



**RELACIÓ DEL CONSUM DE CANNABIS AMB VARIABLES CLÍNiques I VARIABLES
NEUROCOGNITIVES EN PACIENTS AMB UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC**

Tesis doctoral presentada per:

Iris Baños Yeste

Co-Director: Jordi E. Obiols Llandrich

Co-Directora: Judith Usall i Rodié

Programa de doctorat en Psicopatologia Infanto-Juvenil

Departament de Psicologia Clínica i de la Salut

Bellaterra 2010

Aquest treball ha estat realitzat gràcies al finançament aportat per:

- Ministerio de Educación y Ciencia. Beca FPU (Ref. AP2003-2431)
- Ministerio de Sanidad y Consumo. FIS (Ref. 05/1115)
- Fundación Caja Navarra
- Instituto de Salud Carlos III. (Ref. CA07/00010)

A la memòria de la meva cosina Irene
Per esforçar-se en ensenyar-me a viure el present,
aprenent del passat i sense témer el futur
Et recordo cada dia

Als meus avis

Al Marc
Per fer-me feliç

Els homes han de saber que el cervell és el responsable exclusiu de les alegries, plaers, riure i diversió, i la pena, aflicció, desànim i les lamentacions. I gràcies al cervell, de manera especial, adquirim saviesa i coneixements, i veiem, sentim i sabem el que és repugnant i el que és bell, el que és dolent i el que és bo, el que és dolç i el que és insípid... I gràcies a aquest òrgan ens tornem bojós i delirem, i les pors i terrors ens assalten... Hem de suportar tot això quan el cervell no està sa... I en aquest sentit sóc de l'opinió que aquesta víscera exerceix en l'ésser humà el major poder.

Hipòcrates
Sobre les malalties sagrades
Segle IV a.C.

Agraïments

Són moltes les persones que d'una manera o una altra m'han donat un cop de mà durant aquests anys, massa per poder-ho plasmar en una o dues pàgines.

Les meves primeres línies aniran dedicades al Dr. Jordi Obiols. Ell va ser el primer en confiar en mi i, des de ja fa 7 anys m'ha acompanyat i orientat en la meva vida acadèmica i, quan ho he necessitat, també en la personal. Per mi, ha estat un gran professor, sempre ple de coneixements i humanitat. Les seves aportacions a aquest treball són inestimables.

Gràcies també a la Dra. Judith Usall perquè m'ha acompanyat dia a dia en l'elaboració d'aquesta tesi. La seva implicació personal i el seu saber fer, tant a nivell clínic com literari, m'ha aportat una gran seguretat en la redacció d'aquest treball. Mai no li podré agrair prou la paciència que ha tingut, les vegades que s'ha llegit cada frase d'aquesta tesi i tots els petits i grans detalls que ha introduït per millorat la meva feina.

M'has de dir alguna cosa? Cada dia, en arribar i en anar-se...

He tingut la sort de compartir les responsabilitats d'aquesta investigació amb persones d'allò més serioses i competents. L'Ana Barajas ha estat la meva companya de batalles. Després van venir l'Elena Huerta, l'Iria Meléndez i la Janina Carlson. També la Susana Ochoa i la Raquel Iniesta que han invertit totes les hores del món en ajudar-me a fer les anàlisis de la manera més correcta possible. Tot plegat, una feina impagable.

I la resta de companys de Recerca. Tots i cada un d'ells m'ha aconsellat, m'ha orientat, m'ha animat o m'ha consolat en un moment o altre. He tingut molta sort de conèixer-vos a tots.

Per descomptat, a tots i cada un dels pacients que han participat en aquest estudi. Sense ells hagués estat impossible.

A la meva família. La meva mare, per fer-me poma bullida amb mel i llimona cada vegada que em posava malalta. Al meu pare per confiar sempre en mí i en la meva capacitat per fer aquest treball. A la meva germana Marta perquè sempre està pendent de mi, tot i que jo no sempre estic a l'alçada. Al Miquel, el meu germà petit, per ensenyar-me l'important que és la família i per donar-me exemple, amb només 14 anys, del que és l'esforç, el coratge i la dignitat. A la meva germana Rosaura, per intentar-ho, tot i que de vegades no li surt bé. Espero que trobi la manera de treure tot el que porta a dins. Al meu cunyat/amic Robert per ser tant atent i estar al meu costat quan ho he necessitat.

Als meus oncles Manuel i Ana per estimar-me sempre i per ensenyar-me a ser organitzada i disciplinada. Al Marc i la Txell per obrir-me camí i convertir aquest treball en un desafiament que havia de superar.

A les meves tietes Olga i Mabel. Per la seva naturalitat i generositat. M'alegro de tenir-vos a prop.

A la meva tieta Conchi. Ella ja sap perquè. A la Maribel, la Sara, la Carmen i els meus oncles. A tots els meus cosins, per omplir els meus records de bons moments.

Al meu avi Manolo, perquè li agrada la meva paella encara que sé que em surt horrible.

Als meus amics, que, per sort, són molts i molt bons: l'Ana i la Laia, la meva petita família. La Ceci, la meva incondicional. L'Alicia, la Lidia, l'Elena i tots els amics de la R.A.P.E. La Susana i el Joan, els meus companys de llicenciatura.

I al Marc. Per encoratjar-me cada dia. Per posar seny a les meves bogeries. Per abraçar-me i cuidar-me. Per fer-me sentir una persona afortunada.

ÍNDEX GENERAL

ÍNDEX GENERAL.....	10
ÍNDEX DE TAULES FIGURES	14
ÍNDEX D'ANNEXOS	16
1. PRESENTACIÓ	18
2. MARC TEÒRIC.....	19
2.1. EL CANNABIS I EL SISTEMA CANNABINOIDE	19
2.1.1. EL DESCOBRIMENT DEL PRINCIPI ACTIU DEL CANNABIS.....	19
2.1.2. CANNABINOIDES, ENDOCANNABINOIDES I CANNABINOIDES SINTÈTICS.....	23
2.1.3. FUNCIONS DEL SISTEMA CANNABINOIDE CEREBRAL.....	27
2.2. EL CANNABIS COM A POSSIBLE CAUSA DE PSICOSI	28
2.2.1. HIPÒTESIS EXPLICATIVES DE LA RELACIÓ CANNABIS-PSICOSI	29
2.2.2. EXISTEIX UNA PSICOSI CANNÀBICA ESPECÍFICA?	32
2.2.3. EL CANNABIS COM A FACTOR DE RISC PER A LA PSICOSI	41
2.2.4. CANNABIS, NEUROTRANSMISSORS I PSICOSI	63
2.2.4.1. Cannabis i receptors CB1.....	63
2.2.4.2. Dopamina	64
2.2.4.3. Àcid Gamma-aminobutyric (GABA).....	65
2.2.4.4. Glutamat.....	66
2.3. EL CANNABIS I EL CURS CLÍNIC DE LA PSICOSI	67
2.3.1. CONSUM DE CANNABIS I SIMPTOMATOLOGIA PSICÒTICA	70
2.3.2. L'INSIGHT A LA PSICOSI. RELACIÓ AMB EL CONSUM DE CANNABIS.	76
2.3.3. COGNICIÓ I CONSUM DE CANNABIS. CORRELATS CLÍNICS AMB LA PSICOSI.	92
3. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.....	117
4. OBJECTIUS I HIPÒTESIS.....	120
4.1. OBJECTIUS	120
4.2. HIPÒTESIS DE TREBALL.....	121

5. MÈTODE	122
5.1. TIPUS D'ESTUDI	122
5.2. PARTICIPANTS	122
5.3. INSTRUMENTS.....	123
5.4. PROCEDIMENT	132
5.5. ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES.....	136
5.5.1. CONSIDERACIONS EN RELACIÓ A LA VARIABLE “CONSUM DE CANNABIS”	136
5.5.2. ANÀLISIS DESCRIPTIVES GENERALS.....	137
5.5.3. DESCRIPCIÓ DE LES ANÀLISIS EN FUNCIO DELS OBJECTIUS PLANTEJATS	137
6. RESULTATS.....	143
6.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA DEL TOTAL DE LA MOSTRA DE PACIENTS AMB UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC.....	143
6.1.1. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques DEL TOTAL DE LA MOSTRA	143
6.1.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS PER AL TOTAL DE LA MOSTRA ..	146
6.1.3. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques DEL TOTAL DE LA MOSTRA EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	147
6.2. RELACIÓ ENTRE EL <i>GRUP DE CONSUM</i> I LA PSICOPATOLOGIA I ENTRE EL <i>GRUP DE CONSUM</i> I EL NIVELL D' <i>INSIGHT</i> EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA	152
6.2.1 DIFERÈNCIES EN LES PUNTUACIONS A L'ESCALA PANSS EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	152
6.2.2. MODEL DE REGRESSIÓ LINEAL PER A LES DIFERÈNCIES EN LES PUNTUACIONS A L'ESCALA PANSS EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i> AJUSTANT PER POSSIBLES VARIABLES DE CONFUSIÓ	153
6.2.3. DIFERÈNCIES EN LES PUNTUACIONS A L'ESCALA SUMD EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	154
6.3. RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	155
6.3.1. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA.....	156
6.3.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA.....	158
6.3.3. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i> ...	159

6.3.4. DIFERÈNCIES EN EL RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i> ..	162
6.3.5. RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIO DE L'EDAT D'INICI DEL CONSUM DE CANNABIS	164
6.4. EVOLUCIO EN EL TEMPS DE LA PSICOPATOLOGIA I DE L'INSIGHT EN FUNCIO DEL GRUP DE CONSUM	166
6.4.1 CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques DE LA MOSTRA AMB AVALUACIO A TOTS ELS MOMENTS CLÍNICS.....	167
6.4.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIO A TOTS ELS MOMENTS CLÍNICS.....	169
6.4.3. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIO A TOTS ELS MOMENTS CLÍNICS, EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	171
6.4.4. DIFERENCIES EN EL NIVELL DE PSICOPATOLOGIA ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIO TEMPORAL	173
6.4.5. DIFERENCIES EN EL NIVELL D' <i>INSIGHT</i> ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIO TEMPORAL	175
7. DISCUSSIO	177
7.1. ANÀlisi DESCRIPTIVA DEL TOTAL DE LA MOSTRA DE PACIENTS AMB UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC.....	178
7.1.1. EL PERFIL SOCIODEMOGRÀFIC I CLÍNIC DE LES PERSONES QUE PATEIXEN UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC	178
7.1.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS DEL TOTAL DE LA MOSTRA	181
7.1.3. EL PERFIL SOCIODEMOGRÀFIC I CLÍNIC DE LES PERSONES QUE PATEIXEN UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	183
7.2. RELACIO ENTRE EL <i>GRUP DE CONSUM</i> I LA PSICOPATOLOGIA I ENTRE EL <i>GRUP DE CONSUM</i> I EL NIVELL D' <i>INSIGHT</i> EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA	184
7.2.1. RELACIO ENTRE EL <i>GRUP DE CONSUM</i> I LA PSICOPATOLOGIA EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA.....	185
7.2.2. RELACIO ENTRE EL <i>GRUP DE CONSUM</i> I EL NIVELL D' <i>INSIGHT</i> EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA.....	187
7.3. RENDIMENT COGNITIU	188
7.3.1. DIFERENCIES EN EL RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIO DEL <i>GRUP DE CONSUM</i> ..	188
7.3.2. RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIO DE L'EDAT D'INICI DEL CONSUM DE CANNABIS	190

7.4. EVOLUCIÓ EN EL TEMPS DE LA PSICOPATOLOGIA I DE L' <i>INSIGHT</i> EN FUNCIÓ DEL <i>GRUP DE CONSUM</i>	192
7.4.1. DIFERENCIES EN EL NIVELL DE PSICOPATOLOGIA ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIÓ TEMPORAL	192
7.4.2. DIFERENCIES EN EL NIVELL D' <i>INSIGHT</i> ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIÓ TEMPORAL	196
7.6. LIMITACIONS	198
8. CONCLUSIONS	201
9. REFERÈNCIES	204
10. ANNEXOS.....	251

ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1.	Resum d'estudis existents amb casos clínics	34
Taula 2.	Resum d'estudis existents sobre la psicosi en subjectes amb i sense consum de cannabis comòrbid	38
Taula 3.	Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra	145
Taula 4.	Descriptiu del consum de cannabis	147
Taula 5.	Característiques Sociodemogràfiques de la mostra en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis (n=82)	151
Taula 6.	Diferències en puntuacions PANSS en el moment de màxima simptomatologia (M_1) en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis (n=82)	153
Taula 7.	Models de Regressió Lineal amb les variables d'ajust per a PANSS_P i PANSS_N (n=82)	154
Taula 8.	Diferències en puntuacions SUMD en el moment de màxima simptomatologia (M_1) en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis (n=82)	155
Taula 9.	Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra	157
Taula 10.	Descriptiu del consum de cannabis	159
Taula 11.	Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis (n=71)	161
Taula 12.	Rendiment neuropsicològic en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis	163
Taula 13.	Rendiment neuropsicològic en funció de l'edat d'inici del consum de cannabis	165
Taula 14.	Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra	168
Taula 15.	Descriptiu del consum de cannabis	170
Taula 16.	Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis (n=52)	172
Taula 17.	Resum de les puntuacions mitjanes en l'escala PANSS en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis i del moment clínic	173
Taula 18.	Resum de les puntuacions mitjanes en l'escala SUMD en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis i del moment clínic	175

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1.	Estructura química del cannabinoi	20
Figura 2.	Estructura química del cannabidiol	21
Figura 3.	Estructura química del Δ^9 -THC	21
Figura 4.	Estructura química del cannabigerol	22
Figura 5.	Estructura química del cannabiciclol	22
Figura 6.	Estructura química del cannabielsoina	23
Figura 7.	Estructura química del cannabicromeno	23
Figura 8.	Representació esquemàtica dels receptors CB ¹ i CB ²	24
Figura 9.	Estructura química de l'Anandamida	25
Figura 10.	Estructura química del 2-araquidonilglicerol	25
Figura 11.	Estructura química del levonantrodol	26
Figura 12.	Estructura química del CP-55,940	26
Figura 13.	Estructura química de la pravadolina	26
Figura 14.	Estructura química del WIN-55,212-2	26
Figura 15.	Estructura química del HU-210	27
Figura 16.	Estructura química de la nabilona	27
Figura 17.	Nombre de subjectes a cada submostra analitzada en funció dels objectius	142
Figura 18.	Comparació entre consumidors i no consumidors: evolució en el temps de la simptomatologia positiva (n=52)	174
Figura 19.	Comparació entre consumidors i no consumidors: evolució en el temps de SUMD1 (n=52)	176

ÍNDEX D'ANNEXOS

Annex 1.	Consentiment informat de l'estudi	251
Annex 2.	Qüestionari Sociodemogràfic i Clínic	254
Annex 3.	Qüestionari sobre hàbits tòxics	258
Annex 4.	Escales Clíniques	263
Annex 5.	Escales Neuropsicològiques	267

1. PRESENTACIÓ

El present treball d'investigació és fruit de l'interès clínic de l'autora per comprendre la fenomenologia de les malalties psicòtiques. En un primer moment, aquest interès va ser molt ampli, però poc a poc es va anar centrant en aquells aspectes que afectaven l'evolució i el pronòstic de la malaltia, fins que finalment es va concretar en quatre aspectes molt rellevants pel que fa a la seva interacció: el consum de cannabis i la seva possible relació amb la psicopatologia, el nivell d'*insight* i el rendiment cognitiu que presenten els subjectes afectats d'un trastorn psicòtic.

