ, López Jiménez AM, Vallina-Fernández O, et al. Dissociative experiences as mediators between childhood trauma and auditory hallucinations. *J Trauma Stress.* 2012;25:323–9.
47. Varese F, Barkus E, Bentall RP. Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness. *Psychol Med.* 2012;42:1025–36.
48. Schroeder K, Langeland W, Fisher HL, Huber CG, Schäfer I. Dissociation in patients with schizophrenia spectrum disorders: What is the role of different types of childhood adversity? *Compr Psychiatry.* 2016;68:201–8.
49. Lysaker PH, Davis LW, Gattton MJ, Herman SM. Associations of anxiety-related symptoms with reported history of childhood sexual abuse in schizophrenia spectrum disorders. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1279–84.
50. Lysaker PH, Gumley A, Brüne M, Vanheule S, Buck KD, Dimaggio G. Deficits in the ability to recognize one's own affects and those of others: Associations with neurocognition, symptoms and sexual trauma among persons with schizophrenia spectrum disorders. *Conscious Cogn.* 2011;20:1183–92.
51. Ajnakina O, Trotta A, Oakley-Hannibal E, di Forti M, Stilo SA, Kolliakou A, et al. Impact of childhood adversities on specific symptom dimensions in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2016;46:317–26.
52. Duhig M, Patterson S, Connell M, Foley S, Capra C, Dark F, et al. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:651–9.
53. Ruby E, Rothman K, Corcoran C, Goetz RR, Malaspina D. Influence of early trauma on features of schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 2017;11:322–33.
54. Quidé Y, Ong XH, Mohnke S, Schnell K, Walter H, Carr VJ, et al. Childhood trauma-related alterations in brain function during a Theory-of-Mind task in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017;189:162–8.
55. Shevlin M, Dorahy D, Adamson G. Trauma and psychosis: An analysis of the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 2007;164:166–9.
56. Myers B, McLaughlin KA, Wang S, Blanco C, Stein DJ. Associations between childhood adversity, adult stressful life events, and past-year drug use disorders in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav.* 2014;28:1117–26.
57. Barkl SJ, Lah S, Harris AWF, Williams LM. Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: A systematic review with meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;159:62–9.
58. Lee TY, Hong SB, Shin NY, Kwon JS. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015;164:28–34.
59. Comparelli A, Corigliano V, de Carolis A, Mancinelli I, Trovini G, Ottavi G, et al. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;143:65–9.
60. Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Helleman G, Kee K, et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull.* 2012;38:865–72.
61. Janssens M, Lataster T, Simons CJP, Oorschot M, Lardinois M, van Os J, et al. Emotion recognition in psychosis: No evidence for an association with real world social functioning. *Schizophr Res.* 2012;142:116–21.
62. Fisher HL, Craig TK, Fearon P, Morgan K, Dazzan P, Lappin J, et al. Reliability and comparability of psychosis patients' retrospective reports of childhood abuse. *Schizophr Bull.* 2011;37:546–53.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Principales hallazgos y comparación con estudios previos

Los trastornos psicóticos son enfermedades complejas en las que intervienen distintos factores de riesgo ambientales sobre una vulnerabilidad genética de base. Los trabajos que componen esta tesis exploran algunos de los factores de riesgo más replicados para psicosis, intentando profundizar en la relación existente entre el factor de riesgo y el desarrollo de los síntomas.

Hallazgos principales del primer artículo: U-shaped curve of psychosis according to cannabis use: New evidence from a snowball sample.

En nuestro trabajo encontramos diferencias en las puntuaciones de la subescala positiva de la CAPE entre los grupos de consumidores de cannabis. Concretamente esas puntuaciones seguían una forma de “U”, con puntuaciones más elevadas en los grupos de “no consumidores” y “consumidores diarios”, y puntuaciones más bajas en el grupo que mantuvo un patrón semanal-mensual de consumo. No encontramos estas diferencias en los síntomas negativos ni depresivos evaluados mediante la escala CAPE.

Al analizar por separado los factores que forman la subescala positiva encontramos diferencias entre grupos en los factores “manía”, “voces” y “experiencias de primer rango”, pero no en “paranoia”. Estas diferencias se producían en las puntuaciones entre los consumidores moderados y los diarios. La distribución en “U” de puntuaciones de los factores positivos fue descrita en las puntuaciones de “manía” y “experiencias de primer rango”. Al ajustar por posibles factores confusores solo las diferencias en las puntuaciones de “experiencias de primer rango” mantuvieron la significación.

El primer trabajo describe una asociación no lineal entre el consumo de cannabis y el desarrollo de síntomas positivos subclínicos, esta relación se describe principalmente en los síntomas schneiderianos de primer rango. Los síntomas positivos son los más frecuentemente asociados a transición a psicosis (Chapman et al., 1994), por lo que el estudio de estos tiene importancia a la hora de estudiar la vulnerabilidad para psicosis. En nuestro trabajo se describe una mayor presencia de síntomas positivos en los consumidores diarios de cannabis, siendo menores en los individuos con consumo semanal o mensual y encontrando también niveles más altos en los individuos que han consumido menos de cinco veces en la vida. La asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis ha sido establecida en múltiples trabajos previos (Arseneault et al., 2004; Gage et al., 2016; van Os et al., 2002) pero hay muchos aspectos de esta asociación que continúan siendo estudiados, como la interacción con otros factores de riesgo, genéticos o no, el efecto de los distintos componentes del cannabis o si existe una dosis de riesgo. En nuestro trabajo, la asociación entre consumo de cannabis y SPS positivos sigue una forma de U, describiendo por lo tanto una asociación no lineal, que sugiere que hay otra serie de factores que interaccionan con el cannabis modificando el riesgo para psicosis.

Una posible explicación para esta “U” puede estar relacionada con una mayor vulnerabilidad para SPS en el grupo de no consumidores. El aumento de SPS, o incluso el malestar asociado a estas experiencias, en este grupo podría estar relacionado con la discontinuación del consumo (recordemos que son sujetos con consumo de cannabis en menos de cinco ocasiones en la vida). La presencia de menos SPS en el grupo de consumidores semanales puede estar relacionada a su vez con una mayor presencia de factores protectores asociados a este grupo, algunos factores protectores para la adicción pueden serlo también para SPS de manera que no han desarrollado una

adicción a cannabis y tienen menor presencia de SPS. Desafortunadamente nuestro estudio no aporta información suficiente para confirmar o no estas hipótesis que hablarían a su vez de una vulnerabilidad individual.