Iniciarem aquest treball amb una revisió d'aquells aspectes relacionats directament amb el cannabis com són: 1) la història del descobriment del principi actiu del cannabis, 2) descripció dels cannabinoides, endocannabinoides i cannabinoides sintètics i 3) i un breu apropament al sistema cannabinoide cerebral. Posteriorment, farem una breu explicació de la relació que s'ha establert fins a l'actualitat entre el cannabis i la psicosi, primer com a factor de risc i, finalment, com a factor modulador del curs de la malaltia. Amb aquest objectiu, exposarem el que fins ara es coneix de la relació del consum de cannabis i la simptomatologia psicòtica, introduïrem el concepte d'*insight* i analitzarem la seva possible relació amb el cannabis, aspecte poc estudiat fins a l'actualitat, i finalment, estudiarem la relació entre el consum de cannabis i el rendiment cognitiu dels i les pacients amb un primer episodi psicòtic.

Per acabar, es justificarà la realització d'aquest projecte, es delimitaran els objectius i les hipòtesis plantejades en el mateix, es descriurà la metodologia emprada en el seu desenvolupament i finalment, es presentaran els resultats obtinguts i la seva discussió.

2. MARC TEÒRIC

2.1. EL CANNABIS I EL SISTEMA CANNABINOIDE

Tot i que l'interès en conèixer la composició del cannabis i els seus efectes a nivell cerebral té una llarga història, no va ser fins al s. XIX que es va parlar per primera vegada de psicosis endògena induïda pel consum de cannabis. El descobriment i la descripció d'aquest estat psicoactiu on s'experimentaven símptomes com al·lucinacions, idees delirants, agitació psicomotriu i incoherència, va córrer a càrrec del psiquiatra J.J. Moreau. Tant Moreau com d'altres científics coetanis van poder comprovar l'associació simptomàtica en primera persona, (Moreau, 1973), però, tot i així, la relació entre el consum de cannabis i la malaltia psicòtica, encara avui, és objecte de debat.

Amb l'objectiu d'entendre millor aquesta possible associació, al llarg d'aquest capítol descriurem breument la història del descobriment del principi actiu del cannabis, els principals cannabinoïdes naturals, endocannabinoïdes i cannabinoïdes sintètics descrits fins a l'actualitat i la funció del sistema cannabinoide cerebral.

2.1.1. EL DESCOBRIMENT DEL PRINCIPI ACTIU DEL CANNABIS

La primera descripció de les propietats terapèutiques i estupefaents de la planta Cannabis Sativa la trobem al mil·lenari herbari Pen-ts'ao, text redactat aproximadament al segle I o II de la nostra era (Iversen, 2001), però els principis

psicoactius del cannabis, coneguts genèricament com cannabinoides, no varen ser descrits fins al 1964 per Gaoni i Mechoulam.

L'interès en conèixer aquests principis psicoactius va sorgir al segle XIX quan es va començar a fer servir el cannabis amb finalitats terapèutiques a la medicina occidental. Aleshores es va constatar que les quantitats dels principis actius dels preparats farmacèutics variaven en funció de la procedència de la substància, les condicions de cultiu i la varietat de la planta, heterogeneïtat que impossibilitava controlar la qualitat dels preparats químics.

Els primers en intentar identificar els components actius de la planta varen ser, al 1846, els germans T. i H. Smith però les limitades eines de què disposaven van impedir que poguessin realitzar grans avenços. Tot i així, varen iniciar una innovadora línia de treball que va ser continuada a finals del segle XIX per Wood, Spivey i Easterfield i que va donar com a resultat la identificació de tota una varietat de components, entre ells el cannabinol (Todd, 1946), substància que durant moltes dècades es va identificar com el veritable principi actiu del cannabis.

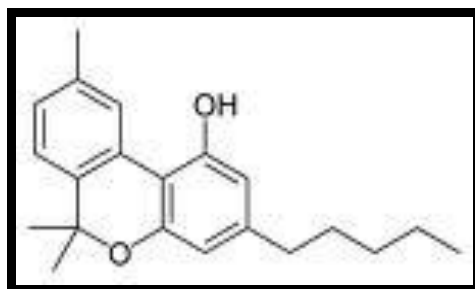


Fig. 1 Estructura química del cannabinol

A finals dels anys 30' i principis dels 40' Roger Adams als Estats Units (Adams, 1941) i Alexander Todd a Anglaterra (Todd, 1946) varen fer grans progressos en l'estudi de la bioquímica dels cannabinoides, però sense aconseguir aïllar encara el veritable component actiu. En aquest sentit, Adams va sintetitzar el que va batejar com a cannabidiol, però ràpidament va veure que aquest tampoc era l'element actiu desitjat.

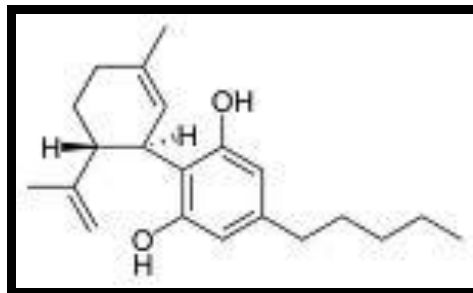


Fig. 2 Estructura química del cannabidiol

Per la seva banda, Todd, treballant en la primera síntesi química del cannabinol, va aconseguir sintetitzar el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Tot i que de seguida es va constatar l'alt grau d'activitat biològica, es va interpretar que tampoc era el veritable principi actiu.

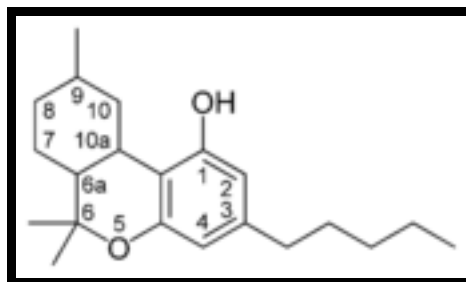


Fig. 3 Estructura química del Δ^9 -THC

El 1942, el químic nord-americà Wollner va proposar que en realitat el delta-9-tetrahidrocannabinol no era un únic component pur, sinó una barreja que contenia diversos tetrahidrocannabinols (Wollner, Matchett, Levine i Loewe, 1942). Fruit d'aquesta nova proposta científica, durant molts anys es va pensar que les propietats psicoactives del cannabis eren degudes a una barreja mal definida d'aquests elements.

Finalment, i tal i com ja hem avançat a la introducció del capítol, varen ser Mechoulam i Gaoni, dos científics israelians, els encarregats d'aconseguir demostrar que l'únic component actiu principal era el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) (Mechoulam, 1970). Els efectes provocats per aquesta substància eren dosi-dependent i, d'entre d'altres, en destacaven la sedació i la indiferència per l'ambient immediat, dificultats en la coordinació motora i l'increment del ritme cardíac (Mechoulam i Ederly, 1973).

Actualment, es coneix l'existència de fins a 60 cannabinoides naturals, d'entre els que destaquen per la seva importància bioquímica el Δ^9 -THC, el cannabidiol (CBD), el cannabinol, el cannabigerol, el cannabiciclol, la cannabielsoina i el cannabicromeno (Mechoulam, 1973; Turner, Elsohly i Boeren, 1980).

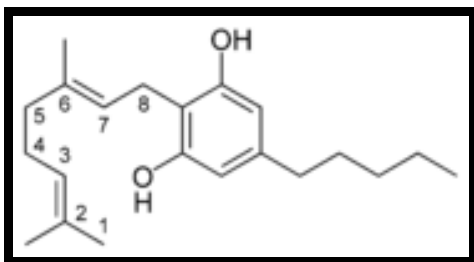


Fig. 4 Estructura química del cannabigerol

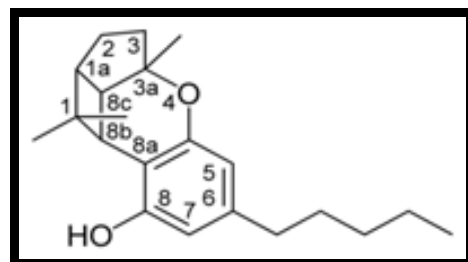


Fig. 5 Estructura química del cannabiciclol

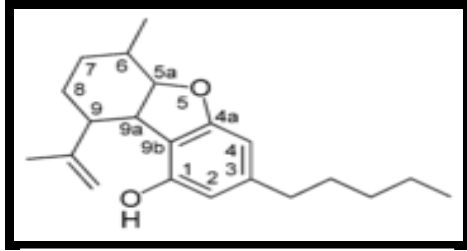


Fig. 6 Estructura química del cannabielsoina

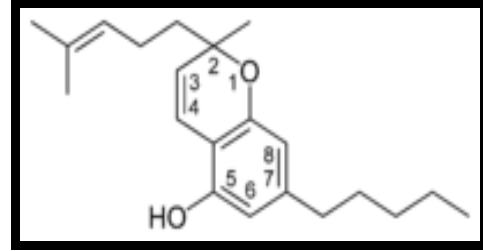


Fig. 7 Estructura química del cannabichromeno

2.1.2. CANNABINOIDES, ENDOCANNABINOIDES I CANNABINOIDES SINTÈTICS

L'estudi dels components del Cannabis Sativa va ser el punt de partida per al descobriment del sistema cannàbic cerebral.

En un primer moment, els indicis científics no semblaven recolzar la idea que existís un receptor cannàbic específic, però amb el temps, diferents models bioquímics varen posar de manifest que hi havia un receptor a nivell cerebral per als cannabinoides probablement únic, al que es va batejar com a CB¹. La distribució del CB¹ a nivell cerebral, es va veure altament consistent amb les propietats farmacològiques dels cannabinoides psicotròpics (Devane, Dysarz, Hohanson, Melvin i Howlett, 1988).

Posteriorment, es va descobrir un altre receptor cannàbic, anomenat CB² (Kaminski, Abood, Kessler, Martin, i Schatz, 1992; Munro, Thomas, i Abu-Shaar, 1993). Aquest segon receptor és clarament diferent al CB¹ i no es troba al cervell, sinó als teixits perifèrics, especialment als glòbuls blancs.

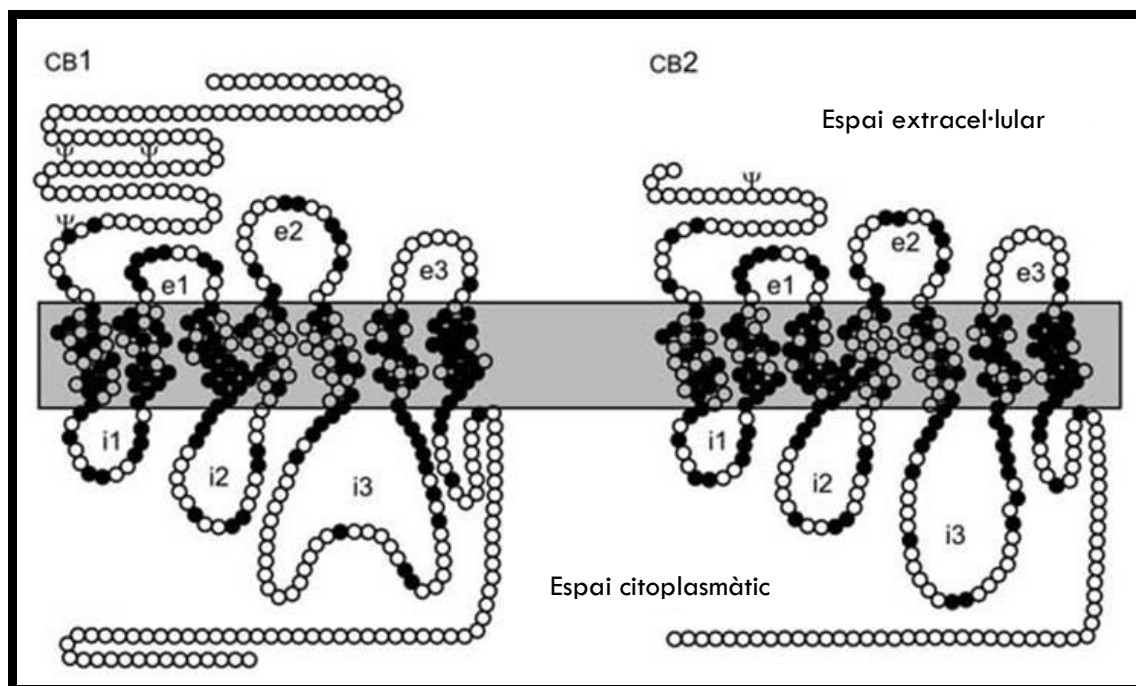


Fig. 8 Representació esquemàtica dels receptors CB¹ i CB²

Novament, el descobriment d'aquests receptors va redirigir la investigació per trobar aquelles substàncies cannàbiques de tipus endogen que activessin de manera específica aquestes molècules receptores (Axelrod i Felder, 1998; Di Marzo, Melck, Bisogno i Petrocellis, 1998; Felder i Glass, 1998; Mechoulam i Hanus, 2004; Piomelli, Beltramo, Giuffrida i Stella, 1998). Amb aquest objectiu, el grup de Mechoulam no va trigar a aïllar el primer dels dos principals cannabinoïdes endògens existents, anomenat anandamida, un lípid derivat de l'àcid araquidònic que té pràcticament totes les propietats farmacològiques i conductuals del THC però de menor potència, donat que s'inactiva amb molta rapidesa (Devane et al., 1992).