Otra posible explicación de esta asociación no lineal, que se aborda en el primer trabajo, puede estar en los distintos componentes del cannabis consumido por unos y otros consumidores. Estudios recientes han descrito mayor asociación con psicosis en relación con el consumo de cannabis de alta potencia (con mayor proporción de 9THC) (Di Forti et al., 2009, 2015, 2019). Es posible que el tipo de cannabis consumido por los consumidores diarios y los consumidores no diarios (semanales-mensuales) difiera en cuanto a la potencia del mismo. En nuestro estudio no se recoge información sobre el tipo de cannabis consumido que pueda confirmar o no esta hipótesis.

Hallazgos principales del segundo artículo: Influence of depressive symptoms on distress related to positive psychotic-like experiences in women.

En este segundo trabajo se han analizado los factores asociados al malestar de los SPS, en la misma muestra del artículo anterior, y las diferencias de género. No encontramos diferencias según género en las puntuaciones de frecuencia de síntomas de la CAPE, pero sí niveles más altos de malestar asociado a los síntomas en mujeres.

Al construir un modelo de regresión lineal para el malestar asociado a los SPS positivos (los más frecuentemente asociados a transición en psicosis) solo el género, y la interacción entre síntomas depresivos y género, alcanzaron significación estadística. Al construir modelos separados por género para el malestar asociado a los síntomas positivos, los síntomas depresivos tuvieron mucho más peso en el malestar asociado a los SPS en mujeres que en hombres.

En este trabajo se explora el malestar generado por estos síntomas y los factores que lo determinan, así como la influencia del género. Al contrario de lo descrito en trabajos previos en pacientes con psicosis, en nuestra muestra las mujeres no presentaron más síntomas depresivos que los hombres (Comacchio et al., 2019), pero la presencia de estos síntomas condicionó un mayor malestar asociado a los síntomas positivos. Los síntomas ansioso-depresivos se han propuesto anteriormente como factores determinantes de la transición a psicosis (Broome et al., 2005; Krabbendam et al., 2005) proponiendo incluso determinados procesos cognitivos asociados como contribuyentes al malestar y mantenimiento de síntomas delirantes y alucinaciones (Freeman et al., 2001; Freeman y Garety, 1999, 2003).

El malestar asociado a los síntomas subclínicos puede ser el que motiva que el individuo que los sufre pida ayuda, facilitando por tanto la posibilidad de intervenir en un estadio precoz (disminuyendo el tiempo de DUP) y mejorar el pronóstico del cuadro. En nuestro trabajo la presencia de síntomas depresivos asociados sería determinante de este malestar en mujeres. Esto podría implicar que las mujeres solicitarían ayuda para el abordaje de los síntomas psicóticos positivos subumbral antes si estos se asocian a la presencia de síntomas depresivos, ya que los síntomas positivos serían vividos con mayor malestar. Estos resultados pueden estar relacionados con el mejor insight y la menor duración de la DUP descritas en mujeres en trabajos previos (Barajas et al., 2015; Comacchio et al., 2019). Conocer los factores que motivan el malestar asociado a SPS es importante para desarrollar programas específicos de intervención precoz, y las diferencias de género en las vivencias asociadas a SPS deben ser tenidas en cuenta para el desarrollo de los mismos.

Hallazgos principales del tercer artículo: Efectos del trauma infantil en el reconocimiento de la expresión facial de miedo en psicosis.

En el tercer artículo se estudian distintas medidas de cognición social y su relación con eventos traumáticos en la infancia, en una muestra de 62 pacientes con fases iniciales de psicosis, centrándonos en las diferencias en el grupo con abuso sexual. No encontramos diferencias en las puntuaciones en la PANSS, ni teoría de la mente entre los grupos de abuso (“abuso sexual”, “abuso físico o emocional” y “sin abuso”). Tampoco en el reconocimiento de las emociones de “alegría”, “enfado” o “neutras”. Encontramos diferencias en el reconocimiento del miedo, sobre todo en las expresiones faciales de miedo “no degradadas”. Los sujetos con antecedentes de trauma distinto del sexual tendían a reconocer mejor las expresiones de miedo que los sujetos sin trauma previo o con antecedentes de abuso sexual. El grupo con abuso sexual previo tendía a interpretar erróneamente las expresiones de miedo como neutras con mayor frecuencia que los otros grupos.

Al estudiar la mejora en el reconocimiento de la expresión de miedo de la forma degradada a la no degradada, solo el grupo con abuso sexual previo no presentaba mejoría en la forma no degradada, aunque las diferencias entre grupos no alcanzaban la significación estadística.

El tercer trabajo describe una posible relación entre los antecedentes traumáticos en la infancia y el reconocimiento de una emoción en concreto como es el miedo. Los individuos con antecedentes de maltrato físico o emocional reconocen mejor el miedo que el resto de individuos con un trastorno psicótico. Una exposición previa en la infancia a situaciones amenazantes puede explicar este mayor reconocimiento como una hiperactivación de la respuesta al estrés en los pacientes con psicosis (Myin-Germeys y Van Os, 2007; van Nierop et al., 2018) y va en consonancia con otros trabajos

que describen un reconocimiento más precoz de la ira en niños expuestos a maltrato (Pollak et al., 2009).

Este efecto de mayor reconocimiento de la expresión de miedo no se produce en nuestra muestra en pacientes con antecedentes de abuso sexual. Nosotros planteamos la posibilidad de que un mecanismo de disociación, relacionado con este tipo de trauma, pueda explicar esta falta de reconocimiento. La disociación se define como “un mecanismo de defensa inconsciente que implica la segregación de algún grupo de procesos mentales o conductuales del resto de la actividad psíquica de una persona; puede comportar la separación de una idea de su tono emocional acompañante” (Sadock et al., 2016). Es un mecanismo de defensa en el que se produce una desconexión entre la experiencia y la emoción, y se ha descrito frecuentemente asociado al abuso sexual en adultos con esquizofrenia (Lysaker et al., 2005; Schroeder et al., 2016). Esta separación de la emoción puede estar relacionada con el hecho de que no se produzca una mayor reacción al miedo (reconocimiento) en individuos con psicosis con abuso sexual previo, mientras sí se produce en otros tipos de trauma.