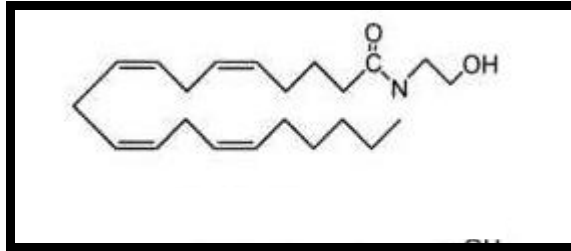


Fig.9 Estructura química de l'Anandamida

Posteriorment es va descobrir el segon endocannbinoide, conegut com 2-araquidonilglicerol (2-AG). Aquesta substància també tenia accions similars a les del THC i una potència equivalent a la anandamida (Mechoulam et al., 1995).

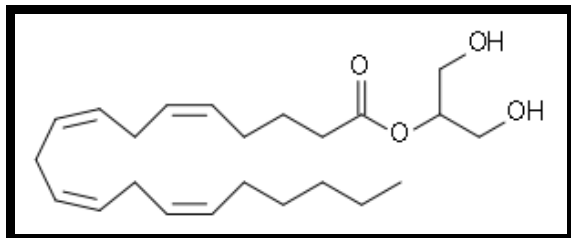


Fig.10 Estructura química del 2-araquidonilglicerol

Paral·lelament a l'estudi de substàncies endògenes relacionades amb el THC, hi ha hagut un intent incessant per aconseguir sintetitzar substàncies químiques capaces de reunir les característiques farmacològiques desitjables del THC, deixant de banda les perniciosos.

Fruit d'aquest interès s'han sintetitzat diferents substàncies com ara el levonantrodol, el CP-55,940, la pravadolina, el WIN-55,212-2 (D'Ambra et al., 1996) i l'HU-210, que actualment sembla que és el cannabinoide sintètic més actiu (Ottani i Giuliani, 2001). Malauradament, la majoria d'aquests cannabinoïdes sintètics presenten efectes secundaris adversos que han impossibilitat la seva comercialització. A dia d'avui, l'únic anàleg sintètic del THC que ha estat desenvolupat i aprovat com a fàrmac ha estat la nabilona (Iversen, 2001).

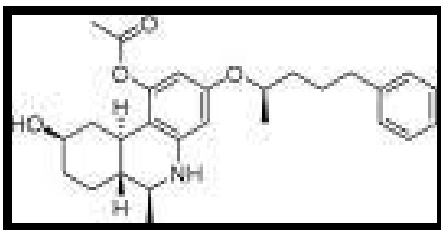


Fig.11 Estructura química del levonantrodol

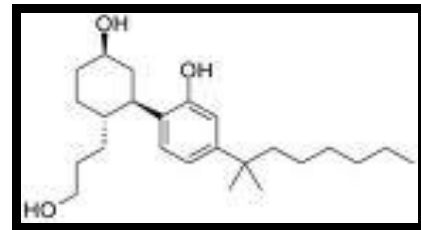


Fig.12 Estructura química del CP-55,940

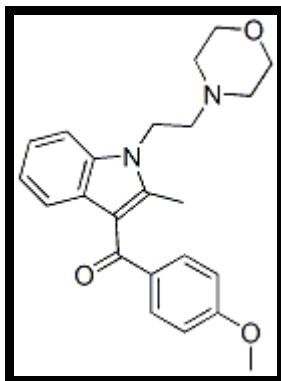


Fig.13 Estructura química de la pravadolina

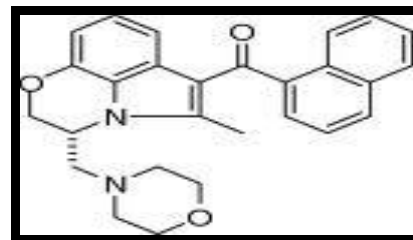


Fig.14 Estructura química del WIN-55,212-2

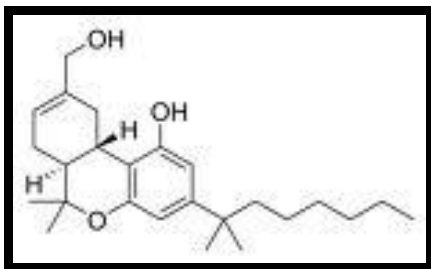


Fig.15 Estructura química del HU-210

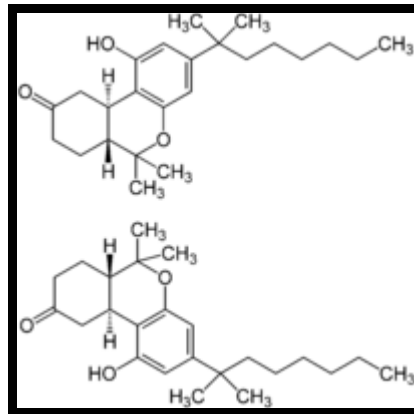


Fig.16 Estructura química de la nabilona

Com a resum d'un tema tan complex, podem dir que, a l'actualitat el cannabinoides natural més important és el THC (Casas, Bruguera, Roncero i San, 2007); els endocannabinoides més coneguts són: l'Anandamida i el 2-AG; i el cannabinoides sintètic aprovat com a fàrmac és la Nabilona (Iversen, 2001).

2.1.3. FUNCIONS DEL SISTEMA CANNABINOIDE CEREBRAL

El sistema endocannabinoides o sistema cannabinoides endogen, ha estat descrit com un sistema de senyalització cel·lular compost per lípids transmissors de la família de les aciletanolamides i dels acilglicerols, i les proteïnes de síntesi, receptors, proteïnes de transducció de senyal i sistemes de recaptació i degradació d'aquests transmissors (Casas, et al., 2007).

Al sistema nerviós central, els endocannabinoides actuen a nivell sinàptic com a senyals retrògrades capaces d'informar a la presinapsi de l'activació postsinàptica. El

propòsit és ajustar l'alliberació presinàptica de neurotransmissors a la resposta postsinàptica (Piomelli, 2003; Wilson i Nicoll, 2002). Els endocannabinoides es converteixen així en senyals de comunicació entre neurones que serveixen per ajustar el pes sinàptic, és a dir, la contribució d'una sinapsi en una ruta de processament d'informació determinada.

A més del paper de reguladors presinàptics, els endocannabinoides regulen l'excitabilitat postsinàptica i molts processos relacionats amb la plasticitat neuronal.

2.2. EL CANNABIS COM A POSSIBLE CAUSA DE PSICOSI

L'elevada comorbiditat entre el consum de cannabis i l'esquizofrènia, ha fet que moltes i molts investigadors plantegin diverses hipòtesis explicatives, moltes d'elles estretament relacionades, amb l'objectiu de trobar la causa d'aquesta associació (Batel, 2000; Blanchard, Brown, Horan i Sherwood, 2000; Gruber i Pope, 1994; Hall, 1998; Hall i Degenhardt, 2000; McKay i Tennant, 2000; Mueser, Drake i Wallach, 1998; Rosenthal, 1998; Thornicroft, 1990). A continuació citarem breument les més rellevants. Posteriorment, centrarem el nostre interès en l'anàlisi de la possible existència d'una síndrome psicòtic-cannàbica específica, com a punt de partida per després, poder centrar-nos en el paper del cannabis com a possible factor de risc per a la psicosi. Finalment, intentarem trobar una justificació neurobiològica de la possible relació entre el consum de cannabis i la psicosi o els símptomes psicòtics.

2.2.1. HIPÒTESIS EXPLICATIVES DE LA RELACIÓ CANNABIS-PSICOSI

1. **Hipòtesi 1: El consum de cannabis provoca l'aparició de símptomes psicòtics i, fins i tot una síndrome psicòtica específica, en persones que sense el consum d'aquesta substància, mai haguessin desenvolupat la malaltia.** Tenint en compte els coneixements actuals que hi ha sobre els efectes psicotomimètics del cannabis, és plausible que altes concentracions d' THC en sang puguin provocar símptomes de l'esfera psicòtica (Hall, Slowij i Lemon, 1994). De fet, existeixen diverses fonts que presenten evidències en aquest sentit i parlen de subjectes que han patit símptomes psicòtics transitoris sota els efectes del cannabis (Andréasson, Allebeck, Engström i Rydberg, 1987; Degenhardt i Hall, 2002; Thomas, 1996; Tien i Antony, 1990; Verdoux, Gindre, Sorbara, Tournier i Swendsen, 2003). En canvi, tal i com veurem més endavant, les limitacions metodològiques dels estudis que han intentat esbrinar si existeix una síndrome psicòtica específicament relacionada amb el consum de cannabis anomenada *psicosi cannàbica* (Basu, Malhotra, Bhagat i Varma, 1999; Bernardson i Gunne, 1972; Carney, Bacelle i Robinson, 1984; Chopra i Smith, 1974; Eva, 1992; Solomons, Neppe i Kuyl, 1990; Tennant i Groesbeck, 1972; Wylie, Scott i Burnett, 1995), no permeten concloure que el cannabis pugui ocasionar l'aparició d'una malaltia psicòtica amb unes característiques diferenciades en persones que, sense el seu consum, mai no haguessin patit aquest tipus de trastorn. Aquesta hipòtesi es desenvoluparà amb més detall en el següent punt del marc teòric.

- 2. Hipòtesi 2: El consum de cannabis precipita l'aparició d'esquizofrènia només entre aquells individus que són vulnerables a la malaltia.** D'acord amb aquesta hipòtesi el consum habitual de cannabis precipitaria l'esquizofrènia només en persones que ja tenen una predisposició a la mateixa (Hall, 1998). Aquesta hipòtesi es basa en tres importants evidències: a) el consum de cannabis normalment precedeix el desenvolupament dels símptomes psicòtics (Allebeck, Adamsson, Ensgström i Rydberg, 1993; Hambrech i Häfner, 2000; Linzen, Dingemans i Lenior, 1994), b) els subjectes amb un primer episodi psicòtic o amb esquizofrènia i consum comòrbid de cannabis, tenen més probabilitat de tenir una historia familiar de psicosi (McGuire et al., 1995) i c) les persones amb un primer episodi psicòtic amb consum comòrbid de cannabis són més joves que aquells que no consumeixen cannabis (Linszen et al., 1994; Mathers, Ghodse, Caan i Scott, 1991; Rolfe et al., 1993).
- 3. Hipòtesi 3: La comorbiditat entre el consum de cannabis i la psicosi és el resultat de factors comuns que incrementen el risc per als dos trastorns.** Aquesta hipòtesi sosté que tant l'episodi psicòtic com l'abús de cannabis comparteixen factors etiològics, com per exemple la vulnerabilitat genètica. Aquesta idea s'ha intentat contrastar amb amplis estudis epidemiològics realitzats amb persones sense malaltia mental i on s'ha posat especial èmfasi en controlar possibles variables de confusió tant demogràfiques com psicopatològiques (Degenhardt i Hall, 2001).

4. **Hipòtesi 4: El consum de cannabis i la presència de malaltia psicòtica és el resultat de factors independents.** Aquesta hipòtesi proposa que el consum de cannabis no té relació amb l'episodi psicòtic, sinó amb d'altres factors com ara un millor ajust premòrbid, que possibilita una xarxa social més àmplia i, secundàriament, una major exposició a situacions de consum de substàncies (Sevy et al., 2001).

5. **Hipòtesi 5: Les persones amb esquizofrènia són més susceptibles de desenvolupar un problema de consum comòrbid de cannabis que les persones sense malaltia psicòtica.** Aquesta hipòtesi prediu que la prevalença del consum de cannabis s'incrementarà amb major velocitat entre els subjectes amb psicosis que en la població general (Degenhardt i Hall, 2002). Com veurem més endavant, aquesta major vulnerabilitat podria tenir una important base biològica (Mueser et al., 1998). En aquest sentit, Chambers, Krystal i Self (2001), proposen la hipòtesi de la "primary addiction", segons la qual l'esquizofrènia i el trastorn per addicció a substàncies comparteixen una fisiopatologia comuna.