No encontramos diferencias entre los grupos que habían sufrido diferentes tipos de abuso en otras variables como las subescalas o factores de la PANSS, el reconocimiento de otras emociones (alegría, tristeza y enfado), ni en las puntuaciones de la tarea de teoría de la mente.

Fortalezas y limitaciones

Primer artículo: U-shaped curve of psychosis according to cannabis use: New evidence from a snowball sample.

Una de las fortalezas de los dos primeros trabajos es que la selección de la muestra “en bola de nieve” controla en parte el efecto del ambiente. A diferencia de

otros trabajos sobre cannabis y psicosis, que dicotomizan el consumo, nosotros hemos establecido grados de consumo. En nuestro trabajo además se han tenido en cuenta variables confusoras, como otros consumos y la exclusión social, a la hora de estudiar el efecto.

Como principal limitación hay que destacar los niveles elevados de consumo de otras sustancias en esta muestra. Además hay que tener también en cuenta que el muestreo en bola de nieve puede influir en la selección de los no consumidores (por ejemplo un individuo consumidor puede seleccionar un no consumidor con problemas psicológicos de cara a demostrar la inocuidad del consumo).

El uso de cuestionarios autoaplicados, tanto en la evaluación de SPS como en el consumo de drogas, supone también una limitación del estudio. Sin embargo los cuestionarios empleados son de uso habitual y han demostrado su validez, y hay estudios que encuentran concordancia entre lo que el paciente dice consumir y los resultados en orina (Weaver et al., 2003).

El diseño transversal del estudio no permite además establecer una temporalidad entre el consumo y los síntomas.

Segundo artículo: Influence of depressive symptoms on distress related to positive psychotic-like experiences in women.

Como fortaleza de este trabajo hay que destacar que hay pocos trabajos sobre el malestar generado por las experiencias psicóticas, y este malestar puede ser determinante a la hora del acceso a una intervención o tratamiento. Añadir una perspectiva que tenga en cuenta el género, a la hora de describir las causas de este malestar, permite plantear abordajes más específicos teniendo en cuenta estas diferencias.

Además de las limitaciones señaladas en el artículo anterior habría que añadir el hecho de que no hemos empleado cuestionarios específicos sobre síntomas depresivos o de ansiedad. Igualmente, habría sido interesante haber añadido información sobre rasgos de personalidad o antecedentes traumáticos que pudieran contribuir a una mejor aproximación al estudio de estas diferencias.

Tercer artículo: Efectos del trauma infantil en el reconocimiento de la expresión facial de miedo en psicosis.

La fortaleza principal de este estudio está en plantear un tema poco explorado, como son las alteraciones en cognición social en pacientes con psicosis y su relación con antecedentes traumáticos, estudiando los diferentes efectos que los distintos tipos de trauma pueden tener en la expresión clínica de los síntomas.

Como limitaciones destacar principalmente el tamaño muestral, que hace además que el grupo de abuso sexual sea pequeño, limitando la extrapolabilidad de los datos. A eso hay que añadir la ausencia de datos sobre otras situaciones en la infancia como migración, tiempo en instituciones, etc. que podrían también influir en los resultados.

Aplicabilidad e interés clínico

Los estudios que forman este trabajo se centran en conocer mejor el efecto de algunos factores de riesgo para psicosis, en concreto cannabis y eventos traumáticos, y también los determinantes que pueden influir en el malestar asociado a los síntomas iniciales. Conocer más los factores implicados en el desarrollo de la psicosis permitiría diseñar intervenciones más eficaces, tanto para prevenir el inicio del trastorno (con un mejor abordaje por ejemplo a nivel poblacional sobre los riesgos asociados al consumo

de cannabis), como para mejorar el pronóstico de los cuadros detectados en fases iniciales o prodrómicas.

Es necesario un mayor conocimiento sobre los riesgos del cannabis, y que estos sean transmitidos de un modo veraz y eficaz a la población, para poder disminuir la incidencia de trastornos psicóticos. La disminución en el uso de cannabis debe ser un objetivo en prevención primaria en población general, y en psicosis ya instauradas, para mejorar el pronóstico. Debe realizarse un abordaje específico del consumo de cannabis, tanto en intervención temprana como en el tratamiento habitual de psicosis establecidas, de manera habitual en los circuitos de salud mental, que permita minimizar el daño de los trastornos psicóticos en la población. Asimismo es necesario a nivel de investigación profundizar en los mecanismos que asocian el consumo de cannabis y psicosis, y los factores que confieren una vulnerabilidad a determinados individuos para psicosis con el consumo de cannabis. En nuestro estudio se describe una asociación no lineal, que aunque confirma una asociación clara entre el consumo diario y una mayor presencia de sintomatología psicótica, no describe ese aumento de riesgo en el grupo de consumo intermedio. Un mayor conocimiento sobre los mecanismos implicados en esta relación, y los factores de riesgo asociados, permitirían la identificación de grupos de riesgo y el diseño de intervenciones más efectivas.

Además un mayor conocimiento de los mecanismos que relacionan los sucesos traumáticos con el desarrollo de psicosis puede permitir diseñar intervenciones específicas, que realizar antes del inicio de los síntomas, y que puedan prevenir el paso a psicosis (por ejemplo en individuos expuestos a eventos traumáticos que no han desarrollado todavía sintomatología psicótica). Nuestro trabajo plantea resultados diferentes en función del tipo de trauma, sugiriendo que diferentes tipos de trauma pueden tener efectos distintos, y por lo tanto necesitar intervenciones diferenciadas.

Actualmente las guías europeas incluyen entre sus recomendaciones de intervención en fases tempranas las intervenciones psicológicas de corte cognitivo-conductual como primera línea de tratamiento, especificando que intervenciones específicas deben llevarse a cabo cuándo existe comorbilidad con otros trastornos mentales como ansiedad o depresión (Schmidt et al., 2015). Las intervenciones específicas sobre trauma deberían también ser consideradas, y las preguntas sobre este tipo de antecedentes realizadas de forma rutinaria, para permitir un mejor abordaje de las fases iniciales o prodrómicas. Las respuestas como el aumento de activación al estrés, los síntomas de hiperalerta, u otros como el aumento de la desconfianza o las dificultades en reconocimiento emocional, pueden ser síntomas intermedios entre el trauma y el desarrollo de psicosis. Conocer los mecanismos que relacionan este paso a psicosis puede ayudar a determinar los síntomas de alarma que permitan intervenciones precoces que prevengan el paso a psicosis en grupos de riesgo como los niños, o adultos, víctimas de situaciones traumáticas. La cognición social puede tener un papel importante a la hora de relacionar trauma y psicosis en el desarrollo de los síntomas, y también, por lo tanto, en el desarrollo de intervenciones precoces.

En esta misma línea determinar cuáles son los factores asociados a un mayor malestar con los síntomas subclínicos permite conocer los factores que podrían facilitar que se produzca una demanda de intervención que permita actuar en fases tempranas. La demanda de ayuda por parte de los individuos con síntomas subclínicos depende, entre otros, del grado de malestar con el que el individuo viva los síntomas. Otros factores que pueden determinar esta solicitud de ayuda son también un fácil acceso a los servicios y una información adecuada, tanto a la población como a las figuras que pueden ser clave en la detección de síntomas (personal de atención primaria, educación, etc.). Estudiar los factores que determinan este malestar, y pueden motivar una

demanda de ayuda, puede ser útil para el diseño de programas de intervención precoz, que puedan ofrecer ayuda allí donde se produce la demanda, y educar a figuras clave en la detección sobre síntomas de alarma que permitan una atención temprana en individuos de riesgo.

Las intervenciones precoces en psicosis pueden no solo prevenir un primer episodio de psicosis, y reducir las tasas de conversión a psicosis, sino también el desarrollo de déficits funcionales a nivel social, laboral o educativo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Primera. La asociación entre el consumo de cannabis y la presencia de síntomas psicóticos subclínicos en la población no es lineal y sigue una distribución en forma de U. Esto es especialmente marcado para el factor “síntomas de primer rango”.

Segunda. Otros factores como la exclusión social o el uso de otras drogas no tienen influencia relevante sobre la distribución de los síntomas psicóticos subclínicos.

Tercera. Los síntomas psicóticos subclínicos no presentan diferencias de frecuencia entre hombres y mujeres.

Cuarta. El malestar asociado a los síntomas psicóticos subclínicos positivos en mujeres está condicionado por la presencia de síntomas psicóticos subclínicos depresivos. Las mujeres que presentan más síntomas depresivos sufren mayor malestar asociado a los síntomas psicóticos subclínicos positivos.

Quinta. Existen diferencias en el reconocimiento facial de emociones en pacientes con psicosis, dependiendo del tipo de antecedente traumático. Aquellos con antecedentes de trauma en la infancia, distinto del abuso sexual, muestran un mejor reconocimiento del miedo.

Sexta. Los pacientes con psicosis no presentan diferencias en las puntuaciones de la escala PANSS, ni teoría de la mente, asociadas a los diferentes tipos de abuso referidos en la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association (1994) *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association A (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. 5 edition. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing.

Amin S, Singh SP, Brewin J, et al. (1999) Diagnostic stability of first-episode psychosis - Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems. *British Journal of Psychiatry* 175: 537–543. DOI: 10.1192/bjp.175.6.537.

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, et al. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet (London, England)* 2(8574): 1483–1486.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Bmj* 325(7374): 1212–1213.

Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al. (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 184: 110–117.

Bak M, Krabbendam L, Janssen I, et al. (2005) Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112(5): 360–366. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00646.x.

Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, et al. (2015) Gender Differences in Individuals at High-Risk of Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *The Scientific World Journal* 2015: 1–13. DOI: 10.1155/2015/430735.

Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, et al. (2010) Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *Journal of Psychiatric Research* 44(7): 413–420. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.004.

Bebbington P and Nayani T (1996) The psychosis screening questionnaire. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 5(1): 11–19.

Belbasis L, Köhler CA, Stefanis N, et al. (2018) Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 137(2): 88–97. DOI: 10.1111/acps.12847.

Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, et al. (2017) Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis. *Schizophrenia Research* 189: 181–189. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.058.

Berrios GE and Beer D (1994) The notion of a unitary psychosis: a conceptual history. *History of Psychiatry* 5(17 Pt 1): 13–36.

Bertani M, Lasalvia A, Bonetto C, et al. (2012) The influence of gender on clinical and social characteristics of patients at psychosis onset: A report from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). *Psychological Medicine* 42(4): 769–780. DOI: 10.1017/S0033291711001991.

Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, et al. (2009) Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Archives of General Psychiatry* 66(4): 442–451. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.17.

Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, et al. (2012) Induction of psychosis by Δ 9-tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Archives of General Psychiatry* 69(1): 27–36. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.161.

Bromet EJ, Kotov R, Fochtmann LJ, et al. (2011) Diagnostic Shifts During the Decade Following First Admission for Psychosis. *American Journal of Psychiatry* 168(11): 1186–1194. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11010048.

Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, et al. (2005) What causes the onset of psychosis? *Schizophrenia Research* 79(1): 23–34. DOI: 10.1016/j.schres.2005.02.007.

Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, et al. (2003) Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophrenia bulletin* 29(4): 653–669.

Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry* 57(10): 1117–1127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.026.

Castle D, Sham P and Murray R (1998) Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 33(3): 179–183.

Chapman LJ, Chapman JP, Kwapil TR, et al. (1994) Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *Journal of Abnormal Psychology* 103(2): 171–183.

Comacchio C, Lasalvia A, Bonetto C, et al. (2019) Gender and 5-years course of psychosis patients: focus on clinical and social variables. *Archives of Women's Mental Health*. DOI: 10.1007/s00737-019-0945-3.

Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, et al. (2008) Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 106(2-3): 286–293. DOI: 10.1016/j.schres.2008.08.008.

Corcoran R, Mercer G and Frith CD (1995) Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 17(1): 5–13.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IIBDGC), Lee SH, et al. (2013) Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics* 45(9): 984–994. DOI: 10.1038/ng.2711.

Crow TJ (1986) The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 149: 419–429.

Derogatis LR and Savitz KL (1999) The SCL-90-R, Brief Symptom Inventory, and Matching Clinical Rating Scales. In: *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment, 2nd Ed.* Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, pp. 679–724.

Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, et al. (2009) High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 195(6): 488–491. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.064220.

Di Forti M, Marconi A, Carra E, et al. (2015) Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet. Psychiatry* 2(3): 233–238. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00117-5.

Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. (2019) The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet. Psychiatry*. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30048-3.