6. **Hipòtesi 6: L'automedicació.** Segons aquesta hipòtesi, els pacients iniciarien el consum de cannabis posteriorment a l'aparició de la malaltia psicòtica com un mecanisme per pal·liar la presència de simptomatologia negativa, simptomatologia depressiva i/o ansietat o els efectes secundaris de la medicació antipsicòtica. En aquest sentit, Henquet, Murray, Linszen i Van Os (2005b), parlen de *Causalitat Invertida* fent referència al fet que els subjectes

amb expressions manifestes de vulnerabilitat a la psicosi tals com ansietat social o experiències psicòtiques subtils, tenen més tendència a iniciar el consum de cannabis amb l'objectiu de pal·liar aquestes sensacions.

2.2.2. EXISTEIX UNA PSICOSI CANNÀBICA ESPECÍFICA?

La possible existència d'una *psicosi cannàbica* és un aspecte controvertit sobre el que actualment no hi ha consens (Arias, 2007). S'hipotetitza que es tracta d'un quadre clínic provocat específicament pel consum de cannabis i que remetria més ràpidament i sense deixar símptomes residuals en comparació amb els quadres psicòtics no relacionats amb el consum d'aquesta substància (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto i Munk-Jorgensen, 2005).

Tot i que el significat exacte del concepte mai s'ha arribat a establir (Thornicroft, 1990), s'han descrit nombrosos *clusters* de símptomes que caracteritzarien aquest subtipus de psicosi. Així, autors com Hall i Degnehardt (2004) afirmen que es tractaria d'un quadre psicòtic amb característiques qualitatives diferents de la resta de psicosis, com ara una major presència d'al·lucinacions visuals o més alteracions de l'afecte.

En aquesta mateixa línia, treballs clàssics parlen que els pacients que pateixen aquest subtipus de psicosi presenten més hostilitat, més conductes estranyes i menys alteracions del pensament (Thacore i Shukla, 1976), de més hipomania i menys al·lucinacions auditives (Rottanburg, Robbins, Ben-Arie, Teggin i Elk, 1982) en comparació amb els pacients amb esquizofrènia. Tot i així, d'altres autors postulen que

en la pràctica clínica aquestes psicosis cannàbiques són indistingibles de les psicosis provocades pel consum d'altres tòxics o d'una esquizofrènia (McGuire et al., 1995).

Independentment d'aquesta polèmica, el cert és que per poder inferir que el consum de cannabis és la causa d'un trastorn psicòtic específic s'han de complir quatre requisits: 1) que hi hagi associació entre el consum de cannabis i la psicosi; 2) que l'atzar sigui una explicació poc probable per a l'associació observada; 3) que el consum de cannabis precedeixi a la psicosi; 4) i que d'altres possibles explicacions alternatives estiguin totalment excloses (Hall, 1987). Tenint en compte aquestes quatre condicions, a continuació es farà una revisió d'aquells estudis que han tractat d'aclarir si l'existència d'aquesta entitat clínica és o no plausible.

Estudis de casos clínics

Existeixen nombrosos estudis de casos clínics que descriuen individus que, tot just després d'haver consumit cannabis, desenvolupen símptomes psicòtics. Tots aquests estudis de casos clínics suggereixen que el consum de grans dosis de THC pot anar seguit d'una psicosi tòxica caracteritzada per la presència de deliris i al·lucinacions (principalment visuals), labilitat emocional i trets amnèsics i confusionals.

Taula 1. Resum d'estudis existents amb casos clínics		
Origen demogràfic	Autors	Any de l'observació
Índia	Chopra i Smith	1974
Carib	Spencer	1971
	Harding i Kinight	1973
Nova Zelanda	Eva	1992
Escòcia	Wylie et al.	1995
Sud Àfrica	Solomons et al.	1990
Suècia	Bernardson i Gunne	1972
	Palson, Thulin i Tunving	1982
	Tunving	1985, 1987
Regne Unit	Carney et al.	1984
	Drummond	1986
	Onyango	1986
E.E.U.U.	Talbott i Teague	1969
	Tennant i Groesbeck	1972

En tots aquests estudis, la justificació per parlar d'una *psicosi cannàbica* la trobem en una combinació de diferents factors: a) l'aparició dels símptomes anava estretament precedida per la ingesta de grans quantitats de cannabis; b) els individus sovint presentaven símptomes orgànics distintius com ara confusió, desorientació i amnèsia; c) molts no presentaven una història personal o familiar de psicosi prèvia al consum de cannabis; d) els símptomes remetien ràpidament quan es deixava de consumir la substància; e) la recuperació normalment era total, i la persona afectada, no presentava els símptomes psicòtics residuals que habitualment s'observen en

persones amb esquizofrènia; f) si el trastorn tornava a aparèixer, era degut a un nou episodi de consum de cannabis.

Tot i així, aquests resultats han estat criticats tant per la baixa qualitat de la informació recollida sobre el consum de cannabis i la seva relació amb l'aparició de la psicosi, com per l'escassetat d'informació de què es disposava sobre l'ajust premòrbid i d'història psicopatològica familiar d'aquests individus. A més, sembla que els quadres clínics descrits pels diferents observadors eren poc homogenis. Per tant, autors com Gruver i Pope (1994), Lewis (1968), Poole i Brabbins (1996), Schuckit (1994) i Thornicroft (1990) posen en dubte el valor de les conclusions extretes per les sèries de casos clínics disponibles actualment.

Estudis clínics amb subjectes control

Durant els últims 20 anys s'han portat a terme alguns estudis clínics de cas-control per posar a prova la hipòtesi de l'existència d'una *psicosi cannàbica*. Alguns d'aquests estudis han comparat persones amb una *psicosi cannàbica* amb persones amb esquizofrènia i d'altres, comparen les característiques psicòtiques de persones amb i sense evidències bioquímiques de consum previ de cannabis. Els resultats d'aquests estudis han estat contradictoris.

a. Estudis amb subjectes afectats d'una possible *psicosi cannàbica*

Al 1976 Thacore i Shukla van realitzar un estudi cas-control amb 25 subjectes amb una possible *psicosi cannàbica* i 25 controls diagnosticats d'esquizofrènia paranoide i sense història de consum de cannabis. Els 25 casos presentaven una psicosis paranoide semblant a l'esquizofrènia però amb una clara associació temporal amb l'exposició al cannabis. A més, aquesta associació s'havia donat en cada individu afectat almenys en dues ocasions. Les conclusions d'aquest estudi indicaven que els subjectes amb *psicosi cannàbica* presentaven més conductes estranyes, actituds violentes i pànic, però menys trastorn formal del pensament i millor *insight* que els controls.

Contràriament, Imade i Ebie (1991) no varen poder replicar aquests resultats ja que en comparar els símptomes de 70 pacients amb psicosis associada al consum de cannabis, 163 pacients amb esquizofrènia i 39 amb mania no van obtenir un perfil simptomàtic exclusiu per a la *psicosi cannàbica*. Per aquest motiu, els autors conclouïen que no era possible distingir una *psicosi cannàbica* d'una esquizofrènia.

b. Estudis sobre la psicosis en subjectes amb i sense consum de cannabis comòrbid

Existeix un elevat nombre d'estudis que han comparat el funcionament psicopatològic de pacients amb psicosis i consum de cannabis i pacients amb psicosis però sense consum de cannabis. Malauradament, les diferents metodologies emprades (diferències en els diagnòstics objectes d'estudi, estudis amb

consumidors de cannabis i policonsumidors de substàncies en general, estudis que comparen pacients psicòtics amb i sense consum de cannabis i estudis que comparen subjectes consumidors de cannabis amb i sense psicosi, etc.) fan que els resultats obtinguts no siguin concloents.

A continuació presentarem un breu resum dels més rellevants:

Taula 2. Resum d'estudis existents sobre la psicosi en subjectes amb i sense consum de cannabis comòrbid		
Autors i any	Població diana	Troballes
Rottanburg et al., (1982)	20 pacients amb psicosis i positiu en anàlisi d'orina per cannabinoides vs 20 pacients amb psicosis i negatiu en orina.	Els subjectes amb cannabinoides en orina presentaven més símptomes d'hipomania i agitació però menys al·lucinacions auditives i discurs més coherent.
Chaudry, Moss, Bashir i Suliman, (1991)	15 pacients amb psicosis i consum de bhang* i 10 subjectes consumidors de bhang però sense psicosis.	Els subjectes amb psicosis i consum de cannabis tenien una major història de consum crònic de cannabis i més símptomes d'excitabilitat, hostilitat, grandiositat, al·lucinacions, desorientació i inusuals continguts del pensament.
Mathers et al., (1991)	Pacients que ingressaven a dos hospitals de la ciutat de Londres.	Les anàlisis d'orina positives correlacionaven amb la presència de simptomatologia psicòtica.
Rolfe et al., (1993)	Pacients que ingressaven en una unitat psiquiàtrica de Gàmbia.	Les anàlisis d'orina positives correlacionaven amb la presència de simptomatologia psicòtica.
Thornicroft, (1992)	45 casos amb episodi psicòtic i positiu en orina per cannabinoides vs 45 controls amb episodi psicòtic però sense consum de cannabis.	No apareixen diferències rellevants ni a nivell demogràfic ni a nivell clínic entre ambdós grups.
McGuire et al., (1995)	23 pacients amb psicosis i positiu en orina per cannabinoides vs 46 pacients amb psicosis i negatiu en orina per cannabinoides.	No es van trobar diferències en la simptomatologia psicòtica, però els subjectes consumidors presentaven major probabilitat d'història familiar de psicosis.
Fowler, Carr, Carter i Lewin, (1998)	52 pacients amb esquizofrènia i consum de substàncies vs 78 pacients amb esquizofrènia però sense història de consum.	Els subjectes consumidors de substàncies obtenien majors puntuacions en ideació paranoide i psicoticisme.
Sembhi i Lee, (1999)	11 pacients psicòtics amb anàlisi d'orina positiu per cannabis vs 29 pacients psicòtics amb anàlisi negativa.	Els pacients amb consum de cannabis presentaven menys alteracions del pensament i menys suspicàcia que els subjectes no consumidors.
Duke, Pantelis, McPhillips i Barnes, (2001)	Persones censades al districte de Westminster (Regne Unit) amb esquizofrènia i consum de substàncies no alcohòliques vs subjectes amb esquizofrènia però sense història de consum de substàncies.	No apareixen diferències significatives en simptomatologia psicòtica positiva o negativa ni en símptomes de desorganització.
Soyka, Albus, Immler, Kathmann i Hippus, (2001)	447 subjectes amb esquizofrènia agrupats en funció de presentar o no un trastorn comòrbid de consum de substàncies.	No hi ha evidència de diferències en la simptomatologia presentada per ambdós grups d'estudi.
Miller et al., (2001)	Cohort de joves en risc per esquizofrènia vs joves sense risc per la malaltia.	El consum de cannabis era similar en els dos grups. El consum de cannabis es relacionava amb la presència de símptomes psicòtics als dos grups. Els subjectes en risc no tenien més probabilitats que els subjectes sense risc de presentar símptomes psicòtics.

*Bhang: preparat a base de fulles de cannabis

Estudis epidemiològics

Són pocs els estudis que han analitzat la relació entre el consum de cannabis i la simptomatologia psicòtica en mostres de població general. A més, aquests estudis presenten una important limitació ja que han centrat la seva atenció en estudiar si els consumidors de cannabis tenen més probabilitat de presentar símptomes psicòtics que els no consumidors, però han oblidat l'anàlisi de les diferències qualitatives d'aquests símptomes (Hall i Degenhardt, 2004). Tot i així, aquests estudis aporten una important conclusió: les persones amb una elevada freqüència de consum de cannabis presenten el doble de risc de presentar símptomes psicòtics (Degenhardt i Hall, 2001; Tien i Anthony, 1990).

Estat actual de la qüestió

Durant la última dècada l'estudi més important que ha fet referència a la *psicosi cannàbica* és el portat a terme per Arendt i col·laboradors (2005). Es tracta d'un estudi de tipus epidemiològic, amb 3 anys de seguiment, que descriu l'evolució clínica de 535 subjectes tractats a hospitals psiquiàtrics de Dinamarca entre 1994 i 1999 per trastorn psicòtic induït per consum de cannabis i sense història prèvia de psicosi. Complementàriament, l'estudi compara aquests pacients amb un grup control format per pacients diagnosticats de qualsevol trastorn de l'espectre esquizofrènic però sense prèvia de història de psicosi induïda per consum de cannabis. Els resultats d'aquest estudi indiquen que, per a la majoria de pacients, els símptomes psicòtics induïts pel consum de cannabis semblen ser el primer pas per desenvolupar un trastorn

esquizofrènic o altres patologies severes. Aquests resultats no són contraris a la hipòtesi de l'existència d'una *psicosi cannàbica* però, van més enllà i suggereixen que els símptomes psicòtics provocats pel consum de cannabis no necessàriament han de remetre fins a no deixar rastre, sinó que poden convertir-se en l'avantsala d'un trastorn esquizofrènic crònic. Tot i així, els autors remarquen que molts dels pacients presenten un espai de temps substancial fins que apareixen les malalties psicòtiques cròniques. Això indica que els símptomes relacionats amb el consum de cannabis sí que tenen realment una duració curta i amb remissió total en molts casos però la presència d'aquests episodis simptomàtics actua com a factor de risc per desenvolupar un trastorn de tipus esquizofrènic en el futur.

Conclusions

En resum, i a la llum de totes les dades presentades en aquest apartat, creiem que la hipòtesi que un consum massiu de cannabis pot provocar símptomes psicòtics és factible. En canvi, afirmar que el consum de cannabis pot provocar una síndrome psicòtica específica, amb un perfil simptomàtic diferenciat de la resta de psicosis, sembla agosarat amb les dades que disposem actualment.

Si la síndrome psicòtica induïda pel consum de cannabis existeix, aquesta és poc prevalent en la societat occidental o poques vegades arriba al sistema sanitari perquè en quedi constància (American Psychiatric Association, 1994; Lishman, 1987). Tot i així, tampoc es pot negar rotundament la seva existència, raó per la que es fa imprescindible una major investigació en aquest àmbit.