Dragt S, Nieman DH, Becker HE, et al. (2010) Age of onset of cannabis use is associated with age of onset of high-risk symptoms for psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 55(3): 165–171.

Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD, et al. (2016) Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophrenia Research* 176(2-3): 171–176. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.005.

Fergusson DM, Horwood LJ and Swain-Campbell NR (2003) Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological medicine* 33(01): 15–21.

Fergusson DM, Horwood LJ and Ridder EM (2005) Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 100(3): 354–366.

Fonseca-Pedrero E, Lemos-Giráldez S, Paino M, et al. (2011) Measuring instruments for evaluation phenotype of psychotic. *Papeles del Psicólogo* 32(2): 129–151.

Fonseca-Pedrero E, Santarén-Rosell M, Lemos-Giráldez S, et al. (2011) Psychotic-like experiences in the adolescent general population. *Actas Espanolas de Psiquiatria* 39(3): 155–162.

Fonseca-Pedrero E, Paino M, Lemos-Giráldez S, et al. (2012) Validation of the Community Assessment Psychic Experiences -42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Españolas De Psiquiatría* 40(4): 169–176.

Freeman D and Garety PA (1999) Worry, worry processes and dimensions of delusions: an exploratory investigation of a role for anxiety processes in the maintenance of delusional distress. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 27(01): 47–62.

Freeman D and Garety PA (2003) Connecting neurosis and psychosis: the direct influence of emotion on delusions and hallucinations. *Behaviour Research and Therapy* 41(8): 923–947. DOI: 10.1016/S0005-7967(02)00104-3.

Freeman D, Garety PA and Kuipers E (2001) Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine* 31(7): 1293–1306.

Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. (2012) Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry* 69(3): 220–229. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472.

Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, et al. (2013) At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophrenia Bulletin* 39(4): 923–932. DOI: 10.1093/schbul/sbs060.

Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. (2013) The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry* 70(1): 107. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269.

Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, et al. (2017) Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry* 40: 65–75. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.09.003.

Gage SH, Hickman M and Zammit S (2016) Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry* 79(7): 549–556. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001.

Gil D, Fernández-Modamio M, Bengochea R, et al. (2012) Adaptación al español de la prueba de teoría de la mente Hinting Task. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 5(2): 79–88. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.11.004.

González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, et al. (2008) Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69(8): 1210–1216.

Gual A, Contel M, Segura L, et al. (2001) El ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos): un nuevo instrumento para la identificación prematura de bebedores de riesgo. *Medicina Clínica* 117(18): 685–689.

Guloksuz S and van Os J (2018) The slow death of the concept of schizophrenia and the

painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine* 48(02): 229–244. DOI: 10.1017/S0033291717001775.

Hales RE, Yudofsky SC and Gabbard G (2009) *Tratado de psiquiatria clinica*. Barcelona etc.: Elsevier - Masson.

Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, et al. (2003) Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108(2): 110–117.

Janssen I, Krabbendam L, Bak M, et al. (2004) Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109(1): 38–45. DOI: 10.1046/j.0001-690X.2003.00217.x.

Johns LC, Cannon M, Singleton N, et al. (2004) Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 185: 298–305. DOI: 10.1192/bjp.185.4.298.

Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, et al. (2012) Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychological Medicine* 42(11): 2239–2253. DOI: 10.1017/S0033291711002911.

Kay SR, Fiszbein A and Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2): 261–276.

Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, et al. (2013) Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *American Journal of Psychiatry* 170(7): 734–741.

Konings M, Henquet C, Maharajh HD, et al. (2008) Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118(3): 209–213. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x.

Kraan T, Velthorst E, Smit F, et al. (2015) Trauma and recent life events in individuals at ultra high risk for psychosis: review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 161(2-3): 143–149. DOI: 10.1016/j.schres.2014.11.026.

Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M, et al. (2005) Development of depressed mood predicts onset of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *British Journal of Clinical Psychology* 44(1): 113–125. DOI: 10.1348/014466504X19767.

Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al. (2011) Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 342(mar01 1): d738–d738. DOI: 10.1136/bmj.d738.

Linscott RJ and van Os J (2013) An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and

adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine* 43(06): 1133–1149. DOI: 10.1017/S0033291712001626.

Lysaker PH, Davis LW, Gattton MJ, et al. (2005) Associations of anxiety-related symptoms with reported history of childhood sexual abuse in schizophrenia spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 66(10): 1279–1284.

Maltrato infantil (n.d.). Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment> (accessed 10 March 2019).

Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, et al. (2015) A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *Journal of Affective Disorders* 172: 30–37. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.035.

Maric N, Krabbendam L, Vollebergh W, et al. (2003) Sex differences in symptoms of psychosis in a non-selected, general population sample. *Schizophrenia Research* 63(1-2): 89–95.

Mason O and Claridge G (2006) The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): Further description and extended norms. *Schizophrenia Research* 82(2): 203–211. DOI: 10.1016/j.schres.2005.12.845.

Mason O, Claridge G and Jackson M (1995) New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences* 18(1): 7–13. DOI: 10.1016/0191-8869(94)00132-C.

McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 12(3): 342–348. DOI: 10.1038/nn.2270.

Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. (2003) Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin* 29(4): 703–715.

Morgan C and Gayer-Anderson C (2016) Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. *World Psychiatry* 15(2): 93–102.

Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G, et al. (2008) Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychological Medicine* 38(12): 1701–1715. DOI: 10.1017/S0033291708004534.

Moriyama TS, Drukker M, Gadelha A, et al. (2018) The association between psychotic experiences and traumatic life events: the role of the intention to harm. *Psychological medicine*: 1–12.

Mossaheb N, Becker J, Schaefer MR, et al. (2012) The Community Assessment of Psychic

Experience (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 141(2-3): 210–214. DOI: 10.1016/j.schres.2012.08.008.

Myin-Germeys I and van Os J (2007) Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review* 27(4). PSYCHOSIS: 409–424. DOI: 10.1016/j.cpr.2006.09.005.

National Human Genome Research Institute (NHGRI) (n.d.) National Human Genome Research Institute (NHGRI). Available at: <https://www.genome.gov/> (accessed 2 March 2019).

Ochoa S, Usall J, Cobo J, et al. (2012) Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment* 2012: 1–9. DOI: 10.1155/2012/916198.

Peralta Martín V and Cuesta Zorita MJ (1994) Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso-Espanolas De Neurologia, Psiquiatria Y Ciencias Afines* 22(4): 171–177.

Peralta V and Cuesta MJ (1994) Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* 53(1): 31–40.

Peters ER, Joseph SA and Garety PA (1999) Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophrenia Bulletin* 25(3): 553–576.

Phillips LJ, Curry C, Yung AR, et al. (2002) Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an ‘ultra’ high-risk group. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36(6): 800–806.

Pollak SD, Messner M, Kistler DJ, et al. (2009) Development of perceptual expertise in emotion recognition. *Cognition* 110(2): 242–247. DOI: 10.1016/j.cognition.2008.10.010.

Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al. (2000) Children’s self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 57(11): 1053–1058.

Read J, Os J, Morrison AP, et al. (2005) Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112(5): 330–350. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x.

Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Aston J, et al. (2007) The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study--design and preliminary results. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115(2): 114–125. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00854.x.

Ros-Morente A, Vilagra-Ruiz R, Rodriguez-Hansen G, et al. (2011) Process of adaptation to Spanish of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Actas Españolas De Psiquiatria* 39(2): 95–105.

Rössler W, Hengartner MP, Angst J, et al. (2012) Linking substance use with symptoms of subclinical psychosis in a community cohort over 30 years: Linking substance use with psychotic symptoms. *Addiction* 107(6): 1174–1184. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03760.x.

Ruby E, Rothman K, Corcoran C, et al. (2017) Influence of early trauma on features of schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry* 11(4): 322–333. DOI: 10.1111/eip.12239.

Sadock BJ, Sadock VA and Ruiz (2016) *Sinopsis de psiquiatría*. 11th ed. Barcelona: Wolters Kluwer.

Saha S, Scott JG, Varghese D, et al. (2011) The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC psychiatry* 11: 202. DOI: 10.1186/1471-244X-11-202.

Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. (2009) McLean-Harvard International First-Episode Project: Two-Year Stability of DSM-IV Diagnoses in 500 First-Episode Psychotic Disorder Patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 70(4): 458–466. DOI: 10.4088/JCP.08m04227.

Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, et al. (2015) EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry* 30(3): 388–404. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.013.

Schroeder K, Langeland W, Fisher HL, et al. (2016) Dissociation in patients with schizophrenia spectrum disorders: What is the role of different types of childhood adversity? *Comprehensive Psychiatry* 68: 201–208. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.04.019.

Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, et al. (2007) Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version SPI-A. Giovanni Fiorito Editore.

Schultze-Lutter F, Marshall M and Koch E (2012) Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY). Extended english translation. Giovanni Fiorito Editore.

Segarra Echebarria R (2014) *Abordaje Integral De Las Fases Iniciales De La Psicosis. Una Visión Crítica*. Edición: 1. Madrid: Panamericana.

Shorter KR and Miller BH (2015) Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 118(1-2): 1–7. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.04.008.

Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, et al. (2002) Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological medicine* 32(02): 347–358.

Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, et al. (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction (Abingdon, England)*

99(10): 1333–1341. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x.

Strauss JS (1969) Hallucinations and delusions as points on continua function. Rating scale evidence. *Archives of General Psychiatry* 21(5): 581–586.

Strauss JS, Carpenter WT and Bartko JJ (1974) Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs: III. *Schizophrenia Bulletin* 1(11): 61.

Sullivan PF, Daly MJ and O'Donovan M (2012) DISEASE MECHANISMS Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics* 13(8): 537–551. DOI: 10.1038/nrg3240.

Swathy B, Saradalekshmi KR, Nair IV, et al. (2018) Understanding the influence of antipsychotic drugs on global methylation events and its relevance in treatment response. *Epigenomics* 10(3): 233–247. DOI: 10.2217/epi-2017-0086.

Tamminga CA, Ivleva EI, Keshavan MS, et al. (2013) Clinical phenotypes of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *American Journal of psychiatry* 170(11): 1263–1274.

Tsankova N, Renthal W, Kumar A, et al. (2007) Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 8(5): 355–367. DOI: 10.1038/nrn2132.

Vallejo Ruiloba J and Leal Cercós C (2005) *Tratado de psiquiatria, 2 vols.* Barcelona: Ars Medica.

Van't Wout M, Aleman A, Kessels R, et al. (2004) Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophrenia Research* 68(2-3): 271–281. DOI: 10.1016/j.schres.2003.09.006.

Van Nierop M, Janssens M, Genetic Risk Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, et al. (2013) Evidence That Transition from Health to Psychotic Disorder Can Be Traced to Semi-Ubiquitous Environmental Effects Operating against Background Genetic Risk. Clelland JD (ed.) *PLoS ONE* 8(11): e76690. DOI: 10.1371/journal.pone.0076690.

Van Nierop M, Lecei A, Myin-Germeys I, et al. (2018) Stress reactivity links childhood trauma exposure to an admixture of depressive, anxiety, and psychosis symptoms. *Psychiatry Research* 260: 451–457. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.12.012.

Van Os J and Guloksuz S (2017) A critique of the 'ultra-high risk' and 'transition' paradigm. *World Psychiatry* 16(2): 200–206.

Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, et al. (2000) Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia research* 45(1): 11–20.

Van Os J, Bak M, Hanssen M, et al. (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology* 156(4): 319–327.

Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al. (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(02): 179. DOI: 10.1017/S0033291708003814.

Van Os J, Kenis G and Rutten BPF (2010) The environment and schizophrenia. *Nature* 468(7321): 203–212. DOI: 10.1038/nature09563.

Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. (2012) Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin* 38(4): 661–671. DOI: 10.1093/schbul/sbs050.

Vázquez-Barquero JL, Crespo B and Herrán A (2004) *Las Fases Iniciales de Las Enfermedades Mentales: Psicosis*. Barcelona, Masson.

Verdoux H and van Os J (2002) Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophrenia Research* 54(1-2): 59–65.

Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, et al. (2003) Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research* 59(1): 77–84.

Vinkers CH, Van Gastel WA, Schubart CD, et al. (2013) The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. *Schizophrenia Research* 150(1): 303–311. DOI: 10.1016/j.schres.2013.07.020.

Weaver T, Madden P, Charles V, et al. (2003) Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 183: 304–313.

Webb JR, Addington J, Perkins DO, et al. (2015) Specificity of Incident Diagnostic Outcomes in Patients at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 41(5): 1066–1075. DOI: 10.1093/schbul/sbv091.