2.2.3. EL CANNABIS COM A FACTOR DE RISC PER A LA PSICOSI

Tot i que, com ja em vist, l'existència d'una *psicosi cannàbica* específica és objecte de debat, les psicosis induïdes per consum de cannabis són quadres clínics acceptats en les nosologies actuals (Arias, 2007). D'una banda, s'han descrit les denominades psicosis tòxiques, caracteritzades fonamentalment per la presència de símptomes confusionals i al·lucinacions, principalment visuals, i relacionades amb el consum de dosis elevades de cannabis o de preparats cannàbics molt potents (Chaudry et al., 1991; Chopra i Smith, 1974; Talbott i Teague, 1969). D'altra banda, el consum de cannabis provoca psicosis agudes indistingibles d'un episodi de psicosis funcional (Favrat et al., 2005; Tennant i Groesbeck, 1972). Fruit de la descripció d'aquests quadres apareix el dubte de si el cannabis pot actuar com a factor causal per a les malalties psicòtiques cròniques (Arendt et al., 2005).

Què s'entén per factor causal?

Durant anys i fins a l'actualitat, la definició precisa de que és allò que constitueix una "causa" ha estat objecte de debat. Des de l'epidemiologia, sovint s'ha esquivat el controvertit terme fent referència a *factors de risc* o *exposicions*.

Rothman i Greenland (1998) varen oferir una clara definició de causalitat:

"Es pot definir la causa com a un esdeveniment, condició o característica que precedeix una malaltia i sense la qual, la malaltia o bé no hagués aparegut o ho hagués fet temps més tard."

Aquests autors fan referència als conceptes *constel·lacions causals*, *causa suficient* i *causa necessària*. La idea és que una malaltia, normalment no apareix per una única causa, si no que es dona per una combinació de diferents causes individuals que s'agrupen en el que ells anomenen *constel·lacions causals*. Cada *constel·lació causal* és suficient per desenvolupar la malaltia. Dins d'aquestes *constel·lacions causals*, hi ha d'haver una conjunció de *causes suficients*, és a dir, un grup de components causals que actuant de manera conjunta, provocaran l'aparició de la malaltia. Però quan una *causa suficient* és imprescindible per que aparegui aquesta malaltia, es converteix en una *causa necessària*.

Per la seva banda, Sir Austin Bradford Hill (1965) va proposar 9 criteris que s'havien de complir per poder parlar de causa:

1. **Força de l'associació:** com més gran sigui l'associació d'una malaltia amb un factor de risc, major és la possibilitat de que l'associació sigui causal. Aquesta associació es mesura mitjançant la fórmula de la Odds Ratio (OR).
2. **Consistència:** és la repetició de l'associació en diferents llocs, persones, circumstàncies, etc. Valora que els resultats de l'associació siguin constants.
3. **Especificitat entre una causa i un efecte:** planteja una relació biunívoca exclusiva. Nega la multicausalitat i la multiefectivitat. Aquest és, en realitat, un criteri poc útil, donat que existeixen múltiples exemples que el contradueixen.
4. **Precedència temporal de la causa:** estableix una condició incontrovertible, que la causa precedeixi l'efecte. De vegades no es fàcil establir aquest criteri pel

període de latència fins que apareix la malaltia. Aquest és el cas de l'esquizofrènia ja que és difícil establir el moment concret de la seva aparició.

5. **Gradient biològic o gradient dosi-resposta:** Assumeix que tots els fenòmens segueixen una relació creixent o decreixent uniforme amb la quantitat d'exposició abans d'arribar a la saturació de l'efecte. És a dir, la freqüència d'una malaltia s'incrementa amb la dosi, el temps i el nivell d'exposició.
6. **Plausibilitat biològica:** valora si la hipotètica relació té sentit en el context dels coneixements científics i biològics disponibles.
7. **Coherència:** valora la no conflictivitat amb els esdeveniments assumits de la història natural i de la biologia de la malaltia en el moment present. És un criteri molt difícil de separar de l'anterior.
8. **Evidència experimental:** la demostració experimental és la prova causal per excel·lència, però en molts casos no és possible realitzar-la per problemes ètics. Valora la disminució/desaparició de l'efecte quan se suprimeix la causa, però això no sempre és factible.
9. **Analogia o valoració d'una relació per similitud amb altres causes.** Es tracta d'una antiga regla deductiva, però és difícilment generalitzable.

No tots aquests criteris son essencials per a definir una relació com a causal, o en altres termes, per definir una variable com a factor de risc. La seva presència ajuda, però la seva absència no elimina una possible relació.

Finalment, Suesser (1991) basant-se en els criteris de Hill va descriure tres propietats que poden servir per definir una causa:

1. **Associació:** quan la causa és present, la malaltia ha de tenir més probabilitat d'aparèixer.
2. **Prioritat temporal:** la causa ha d'estar present abans de l'aparició de la malaltia.
3. **Direcció:** aquesta propietat fa referència al fet que els canvis en la causa provocaran canvis en l'efecte. En altres paraules, la associació entre la causa i la malaltia no deriva d'un tercer factor confusional associat.

Tenint en compte aquests criteris, a continuació realitzarem una revisió crítica dels principals estudis retrospectius, prospectius, d'alt risc, de laboratori i genètics que han centrat el seu interès en estudiar si existeix una associació entre el consum de cannabis i l'esquizofrènia.

a. Estudis retrospectius:

- El 1996 Hambrecht i Häfner van publicar els resultats d'un estudi retrospectiu portat a terme amb 232 subjectes amb esquizofrènia. Les seves dades indicaven que un terç de la mostra consumia substàncies almenys 1 any abans del començament de la malaltia. Un altre terç consumia substàncies i en el mateix any desenvolupaven la malaltia i, l'últim terç començava a consumir cannabis després de l'aparició dels símptomes psicòtics.

- El 1999 Cantwell i col·laboradors van presentar els resultats d'un estudi portat a terme amb 168 subjectes afectats d'un primer episodi psicòtic. Els seus resultats indicaven que el 37% de la mostra consumien substàncies abans d'acudir als serveis hospitalaris.

Desgraciadament, els estudis de tipus retrospectiu tenen importants limitacions a l'hora d'establir l'ordre temporal de la relació entre el consum de cannabis i la malaltia psicòtica. Per poder identificar el cannabis com a factor de risc per desenvolupar un trastorn psicòtic, la manera idònia de treballar són estudis epidemiològics prospectius centrats en analitzar l'evolució de població sana amb consum i sense consum de cannabis i veure si, en el futur, els subjectes consumidors tenen una major prevalença de psicosi.

b. Estudis prospectius:

- El primer estudi prospectiu realitzat amb la intenció d'analitzar si el cannabis podia formar part de les constel·lacions de factors etiològics o de risc per la psicosi va ser dut a terme per Andréasson et al., (1987). En aquest estudi es feia el seguiment d'una cohort de 45.570 reclutes suecs que van fer el servei militar obligatori durant el període de 1969-1970. L'objectiu era analitzar quants dels subjectes que consumien cannabis en el moment del reclutament, presentaven un diagnòstic d'esquizofrènia 15 anys més tard. Els autors obtenien el diagnòstic d'esquizofrènia mitjançant un registre d'ingressos hospitalaris nacional suec i el consum de cannabis es valorava amb un autoinforme on el

subjecte havia de fer constar el seu nom. Del total de la mostra, un 9,4% van ser considerats *consumidors* i un 1,7% van ser considerats com a *grans consumidors* (més de 50 consums de cannabis). Els resultats varen mostrar que el risc relatiu de fer un ingrés hospitalari amb un diagnòstic d'esquizofrènia 15 anys després del servei militar era de 2,4 per als subjectes consumidors de cannabis. Per al grup de subjectes que es van considerar *grans consumidors*, el risc augmentava 6 cops en relació als subjectes no consumidors, aspecte que indica l'existència d'un efecte dosi-dependent. Tot i així, quan es van ajustar les anàlisis tenint en compte els subjectes que ja havien estat diagnosticats d'algun trastorn mental als 18-20 anys (moment del reclutament), el risc va disminuir a un 2,3. La conclusió dels investigadors va ser que, donat el baix número de subjectes consumidors de cannabis que desenvolupaven esquizofrènia al llarg dels 15 anys de seguiment, s'havia de considerar el cannabis com un factor que augmenta el risc de psicosi només en aquells individus vulnerables a la malaltia. Per tant, segons aquest estudi, el consum de cannabis s'hauria d'entendre com un component causal, però no com una causa suficient i/o necessària.

Aquest estudi ha estat criticat per no tenir en compte l'existència del consum d'altres substàncies ni la personalitat prèvia dels subjectes. També es va criticar el fet que l'associació observada no podia considerar-se del tot específica donat que més de la meitat dels grans consumidors tenien altres diagnòstics diferents de la psicosi.

- 12 anys més tard, Zammit, Allebeck, Andréasson, Lundberg y Lewis (2002), varen reavaluar aquesta cohort sueca. La mostra va estar constituïda per 50.087 subjectes. El consum de cannabis es va valorar novament mitjançant autoinformes on constava el nom del recluta, i el diagnòstic d'esquizofrènia mitjançant el registre anteriorment citat. El treball va ser metodològicament més exhaustiu, donat que van tenir en consideració l'efecte del consum d'altres substàncies i la personalitat prèvia, la qual van mesurar de manera indirecta a través de mesures d'integració social del subjecte. Es va observar que en el grup de consumidors hi havia un 1,4% de subjectes amb esquizofrènia i un 0,6% en el grup de no consumidors. En la mateixa línia dels resultats inicials presentats per Andréasson et al., (1987), es va observar una relació dosi-dependent entre el consum de cannabis i la psicosi. Així, els subjectes considerats *consumidors* van mostrar un risc per a l'esquizofrènia de 1,5 mentre que els subjectes considerats *grans consumidors* tenien 6,7 cops més risc de presentar un diagnòstic d'esquizofrènia 27 anys més tard. Tot i així, el risc disminuïa a 3,1 quan s'ajustava per possibles variables de confusió (diagnòstic psiquiàtric en el moment del reclutament, pares divorciats, quocient intel·lectual, integració social, presència d'alteracions de conducta, consum de tabac i lloc on havien crescut). Però, probablement, l'aportació més important d'aquest estudi és la constatació que el cannabis tenia una relació específica amb l'esquizofrènia i no amb d'altres malalties psicòtiques. Finalment, els autors assenyalen que, tot i que l'associació entre el cannabis i l'esquizofrènia va ser més forta en el grup de subjectes que presentaven un diagnòstic d'esquizofrènia durant els cinc anys següents al reclutament,

aquesta relació continuava sent significativa en el grup de subjectes que iniciaven la malaltia més tard. Aquest fet exclou la possibilitat que el consum de cannabis sigui una forma d'automedicació induïda per la fase prodròmica de la malaltia. Per tant, novament les dades recolzaven la idea del cannabis com a factor de risc per a l'esquizofrènia.

Com a limitacions d'aquest estudi, s'ha destacat l'ús de variables de control que ells refereixen com a possibles factors de risc per a l'esquizofrènia, però que habitualment no estan considerats com a tal (consum de tabac, quocient intel·lectual, edat paterna, etc.), la falta de dades sobre la persistència del consum de cannabis i la metodologia emprada per mesurar la personalitat prèvia.

- En l'estudi *NEMESIS* (Van Os, Bak, Bijl, De Graaf i Verdoux, 2002), es va fer el seguiment d'un grup de 4.045 individus sense psicosis i de 59 subjectes que informaven de la presència d'alguns símptomes psicòtics. La recollida de dades es va realitzar al moment basal, a l'any i als tres anys. El diagnòstic de psicosis es va establir amb el CIDI (Composite International Diagnostic Interview) (Kessler i Üstün, 2004) i amb l'SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) (Firts, Spitzer, Gibbon i Williams, 1997; Spitzer, Williams, Gibbon i First, 1992). Addicionalment es va fer servir la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall i Gorham, 1962). Es va avaluar la presència de símptomes psicòtics, el diagnòstic de psicosis i la severitat de la psicosis. Van detectar 7 casos de psicosis, dels que el 57% eren consumidors de cannabis. Els resultats de l'estudi mostren que els subjectes consumidors de cannabis en el moment basal de la recollida de

dades, en comparació amb els no consumidors, tenien un risc 3,25 cops més alt de presentar símptomes psicòtics al seguiment. Aquest risc era dosi-dependent (el grup de subjectes amb major consum presentaven una odds ratio de 6,8) i romanía significatiu després d'ajustar pel grup ètnic, situació marital, nivell d'educació, urbanicitat i discriminació. Una altra dada molt interessant que aporta aquest estudi, és que el consum de cannabis en el moment basal, es va mostrar com el millor índex de predicció de la presència de psicosi al cap de tres anys, en comparació amb el consum que s'iniciava en fases posteriors. Aquest fet suggereix que l'associació entre el consum de cannabis i la psicosi no és només el resultat dels possibles efectes transitoris a curt termini del cannabis presentats en forma d'episodis psicòtics aguts, sinó que aquesta substància actua com a factor de risc per desenvolupar esquizofrènia.