Wockner LF, Noble EP, Lawford BR, et al. (2014) Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Translational Psychiatry* 4(1): e339–e339. DOI: 10.1038/tp.2013.111.

World Health Association (1993) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) version 1.1.

World Health Organization WH (1992) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization.

Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. (2005) Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39(11-12): 964–971. DOI: 10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al. (2002) Self reported cannabis use as a risk

factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj* 325(7374): 1199.

Zubin J and Spring B (1977) Vulnerability - New View of Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86(2): 103–126. DOI: 10.1037/0021-843X.86.2.103.

Zwicker A, Denovan-Wright EM and Uher R (2018) Gene–environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychological Medicine* 48(12): 1925–1936. DOI: 10.1017/S003329171700383X.

ANEXOS

Nº Identificación: _____

C.A.P.E.

Este cuestionario se ha diseñado para evaluar las creencias y experiencias mentales vividas. Nosotros creemos que estas, son mucho más comunes de lo que previamente se ha creído, y que mucha gente ha tenido tales experiencias durante sus vidas. 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 como son de molestas esas creencias o experiencias. De tal manera 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:

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 siente como si la gente se fijara en usted?

Nunca ☒ 1

Algunas veces ☐ 2

A menudo ☐ 3

Casi siempre ☐ 4

• Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 2

• Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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", por favor pase a la pregunta siguiente
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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", por favor pase a la pregunta 2
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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 la gente le tirase indirectas o le dijera cosas con doble sentido?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 3
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

3. ¿Alguna vez siente que no es una persona muy animada?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 4
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

4. ¿Alguna vez siente que no participa en las conversaciones cuando está charlando con otras personas?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 5
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

5. ¿Alguna vez siente como si alguna noticia de la prensa, radio o televisión se refiriese o estuviese especialmente dirigida a Ud.?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 6
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

6. ¿Alguna vez siente como si alguna gente no es lo que parece?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 7
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

7. ¿Alguna vez siente como si le estuvieran persiguiendo de alguna forma?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 8
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

8. ¿Alguna vez siente que experimenta pocas o ninguna emoción ante situaciones importantes?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 9
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

9. ¿Alguna vez se siente totalmente pesimista?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 10
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

10. ¿Alguna vez siente como si hubiera un complot contra Ud.?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 11
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

11. ¿Alguna vez siente como si su destino fuera ser alguien muy importante?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 12
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

12. ¿Alguna vez siente como si no tuviera ningún futuro?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 13
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

13. ¿Alguna vez se siente como una persona muy especial o diferente?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 14
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

14. ¿Alguna vez siente como si no quisiera vivir más?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 15
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

15. ¿Alguna vez piensa que la gente pueda comunicarse por telepatía?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 16
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

16. ¿Alguna vez siente que no tiene interés en estar con otras personas?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 17
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

17. ¿Alguna vez siente como si los aparatos eléctricos (ej.: ordenadores...) pudiesen influir en su forma de pensar?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 18
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

18. ¿Alguna vez siente que le falta motivación para realizar las cosas?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 19
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

19. ¿Alguna vez llora por nada?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 20
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

20. ¿Cree en el poder de la brujería, de la magia o del ocultismo?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 21
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

21. ¿Alguna vez siente que le falta energía?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 22
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

22. ¿Alguna vez siente que la gente le mira de forma extraña por su apariencia?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 23
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

23. ¿Alguna vez siente que su mente está vacía?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 24
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

24. ¿Alguna vez ha sentido como si le estuvieran sacando los pensamientos de su cabeza?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 25
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

25. ¿Alguna vez siente que se pasa los días sin hacer nada?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 26
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

26. ¿Alguna vez siente que sus pensamientos no le pertenecen?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 27
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

27. ¿Alguna vez siente que sus sentimientos son poco intensos?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

-
- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 28
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

28. ¿Alguna vez ha tenido pensamientos tan intensos que le preocupó que otras personas pudieran oírlos?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

-
- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 29
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

29. ¿Alguna vez siente que le falta espontaneidad?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

-
- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 30
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

30. ¿Alguna vez siente como si sus pensamientos se repitieran en su mente como un eco?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

-
- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 31
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

31. ¿Alguna vez siente como si estuviera bajo el control de alguna fuerza o poder externo a Ud.?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

-
- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 32
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

32. ¿Alguna vez siente que sus emociones son poco intensas (embotadas)?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 33
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

33. ¿Alguna vez oye voces cuando está solo?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 34
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

34. ¿Alguna vez oye voces hablando entre ellas cuando está solo?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 35
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

35. ¿Alguna vez siente que está descuidando su apariencia o cuidado personal?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 36
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

36. ¿Alguna vez siente que no puede acabar las cosas?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 37
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

37. ¿Alguna vez siente que tiene pocas aficiones o hobbies?

Nunca ☐ 1 Algunas veces ☐ 2 A menudo ☐ 3 Casi siempre ☐ 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 38
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

38. ¿Alguna vez se siente culpable?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 39
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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 como un fracasado?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 40
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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", por favor pase a la pregunta 41
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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 ha sido suplantado por un doble?

Nunca ☐1 Algunas veces ☐2 A menudo ☐3 Casi siempre ☐4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 42
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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", ha finalizado el cuestionario.
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto 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

ANEXO B. Escala de Síndromes positivo y negativo (PANSS). Versión en español.

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	--

f

Total P (1-7): Total N (8-14): Total PG (15-30):

§ Total PANSS (1-30): Total BPRS: Total nBPRS (T-18):

Peralta y Cuesta (1994) definen ocho factores:

- I Factor negativo
- II Factor positivo
- III Factor desorganizado
- IV Factor excitado
- V Factor ansioso
- VI Factor preocupado

- VII Factor depresivo y
- VIII Factor de somatización.

Cada uno de ellos está compuesto por los siguientes ítems:

- Factor negativo: **N1**. Embotamiento afectivo, **N2**. Retraimiento emocional, **N3**. Contacto pobre, **N4** Retraimiento social, **N5**. Dificultad en el pensamiento abstracto, **N6**. Ausencia de espontaneidad y fluidez en la conversación, **N7**. Pensamiento estereotipado y **PG16**. Evitación social activa.
- Factor positivo: **P1**. Delirios, **P3**. Comportamiento alucinatorio, **P6**. suspicacia/ Perjuicio y **PG9**. Inusuales contenidos del pensamiento.
- Factor desorganizado: **P2**. Desorganización conceptual, **PG11**. Atención deficiente y **PG12**. Ausencia de juicio e Insight.
- Factor excitado: **P4**. Excitación, **P7**. Hostilidad y **PG14**. Control deficiente de impulsos.
- Factor ansioso: **PG2**. Ansiedad y **PG4**. Tensión motora
- Factor preocupado: **PG15**. Preocupación (autismo).
- Factor depresivo: **PG3**. Sentimientos de culpa, **PG6**. Depresión y **PG7**. Retraso motor.
- Factor de somatización: **PG1**. Preocupaciones somáticas.