- L'estudi *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* (Arseneault et al., 2002), va centrar el seu interès en el seguiment d'una cohort de 1037 subjectes sense malaltia, nascuts a Dunedin, Nova Zelanda, entre 1972 i 1973. Els subjectes participants en aquest estudi van fer un seguiment de 26 anys (que el 96% de la mostra va completar) amb tres avaluacions intermèdies: als 11, als 15 i als 18 anys. La primera avaluació, als 11 anys, tenia com a objectiu detectar tots aquells individus que presentaven símptomes psicòtics abans d'iniciar el consum de cannabis com a mesura de vulnerabilitat per a la psicosi. L'estudi avaluava, mitjançant una entrevista estandarditzada, la presència de símptomes psicòtics o el diagnòstic de trastorn esquizofreniforme i el consum de cannabis. La mostra es va dividir en tres grups: el primer grup era

l'anomenat "grup control" i estava format per subjectes que o bé no havien consumit mai cannabis o ho havien fet menys de tres cops en tota la seva història vital. El segon grup estava format per subjectes que consumien cannabis als 15 anys i el tercer grup estava format per subjectes que consumien cannabis als 18 anys. El primer resultat important d'aquest estudi indicava que els subjectes que ja consumien cannabis als 15 i als 18 anys tenien major risc de presentar símptomes psicòtics i trastorn esquizofreniforme als 26 anys en comparació amb els subjectes no consumidors. Tot i així, quan s'ajustava per la presència de símptomes psicòtics previs al consum, el risc decreixia per al trastorn esquizofreniforme i deixava de ser significatiu. El segon resultat rellevant indicava que una edat més primerenca en l'inici del consum incrementa el risc de presentar símptomes psicòtics. I el tercer resultat d'importància, indicava d'una banda que, el consum de cannabis als 15 anys no predeïa la presència de simptomatologia depressiva als 26 anys, és a dir, que existeix una especificitat del resultat i, d'altra banda que el consum d'altres drogues il·legals no es relacionava amb l'esquizofrènia amb la mateixa intensitat que el cannabis, el que indica una especificitat de l'exposició. En relació a aquests resultats, l'estudi conclou que el consum de cannabis en l'adolescència és un factor de risc per experimentar símptomes psicòtics a l'edat adulta.

- Fergusson, Horwood i Swain-Campbell van presentar al 2003 els resultats d'un estudi realitzat també a Nova Zelanda amb 1.265 nens que es van valorar als 18 i als 21 anys. Van valorar la presència de diagnòstic de dependència al cannabis

mitjançant el CIDI (World Health Organization, 1990) i van valorar la presència de símptomes psicòtics previs a l'inici del consum amb la SCL-90 (Derogatis, 1994). Els resultats mostraven que els subjectes amb dependència al cannabis presenten un major risc de presentar símptomes psicòtics en comparació amb els subjectes no consumidors, tant als 18 anys (odds ratio: 3,7) com als 21 (odds ratio: 2,3). El fet que siguin els subjectes més joves els que presentaven un risc més elevat, pot estar indicant una major vulnerabilitat als efectes del cannabis en l'adolescència. Posteriorment, es van ajustar les anàlisis per les possibles variables de confusió contemplades (presència de símptomes psicòtics previs al consum de cannabis, consum d'altres substàncies, altres diagnòstics psiquiàtrics i funcionament sociofamiliar), i els resultats van mostrar que els subjectes diagnosticats de dependència al cannabis continuaven tenint un risc 1,8 cops més elevat de presentar símptomes psicòtics que els subjectes no consumidors.

Tot i que novament aquest estudi recolza la idea del cannabis com un factor de risc per la psicosi, també s'han observat limitacions ja que, d'una banda, els instruments fets servir per avaluar simptomatologia psicòtica probablement no són els més adequats, i d'altra banda, quan parlen de presència de símptomes psicòtics no queda clar si està fent referència a una vulnerabilitat a la psicosi o a una psicosi ja establerta.

- L'any 2005(a) Henquet i col·laboradors van realitzar un nou estudi on entrevistaven 2437 joves amb edats compreses entre els 14 i 24 anys i els feien un seguiment de 4 anys. En aquest projecte es va mesurar la presència de

síntomes psicòtics i el consum de cannabis mitjançant el Munich Version of the Composite International Diagnostic Interview o M-CIDI (Wittchen, Lachner, Wunderlich i Pfister, 1998). Els resultats mostraven que els subjectes consumidors de cannabis a la línia base, tenien major risc de presentar símptomes psicòtics als 4 anys (odds ratio: 1,53) en comparació amb els no consumidors. En funció de la freqüència del consum, les dades indicaven que consumir cannabis menys d'un cop al mes incrementava el risc de patir símptomes psicòtics en 0,99 i fer-ho diàriament incrementava el risc en 2,23 (Odds Ratio ajustades), fet que ens fa pensar novament en un efecte dosi-dependent.

Tot i que tots aquests estudis assenyalen el consum de cannabis com a un possible factor de risc per a la psicosi, abans de tractar els resultats com a conclouents, s'han de conèixer les diverses limitacions que presenten. En primer lloc, la presència de psicosi s'ha avaluat en funció de diferents marcadors. Així, alguns investigadors van tenir en compte els llistats d'ingressos hospitalaris, d'altres els símptomes psicòtics, d'altres la presència d'un trastorn esquizofreniforme, etc. Aquesta heterogeneïtat fa difícil extreure conclusions fermes. En segon lloc, les mesures del consum de cannabis es van recollir mitjançant la informació aportada pel pacient, no amb probes biològiques. Tot i així, aquesta limitació no necessàriament ha de ser interpretada de manera negativa donat que en realitat el resultat d'aquesta metodologia probablement seria una infraestimació del risc associat al consum de cannabis en relació a l'esquizofrènia. En tercer lloc, la informació sobre el consum d'altres substàncies és limitada, per la qual cosa, l'estudi de la seva influència també ho serà. En quart lloc, la majoria dels estudis

no poden establir si les manifestacions prodròmiques de la malaltia precedeixen al consum de cannabis, deixant oberta la possibilitat que el consum de cannabis fos una conseqüència de la incipient esquizofrènia més que una causa de la mateixa. Finalment, la majoria dels estudis presentats, tenen una potència estadística limitada, com a conseqüència de la baixa taxa d'incidència de l'esquizofrènia.

Però, encara que aquestes limitacions no es poden obviar, a la llum d'aquests estudis, sembla més que probable que el cannabis actuï com un important factor de risc per a la psicosi. En aquest sentit, tots els estudis presentats segueixen la premissa de prioritat temporal donat que, almenys a priori, el consum de cannabis es donava abans de l'aparició de la malaltia psicòtica. Aquests estudis també segueixen la premissa de direcció al mostrar, d'una banda, que l'associació entre el consum adolescent de cannabis i la presència de psicosi en l'edat adulta persisteix tot i haver controlat diverses variables de confusió i, d'altra banda, per la presència d'una relació dosi-resposta entre el consum de cannabis i l'esquizofrènia, especificitat de l'exposició i especificitat del resultat. Però en funció dels resultats analitzats, el consum de cannabis no apareix com una causa necessària ja que no tots els adults amb esquizofrènia consumien cannabis d'adolescents, ni tampoc suficient ja que la majoria d'adolescents consumidors de cannabis no desenvolupaven esquizofrènia a l'edat adulta. Per tant, novament el cannabis es presenta únicament com un component causal.

c. Evidència mitjançant estudis d'alt risc:

Els estudis de subjectes considerats d'alt risc per a la psicosi, han estat una altra via per estudiar el consum de cannabis com un possible factor de risc per desenvolupar esquizofrènia.

- L'estudi nomenat *Edinburgh High Risk Study* (Miller et al., 2001), analitzava una mostra de 191 subjectes d'entre 16 i 25 anys. Del total de la mostra, 155 eren subjectes considerats d'alt risc ja que tenien almenys dos familiars de primer o segon grau afectats d'esquizofrènia i 36 eren subjectes control. Per analitzar la presència de simptomatologia psicòtica van fer servir el Present State Examination (PSE) (Wing, Cooper i Sartorius, 1974), mentre que el consum de cannabis s'avaluava amb una entrevista estructurada que valorava el consum de cannabis en el passat i en el present i que aportava tres mesures: no consum, consum ocasional i consum freqüent. Els resultats d'aquest estudi mostraven que tant els individus d'alt risc genètic per a la psicosi com els individus sense risc genètic tenien més probabilitat de patir símptomes psicòtics després d'haver consumit cannabis. En concret, el que van observar és que quan s'analitzava la influència del consum de cannabis ocasional en el passat la odds ratio era de 1,0, quan el consum de cannabis era freqüent en el passat la odds ratio era de 6,1, quan es valorava consum de cannabis ocasional en el moment de l'entrevista la odds ratio va ser de 1,3 i quan el consum de cannabis era freqüent en el moment de l'entrevista la odds ratio va ser de 7,4. Aquestes dades tornen a recolzar la idea d'un efecte dosi-dependent del

cannabis. A més, sembla que el consum d'aquesta substància tindria un efecte a llarg termini, independentment del moment en que s'hagi consumit.

- D'altra banda, al 2002 Phillips i col·laboradors van fer un seguiment a 12 mesos de 100 subjectes en risc per a la psicosi, amb edats que oscil·laven entre els 14 i 28 anys. Els subjectes es van dividir en 3 grups en funció del grau de risc per a la malaltia: a) subjectes que tenien un familiar de primer grau afectat d'una malaltia psicòtica i/o subjectes que presentaven un trastorn esquizotípic de la personalitat amb davallada funcional recent; b) subjectes que presentaven símptomes psicòtics subllindars i c) subjectes que havien patit un episodi de psicosi de durada inferior a una setmana i que remetia espontàniament. Per valorar la presència de símptomes psicòtics els autors van fer servir la BPRS (Overall i Gorham, 1962) i per valorar si existia o no dependència al cannabis es va fer servir la Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (World Health Organization, 1999). Els resultats van mostrar que el consum de cannabis al començament de l'estudi no s'associava amb la transició a l'esquizofrènia 12 mesos després. Tot i així, s'ha de tenir en compte que en el grup d'estudi, pocs subjectes eren consumidors de cannabis, fet que podria indicar que la mostra no era representativa de la població de subjectes amb simptomatologia prodròmica.

És possible que l'heterogeneïtat de la metodologia emprada en aquestes dues investigacions sigui, en gran part, responsable de la falta de concordança dels resultats. Desgraciadament, tot i que interessants, la oposada direcció de les dades

aportades per aquests dos estudis impossibiliten extreure conclusions amb els estudis d'alt risc.

d. Evidència experimental:

Probablement, el mètode més adient per estudiar el cannabis com a factor de risc per a la psicosi sigui examinar els efectes psicotomimètics dels cannabinoides de manera experimental. Dins d'aquesta línia existeixen estudis realitzats amb subjectes sans i estudis realitzats amb subjectes amb esquizofrènia. En relació als estudis portats a terme amb subjectes sans podem dir que

- el primer estudi d'aquestes característiques que es coneix es va realitzar sota la direcció de "LaGuardia Committee on Marihuana" (Mayor's, 1944). Aquest estudi va mostrar que amb dosis de cannabis de 30-50 mg (oral) i de 8-30 mg (inhalat), el 12,5% dels subjectes experimentaven reaccions psicòtiques. Cal assenyalar però, que aquests subjectes eren presoners, aspecte que dificulta la generalització dels resultats a la població general.
- Ames (1958) va estudiar els efectes de l'administració oral de cannabis a 12 subjectes sans, en dosis que oscil·laven entre els 50 i els 70 mg de Δ^9 -THC. Tots els subjectes van informar de la presència de diferents símptomes de l'esfera psicòtica com podien ser pensaments fragmentats, dissociació del pensament, alteració de la percepció temporal i espacial, il·lusions i al·lucinacions, desrealització i despersonalització, alteracions de l'estat d'ànim, ansietat i alteracions mnèsiques.

- Isbell i els seus col·laboradors (1967) van estudiar els efectes de diferents dosis de Δ^9 -THC en 40 subjectes antics consumidors d'opiacis. A la dosi de 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per via oral y de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per via inhalatòria, els subjectes van informar d'alteracions visuals, auditives i de percepció del temps. A la dosi de 300-480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per via oral y de 200-250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per via inhalatòria, els subjectes van informar de marcades distorsions auditives i visuals, despersonalització, desrealització i al·lucinacions.
- Melges, Tinklenberg, Hollister i Gillespie (1970) van realitzar un estudi a doble cec controlat amb placebo amb dosis baixes i altes de Δ^9 -THC i van informar que només aquells que van rebre el tractament amb cannabis van experimentar símptomes de l'esfera psicòtica com trastorns del pensament i idees paranoides.
- Per la seva banda, Jones i Stone (1970) no varen observar efectes psicotomimètics robustos en estudis amb controls sans tractats amb Δ^9 -THC en dosis de 20 mg per via inhalatòria i de 40 mg per via oral. Tot i així, uns quants subjectes van informar d'haver patit idees de referència i deliris. També es va observar que a dosis superiors a les esmentades, els efectes psicotomimètics començaven a emergir obertament.
- Leweke, Schneider, Thies, Munte i Emrich (1999) van informar dels efectes de l'administració de Δ^9 -THC sintètic per via oral (120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en 17 subjectes sans en condicions de laboratori. Les reaccions subjectives van anar des de una

suau eufòria fins a experiències molt més pronunciades com una sensació de falta d'autocontrol o distorsions de l'autopercepció, suggestius de símptomes psicòtics. Un d'aquests 17 subjectes va experimentar un episodi psicòtic transitori descrit com un "estat paranoic amb deliris de persecució, deliris d'inserció dels pensaments, irritabilitat, por, y agressivitat verbal". Aquest estudi, però, no va fer servir un grup placebo.

- D'Souza i col·laboradors (2004) van descriure els efectes conductuals i cognitius del Δ^9 -THC (0,25 i 5 mg) en un estudi aleatoritzat amb doble cec i amb placebo en 22 subjectes sans. Aquest estudi va tenir en compte un ampli número de símptomes associats a l'esquizofrènia (positius, negatius i cognitius). Els resultats van posar de manifest que el Δ^9 -THC produeix símptomes positius transitoris, alteracions perceptives, símptomes negatius, eufòria, ansietat, dèficits en la memòria de treball i la memòria verbal i alteracions en el control executiu de l'atenció sense alteració de la orientació general.

D'altra banda, en relació als estudis experimentals realitzats amb subjectes amb esquizofrènia podem dir que, tot i ser escassos, aporten importants dades:

- Lindemann i Malamud (1934) van administrar inespecífiques dosis de hashish a un grup de pacients amb esquizofrènia i a un grup de subjectes sans. Els subjectes sans van presentar deliris paranoics, impulsivitat i alteracions perceptives, i els pacients amb esquizofrènia van tenir una exacerbació dels símptomes preexistents.

- D'Souza i col·laboradors al 2005 van realitzar un nou estudi aleatoritzat amb doble cec i amb placebo però aquesta vegada administrant Δ^9 -THC (0, 0,25 i 5 mg) a subjectes amb esquizofrènia. Els pacients estaven medicats amb antipsicòtics i eren simptomatològicament estables. Els resultats van mostrar que el Δ^9 -THC exacerbava de manera transitòria un ampli espectre de símptomes positius i negatius, així com alteracions perceptives, dèficits cognitius i efectes secundaris de la medicació. A més, aquests efectes eren dosi-dependents.

En general, tot i les importants limitacions metodològiques que presenten molts d'aquests estudis, els resultats indiquen que tant els cannabinoides naturals com els sintètics (administrats ja sigui per via oral o inhalatòria) poden produir un ampli ventall de símptomes de l'esfera psicòtica tant positius com negatius i cognitius. Aquests símptomes són transitoris, dosi-dependents i apareixen en individus sense cap risc evident per a l'esquizofrènia. En relació als subjectes amb esquizofrènia, els cannabinoides poden exacerbar els símptomes ja existents, fins i tot en subjectes estabilitzats farmacològicament.

Amb les dades actuals, no podem saber què és el que fa a uns subjectes més vulnerables als efectes psicotomimètics del cannabis enfront a uns altres, però creiem que els resultats d'aquests estudis també suggereixen que el cannabis és un factor de risc per a la psicosi.

e. Estudis genètics:

Diversos estudis mostren que els subjectes amb predisposició a la psicosis, tenen més probabilitat de desenvolupar una malaltia psicòtica quan consumeixen cannabis (Henquet et al., 2005a; Verdoux et al., 2003). Aquests resultats suggereixen que, almenys, part del risc per desenvolupar una psicosis deu estar mediatitzat per una sensibilitat anormal als efectes psicotròpics del cannabis. En aquest sentit, s'ha suggerit que el polimorfisme funcional Val¹⁵⁸Met al gen conegut com a catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) modula aquesta sensibilitat (Henquet et al., 2006).

La catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) és un enzim crític en la degradació de la dopamina en el còrtex prefrontal. El gen COMT situat al cromosoma 22q11, conté un polimorfisme funcional (COMT Val¹⁵⁸Met) que resulta en dos variants al·lèliques: valina (Val) y metionina (Met), associades a una alta vs. una baixa activitat enzimàtica respectivament. L'increment en l'activitat del gen COMT associat a l'al·lel Val té com a resultat la combinació d'una reducció de neurotransmissió dopaminèrgica al còrtex prefrontal (relacionada amb dèficits cognitius, concretament en memòria de treball i atenció) (D'Souza, Sewell i Ranganathan, 2009; Egan et al., 2001; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Rosa et al., 2004) i d'un increment dels nivells de senyalització dopaminèrgica mesolímbica (relacionada amb la psicosis, concretament amb l'increment dels deliris i les al·lucinacions) (Akil et al., 2003; Bilder, Volavka, Lachman, i Grace, 2004; D'Souza et al., 2009).

Als últims anys s'han realitzat importants estudis que han posat a prova la hipòtesi que els gens controlen la sensibilitat als efectes del cannabis:

- El primer va ser portat a terme per Caspi i col·laboradors al 2005. Aquests investigadors van realitzar un estudi longitudinal amb adolescents homozigots per l'al·lel del gen COMT Val^{108/158}Met, i van mostrar que els subjectes homozigots per a l'al·lel Val, tenien un risc relatiu de desenvolupar una malaltia psicòtica després de consumir cannabis de 10.9, mentre que els subjectes homozigots per a l'al·lel Met només tenien un risc relatiu de 1.1.
- De manera similar, en un estudi realitzat per Henquet i col·laboradors al 2006 de tipus aleatoritzat amb doble cec i controlat amb placebo, va mostrar que els portadors de l'al·lel Val van ser més sensibles als efectes psicomimètics del Δ^9 -THC que els portadors de l'al·lel Met. Donat els seus resultats, els autors suggereixen, tal i com ja s'ha assenyalat anteriorment en base a d'altres evidències, que el cannabis és un component causal per desenvolupar una malaltia psicòtica (conjuntament amb una predisposició a les alteracions dopaminèrgiques mediatitzada pel genotip COMT).
- Al 2009, Henquet i col·laboradors tornen a posar a prova la hipòtesi amb subjectes diagnosticats d'algun trastorn psicòtic i subjectes sans consumidors de cannabis. En aquest cas el que observen és que el consum de cannabis incrementa la presència d'al·lucinacions, però només en aquells subjectes portadors de l'al·lel Val i amb una alta predisposició per a la psicosi.
- Finalment, aquest mateix any, Pelayo-Terán i col·laboradors han estudiat la possible interacció entre el consum de cannabis i el gen COMT i la seva possible influència sobre l'edat d'inici de la malaltia psicòtica en subjectes diagnosticats

d'un primer episodi psicòtic. Els seus resultats mostren que el consum de cannabis es relaciona amb l'edat d'inici de l'episodi psicòtic, tal i com ja proposaven d'altres autors (Gonzalez-Pinto et al., 2008; Veen et al., 2004). Però a més, els seus resultats indiquen que existeix una interacció entre el consum de cannabis i el genotip COMT Val¹⁵⁸Met en la modulació de l'edat d'inici de la malaltia psicòtica. Tal i com indiquen els autors, sembla que l'al·lel Met actua retardant l'edat d'inici de la psicosi. Això ho dedueixen del fet que al grup de no consumidors de cannabis, l'edat d'inici de la psicosi va ser significativament més tardana en el grup homozigòtic per l'al·lel Met (en comparació tant amb el grup homozigòtic Val com en el grup heterozigòtic Val/Met). Donat que al grup de consumidors no hi ha diferències en l'edat d'inici de la psicosi, els autors defensen que el cannabis estaria actuant com a element modulador, disminuint l'efecte de l'al·lel Met en el retard en l'edat d'inici de la psicosi.

Per tant, sembla que els estudis realitzats indiquen que el cannabis pot actuar com a factor de risc per a la psicosi interactuant amb el genotip COMT Val¹⁵⁸Met. En aquest sentit, els subjectes portadors de la variant Val/Val serien més sensibles als efectes psicotomimètics del cannabis i per tant, més susceptibles de desenvolupar alguna malaltia de l'espectre psicòtic després de l'exposició a aquesta substància.

Conclusions:

L'evidència empírica posa de manifest que el consum de cannabis és un factor de risc per a la presència de simptomatologia psicòtica. Tot i així, el cannabis s'ha mostrat únicament com un component causal d'entre els múltiples possibles, és a dir, com una

part d'una complexa constel·lació causal que inclou d'altres components, però que no és ni necessari ni suficient, com podrien ser els factors genètics.

2.2.4. CANNABIS, NEUROTRANSMISSORS I PSICOSI

Tal i com hem pogut veure fins ara, l'associació entre el consum de cannabis i l'aparició o reagudització de la simptomatologia psicòtica (positiva, negativa, i cognitiva) té un ampli reconeixement a nivell científic, però fins fa poc temps no s'havia estudiat quin era el mecanisme cerebral subjacent. Els avenços en el coneixement de la funció dels receptors cannabinoides han aportat una nova visió sobre l'associació entre cannabinoides i psicosi.

Aquest apartat, se centrarà en descriure els possibles mecanismes cerebrals que poden explicar la relació entre el consum de cannabis i la psicosi. Amb aquesta finalitat, dipositarem la nostra atenció en aquells sistemes de neurotransmissors que ja han mostrat la seva implicació en la patofisiologia dels trastorns psicòtics: el sistema dopaminèrgic, el GABAèrgic i el glutamatèrgic.

2.2.4.1. Cannabis i receptors CB1

El Δ^9 -THC és un agonista parcial dels receptors cannàbics CB¹. Aquests receptors estan distribuïts amb una alta densitat pel còrtex cerebral, principalment en les regions frontals, els ganglis basals, l'hipocamp, el còrtex cingulat anterior i el cerebel, totes

elles regions cerebrals implicades en els principals circuits neurals relacionats amb la psicosi (Sewell, Ranganathan i D'Souza, 2009).

El principal efecte dels cannabinoides, tal i com ja s'ha indicat anteriorment, és la modulació de l'alliberació de neurotransmissors mitjançant l'activació dels receptors CB¹ presinàptics, i és aquesta modulació la que pot provocar l'aparició de símptomes psicòtics.

2.2.4.2. Dopamina

La hipòtesi dopaminèrgica proposa que un excés d'activitat dopaminèrgica a la via mesolímbica (entre l'àrea tegmental-ventral i les estructures límbiques) causen símptomes psicòtics (Mackay et al., 1982). Els símptomes negatius, en canvi, semblen relacionats amb una reducció de l'activitat dopaminèrgica als lòbuls frontals, particularment els mediat pels receptors D1 (Okubo et al., 1997).

D'altra banda, l'evidència clínica suggereix que existeix una interacció entre el sistema cannabinoide i el sistema dopaminèrgic (Gardner, 2005), ja que els cannabinoides endògens estan implicats en la regulació de l'activitat neurotransmissora dopaminèrgica a l'àrea tegmental-ventral i al còrtex prefrontal (Kapur, 2003; Schultz, 2002).

En relació amb això, sembla que l'increment de l'activitat mesolímbica dopaminèrgica mediada pel consum de Δ^9 -THC, podria explicar els símptomes psicòtics positius (Sewell et al., 2009).

A més, l'exposició continuada a agonistes dels receptors CB^1 , com el Δ^9 -THC, provoquen el decrement de l'alliberació de dopamina al còrtex prefrontal, donant com a resultat una lesió funcional del sistema cortical dopaminèrgic. Així, els efectes de l'activació dels receptors CB^1 al còrtex prefrontal podrien aportar una explicació per als dèficits cognitius i els símptomes negatius induïts pels cannabinoides (Egerton, Allison, Brett i Pratt, 2006; Laviolette i Grace, 2006; Pistis et al., 2002).

Per tant, sembla que l'efecte que l'activació dels receptors CB^1 té sobre l'activitat dopaminèrgica podria explicar l'increment del risc relatiu d'experimentar símptomes psicòtics en subjectes sans (Hall i Solowij, 1998) i l'augment de la sensibilitat dels pacients amb esquizofrènia als efectes psicotomimètics del cannabis (D'Souza et al, 2005).

2.2.4.3. Àcid Gamma-aminobutyric (GABA)

Els efectes psicotomimètics que provoca el Δ^9 -THC, també es podrien explicar en base a la interacció que existeix entre el sistema endocannabinoide i el sistema GABAèrgic (Eggen i Lewis, 2007).

Les interneurons GABAèrgiques són crítiques per al processament de la informació i la memòria de treball, funcions alterades en l'esquizofrènia. Els receptors CB¹ es troben principalment situats a les interneurons GABAèrgiques corticals i hipocampals (Irving et al., 2000), i la seva activació redueix l'alliberació de GABA (Hajos et al., 2000) incrementant, d'aquesta manera, els outputs excitatoris de les cèl·lules piramidals (amb la conseqüent alteració de la seva sincronització) (Wilson i Nicoll, 2002) i inhibint finalment, la formació de noves sinapsis entre les neurones hipocampals (Kim i Thayer, 2001).

En subjectes sans, l'augment de l'activació dels receptors cannabinoides situats a les interneurons GABAèrgiques, ja sigui per una sobreactivació dels sistema cannabinoide endogen o per l'ús de cannabis, podria tenir importants repercussions sobre la memòria i les funcions executives (Cohen, Solowij i Carr, 2008). En subjectes amb esquizofrènia, la disfunció psicòtica associada al GABA que pateixen podria, en part, explicar la particular sensibilitat que aquests subjectes tenen al cannabis (D'Souza et al., 2005), donat que aquesta substància augmenta els dèficits ja presents en aquest trastorn.

2.2.4.4. Glutamat

Finalment, es podria aportar una altra explicació dels efectes psicotomimètics que provoca el Δ^9 -THC en relació al el sistema glutamatèrgic. En aquest sentit, l'actual formulació de la hipòtesi glutamatèrgica per l'esquizofrènia proposa que els símptomes psicòtics es relacionen amb una hipofunció dels receptors glutamatèrgics

N-methyl-d-aspartat (NMDA) a nivell corticolímbic i mesocortical (Moghaddam, Adams, Verma i Daly, 1997).

Tenint en compte això i el fet que s'ha observat que l'activació dels receptors CB¹ redueix la neurotransmissió excitatòria glutamatèrgica a diferents àrees cerebrals com el nucli tegmental-ventral, el nucli estriat (Melis et al., 2004), la substància nigra pars reticulata, la via nigro-subtalàmica (Sañudo-Peña i Walker, 1997), el cerebel (Takahashi i Linden, 2000) i l'hipocamp (D'Souza et al., 2005) és possible que el consum de cannabis jugui un important paper en el desenvolupament de símptomes psicòtics i en l'exacerbació dels símptomes ja existents en pacients amb esquizofrènia.