Peralta V, Cuesta M.J., 1994. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* 53:31-40.

Peralta V, Cuesta M.J., 1994. Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 22:171-177.

ANEXO C. Escala de abuso en la infancia.

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:

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...)	NO	SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo
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...)	NO	SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo
3. ¿Piensa que hubo algún tipo de abuso físico? (Esto es, ¿fue golpeado, empujado con violencia o sufrió cualquier otra forma de abuso físico)	NO	SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo
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?	NO	SI 1 Nunca 2 Una vez 3 En ocasiones 4 Regularmente 5 A menudo 6 Muy a menudo

Bak M, Krabbendam L, Janssen I, Graaf R, Vollebergh W, Os J. Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. Acta Psychiatr Scand. 2005;112:360-6.

ANEXO D. Entrevista diagnóstica internacional compuesta (CIDI). Sección L

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 cannabis 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

1. ¿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 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

1. ¿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

1. ¿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?

.....

ANEXO E. HINTING TASK. Test de las insinuaciones (versión abreviada) (Corcoran, Mercer y Frith, 1995; Gil-Sanz et al, 2012).

INSTRUCCIONES

Voy a leerle un total de 5 historias en las que aparecen dos persona. Cada historia termina con uno de los personajes diciendo algo.

Cuando haya terminado de leer las historias, voy a hacerle algunas preguntas sobre lo que dijo el personaje.

Esta es la primera historia. Escúchela con atención.

HISTORIA 1

Marisa va a cuarto de baño para darse una ducha. Ana acaba de darse un baño. Marisa se da cuenta de que el cuarto de baño está sucio, así que llama a Ana y le dice:

"¿No pudiste encontrar el limpiador, Ana?"

PREGUNTA: ¿Qué quiere decir realmente Marisa cuando dice esto?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Marisa quiere decir "¿Por qué no limpiaste el baño?" o "Ve y limpia el baño ahora". Esta respuesta se puntuaría con un 2 y se pasaría a la historia siguiente.

Si el sujeto no da la respuesta correcta,

AÑADIR: Marisa continúa diciendo: "A veces eres muy vaga, Ana"

PREGUNTA: ¿Qué quiere Marisa que haga Ana?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Marisa quiere que Ana limpie el baño. Esta respuesta puntuaría 1. Cualquier otra respuesta sería un 0.

HISTORIA 2

Javier va al supermercado con su madre. Llegan a la sección de chucherías y Javier dice:

"Mira, esos caramelos parecen riquísimos"

PREGUNTA: ¿Qué quiere decir realmente Javier cuando dice esto?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Javier quiere decir "Por favor, mamá, cómprame algunos caramelos". Esta respuesta se puntuaría con un 2 y se pasaría a la historia siguiente.

Si el sujeto no da la respuesta correcta,

AÑADIR: Javier continúa diciendo: "Estoy hambriento mamá"

PREGUNTA: ¿Qué quiere Javier que haga su madre?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Javier quiere que su madre le compre unos caramelos. Esta respuesta puntuaría 1. Cualquier otra respuesta sería un 0.

HISTORIA 3

Dentro de poco es el cumpleaños de Rebeca. Ella le dice a su padre:

"Me encantan los animales, sobre todo, los perros"

PREGUNTA: ¿Qué quiere decir realmente Rebeca cuando dice esto?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Rebeca quiere decir "¿Me comprarías un perro para mi cumpleaños, papá?". Esta respuesta se puntuaría con un 2 y se pasaría a la historia siguiente.

Si el sujeto no da la respuesta correcta,

AÑADIR: Rebeca continúa diciendo: "¿La tienda de mascotas estará abierta el día de mi cumpleaños, papá?"

PREGUNTA: ¿Qué quiere Rebeca que haga su padre?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Rebeca quiere que su padre le compre un perro para su cumpleaños, o que le diga que le comprará un perro. Esta respuesta puntuaría 1. Cualquier otra respuesta sería un 0.

HISTORIA 4

Jessica y Manuel están jugando con un juego de trenes. Jessica tiene el tren azul y Manuel el tren rojo. Jessica le dice a Manuel:

"No me gusta este tren"

PREGUNTA: ¿Qué quiere decir realmente Jessica cuando dice esto?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Jessica quiere decir "Quiero tu tren, y tú puedes tener el mío". Esta respuesta se puntuaría con un 2 y se pasaría a la historia siguiente.

Si el sujeto no da la respuesta correcta,

AÑADIR: Jessica continúa diciendo: "El rojo es mi color favorito"

PREGUNTA: ¿Qué quiere Jessica que haga Manuel?

Respuesta literal.....

Respuesta criterio: Jessica quiere intercambiar los trenes. Esta respuesta puntuaría 1. Cualquier otra respuesta sería un 0.

Corcoran R, Mercer G and Frith CD (1995) Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 17(1): 5–13.

Gil D, Fernández-Modamio M, Bengochea R, et al. (2012) Adaptación al español de la prueba de teoría de la mente Hinting Task. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 5(2): 79–88. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.11.004.

ANEXO F. Interrogatorio sistematizado sobre uso de alcohol (ISCA)

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: _____

Gual A, Contel M, Segura L, et al. (2001) El ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos): un nuevo instrumento para la identificación prematura de bebedores de riesgo. *Medicina Clínica* 117(18): 685–689.

ANEXO G. Evaluación de la exclusión social.

1. Educación hasta los 16 años	SI	NO
2. Lleva desempleado más de un año	SI	NO
3. Vive solo desde hace más de un año	SI	NO
4. Ha vivido en el mismo domicilio en el último año	SI	NO
5. Soltero/a	SI	NO
6. Tiene amigos en quienes confiar	SI	NO

Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G, et al. (2008) Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychological Medicine* 38(12): 1701–1715. DOI: 10.1017/S0033291708004534.