2.3. EL CANNABIS I EL CURS CLÍNIC DE LA PSICOSI

L'esquizofrènia i els trastorns psicòtics relacionats són síndromes clíniques que es presenten amb una àmplia variabilitat de símptomes entre individus (Thaker i Carpenter, 2001). És per aquest motiu, que tradicionalment s'han fet servir dues maneres de descriure les manifestacions clíniques de la malaltia: d'una banda, l'aproximació categorial postula que l'esquizofrènia hauria de subdividir-se en grups de símptomes independents i mútuament excloents. Els subtipus clàssics de l'esquizofrènia són el millor paradigma d'aquesta aproximació, i la distinció entre una esquizofrènia positiva i una esquizofrènia negativa seria el paradigma postulat més recentment. D'altra banda, està el model dimensional, el qual proposa que els símptomes de l'esquizofrènia tendeixen a agrupar-se en diferents grups de símptomes que poden coexistir en un mateix pacient (Peralta i Cuesta, 2001). Tot i que cap de les

dues aproximacions és desdenyable, la dimensional és la que s'ha mostrat com a més precisa a l'hora de descriure les característiques clíniques de la malaltia (Van Os et al., 1996, 1999).

Tot i així, aquesta aproximació no està exempta de problemes, el major dels quals ha estat la identificació exacta d'aquestes dimensions. En aquest sentit, alguns dels estudis que han tractat aquesta qüestió han mostrat que els símptomes tendeixen a agrupar-se en tres factors: distorsió de la realitat, pobresa psicomotora i desorganització (Liddle, 1987). D'altres autors indiquen que són quatre les dimensions que millor resumeixen la simptomatologia dels subjectes amb una malaltia psicòtica: la dimensió negativa, la dimensió positiva, la dimensió excitativa i la dimensió afectiva (Villalta-Gil et al., 2006). D'altres, amplien el nombre de dimensions i contempen l'*insight* i les alteracions cognitives com a símptomes propis de l'esquizofrènia. Així, Lindenmayer, Grochowski i Hyman (1995) proposen cinc dimensions: la negativa, l'excitativa, la cognitiva, la depressiva/ansiosa i la positiva, i Peralta i Cuesta (2001) han plantejat l'existència de 8 dimensions: la dimensió psicòtica, la dimensió desorganitzada, la dimensió negativa, la dimensió maníaca, la dimensió depressiva, la dimensió excitativa, la dimensió catatònica i la dimensió de falta d'*insight*.

En la mateixa línia que la plantejada per Peralta i Cuesta (2001), l'American Psychiatric Association, ha postulat que el dèficit en la capacitat d'*insight* detectada en molts dels pacients amb psicosis (Amador i David, 2004; Mintz, Dobson i Rommey, 2003), podria ser una manifestació de la malaltia en ella mateixa i no una estratègia d'afrontament que els pacients poguessin fer servir (American Psychiatric Association, 2000).

En relació amb la dimensió cognitiva, també diferents investigadors han postulat que es tracta d'una de les característiques centrals de l'esquizofrènia (Bilder et al., 2000; Falkai et al., 2004). Keefe, Easely i Poe (2005) indiquen que més del 80% dels pacients amb esquizofrènia presenten un pitjor rendiment en comparació amb els subjectes sans en proves neuropsicològiques de memòria, atenció i funcions executives (Rund et al., 2004). A més, diversos estudis que analitzen el rendiment cognitiu en pacients amb un primer episodi psicòtic mostren que els dèficits neuropsicològics ja estan presents en les fases més primerenques de la malaltia (Addington, Brooks i Addington, 2003; Bilder et al., 2000), i, fins i tot, abans de l'inici d'aquesta (Caspi et al., 2003; Kremen et al., 2010). En aquest cas, els dèficits observats estan centrats en àrees cognitives com memòria verbal, capacitat d'abstracció, flexibilitat cognitiva, llenguatge i atenció (Torrey, 2002). Tot i així, la falta d'homogeneïtat metodològica entre els estudis impossibilita d'extreure'n conclusions fermes en relació als dèficits que pateixen els pacients amb un trastorn psicòtic (Rund, 1998).

Donada la disparitat de dimensions plantejades, centrarem principalment la nostra atenció en les dimensions simptomatològiques positiva i negativa, en l'*insight* i en la neurocognició de manera independent. En relació amb aquestes dimensions i, donat, com ja s'ha vist, que el consum de cannabis pot provocar una àmplia varietat d'efectes que mimetitzen els símptomes psicòtics, se'ns plantegen diverses preguntes: quin és l'impacte del cannabis sobre el curs simptomatològic de la psicosi? Hi ha evidència que totes les dimensions simptomàtiques s'agreugen sota la seva influència? o, pel contrari, pot tenir efectes positius sobre algunes de les dimensions psicòtiques?

A continuació, resumirem les dades que existeixen actualment en la relació als efectes del consum de cannabis sobre la simptomatologia psicòtica, l'*insight* i el rendiment cognitiu en pacients amb psicosi.

2.3.1. CONSUM DE CANNABIS I SIMPTOMATOLOGIA PSICÒTICA

En aquest apartat descriurem els resultats més rellevants de diverses investigacions, classificades en funció del seu disseny, i discutirem sobre la possibilitat o no d'obtenir conclusions fermes en relació a l'efecte del cannabis sobre la simptomatologia psicòtica. Tal i com ja hem indicat, donat que la majoria d'aquests estudis s'han centrat en les dimensions positiva i negativa, aquestes seran les que rebran el gruix de la nostra atenció, però tenint en compte la diversitat de dimensions simptomatològiques plantejades, també es donaran detalls de la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i d'altres símptomes, en el cas que s'hagin estudiat:

a. Estudis transversals i retrospectius:

Fins a la dècada dels 90', la majoria dels estudis que havien centrat la seva atenció en examinar la relació entre el cannabis i l'esquizofrènia, consistien en estudis de casos, metodologia que dificultava en gran manera el poder establir conclusions fermes sobre els resultats obtinguts.

En els pocs estudis existents de casos i controls, els símptomes psicòtics s'avaluaven retrospectivament, i la majoria feien servir llistats hospitalaris. En aquesta època, un dels estudis més representatius va ser el de Negrete, Knapp, Douglas i Smith (1986), on

s'estudiava una mostra de 137 subjectes amb diagnòstic d'esquizofrènia. En aquest estudi, les úniques diferències que es van observar entre subjectes consumidors i no consumidors de cannabis van estar relacionades amb la simptomatologia positiva, ja que els subjectes consumidors de cannabis, van presentar en un grau significatiu, més al·lucinacions i deliris que els subjectes no consumidors.

Posteriorment, diversos estudis realitzats a la dècada dels 90' i, ja més recentment, a partir de l'any 2000, han tractat de replicar aquestes dades amb els següents resultats:

- Peralta i Cuesta (1992) van estudiar un grup de 95 pacients amb esquizofrènia, dels que 23 havien estat consumidors de cannabis durant l'any anterior a l'avaluació. En comparar el nivell de simptomatologia positiva dels dos grups d'estudi (consumidors vs no consumidors), no van trobar diferències significatives. En canvi, en relació amb la simptomatologia negativa, sí que van observar un augment de l'alògia entre els subjectes consumidors de cannabis en comparació amb els no consumidors.
- Bersani, Orlandi, Kotzalidis i Pancheri (2002) van estudiar una mostra de 125 homes amb esquizofrènia, dels que 54 eren consumidors de cannabis i van observar que els subjectes consumidors presentaven més alteracions del pensament que els no consumidors, però no hi va haver cap altra diferència estadísticament significativa en relació amb la simptomatologia psicòtica positiva. Tampoc es va trobar cap diferència entre subjectes consumidors i no consumidors en relació amb la simptomatologia psicòtica negativa.

- Stefanis i col·laboradors (2004) van realitzar un estudi amb una cohort de subjectes sans nascuts entre l'1 i el 30 d'abril de 1983. Dels 11048 naixements, 3500 van ser valorats als 18 anys. D'aquests, 3300 mai havien consumit cannabis, mentre que 200 havien consumit alguna vegada a la seva vida (70 havien consumit només una vegada, 48 havien consumit de dos a quatre vegades, 51 havia consumit cinc cops o més i 31 tenien un ús sistemàtic de la substància). Els resultats van mostrar que totes les freqüències de consum correlacionaven positivament amb la gravetat de la simptomatologia positiva. Quan es va ajustar pel consum d'altres substàncies, gènere o nivell d'escolaritat, les associacions es van reduir però van continuar sent significatives. En relació amb la dimensió subclínica negativa, es va observar una major gravetat d'aquesta entre els subjectes consumidors de cannabis.
- Boydell i col·laboradors (2007) van fer servir un registre de casos que contenia 757 casos diagnosticats d'un primer episodi psicòtic, 182 dels quals havien consumit cannabis l'any anterior a l'ingrés, 552 no havien consumit cannabis i de 23 subjectes se'n desconeixia aquesta informació. Els resultats van mostrar que no existien diferències estadísticament significatives entre consumidors i no consumidors de cannabis en relació a cap de les següents variables: conducta extravagant, trastorn formal del pensament, deliris de referència, deliris de persecució, i aplanament afectiu o cap altre símptoma negatiu. Sí que van aparèixer diferències amb tendència a la significació estadística en relació a la presència d'al·lucinacions, on els subjectes consumidors de cannabis

presentaven menys al·lucinacions en comparació amb els subjectes consumidors.

- Katz, Durst, Shufman, Bar-Hamburger i Grunhaus (2010) van estudiar una mostra de 470 pacients diagnosticats d'algun trastorn de l'espectre de l'esquizofrènia o d'algun trastorn afectiu amb símptomes psicòtics, dels que 54 eren consumidors de cannabis. Els seus resultats van mostrar que la simptomatologia positiva, comparant el grup de consumidors amb el de no consumidors, era significativament més elevada en el primer. En canvi, no es van observar diferències entre els dos grups de consum en relació amb la simptomatologia negativa.
- Recentment DeRosse, Kaplan, Burdick, Lencz i Malhotra (2010) han estudiat una mostra de 455 subjectes diagnosticats d'esquizofrènia o de trastorn esquizoafectiu, dels que 175 eren consumidors de cannabis (51 amb diagnòstic d'abús i 124 amb diagnòstic de dependència). Els seus resultats han mostrat una falta de relació entre el consum de cannabis i la simptomatologia psicòtica tant positiva com negativa.

b. Estudis prospectius a curt termini

- En el marc dels estudis prospectius a curt termini, probablement la investigació més rellevant va ser la portada a terme l'any 1994 per Linszen i col·laboradors. Aquest va ser el primer estudi prospectiu de cohorts que examinava la relació entre el consum de cannabis i el curs de la simptomatologia psicòtica, al llarg

d'un any, en subjectes amb esquizofrènia i trastorns relacionats d'inici recent. Es va comparar la simptomatologia psicòtica positiva, negativa, desorganitzada i depressiva de 24 subjectes consumidors de cannabis amb 69 subjectes no consumidors de cannabis. No es van trobar diferències en relació ni amb la simptomatologia positiva, ni amb la negativa, ni amb la depressiva, però sí que van haver diferències significatives pel que fa al curs de la simptomatologia desorganitzada entre els grups d'estudi, ja que aquesta tendia a incrementar-se al llarg dels 12 mesos de seguiment principalment entre el grup de subjectes consumidors de cannabis (Linszen, Dingemans i Lenior, 1995).

c. Estudis prospectius a llarg termini (amb més d'un any de seguiment)

- Caspari, al 1999, va realitzar un estudi de seguiment a 68 mesos, amb 39 casos i 39 controls associats per edat, gènere i any d'admissió. El grup d'estudi estava format per pacients amb esquizofrènia i història de consum de cannabis (es van descartar tots aquells subjectes que, addicionalment, consumien d'altres substàncies), mentre que el grup de controls estava format per pacients amb esquizofrènia però sense història de consum de cap tipus de substància. Els resultats van mostrar que, finalitzat el seguiment, els subjectes amb història de consum de cannabis presentaven puntuacions significativament més elevades en alteració del pensament i hostilitat, però no hi havia diferències en cap dels símptomes negatius valorats.
- Grech, Van Os, Jones, Lewis i Murray (2005) van fer un seguiment a 4 anys d'una cohort de 119 subjectes amb un inici recent de psicosi. Un total de 9

pacients van informar d'història de consum de cannabis a la fase basal de l'estudi però no al seguiment, 12 van informar de consum a la fase de seguiment però no a la fase basal i 16 varen informar de consum de cannabis tant a la fase basal com al seguiment. Els resultats d'aquest estudi van mostrar que existia una associació positiva i estadísticament significativa entre la duració del consum de cannabis i la severitat de la simptomatologia positiva en el període de seguiment, però no amb la negativa.

Tenint en compte tots aquests estudis, podem concloure que existeix un moderat nivell d'acord en el fet que el consum de cannabis agreuja la simptomatologia psicòtica positiva, tot i que un nombre no menyspreable d'investigacions o bé no troben diferències entre consumidors i no consumidors o bé observen un millor funcionament dels subjectes consumidors en relació a alguns símptomes positius concrets. La relació entre el consum de cannabis i la simptomatologia psicòtica negativa és encara menys clara, ja que el nombre d'investigacions que observen una major gravetat dels símptomes negatius entre els subjectes consumidors, i el d'investigacions que o bé no troben diferències entre consumidors i no consumidors, o bé informen d'una menor gravetat dels símptomes negatius entre els subjectes que consumeixen cannabis és molt similar.

Aquesta manca d'acord entre investigacions en relació als efectes del consum de cannabis sobre la simptomatologia psicòtica, és probable que pugui explicar-se per les importants diferències metodològiques existents entre estudis. En aquest sentit, alguns estudis recluten exclusivament subjectes amb diagnòstic d'esquizofrènia,

d'altres estudien subjectes amb esquizofrènia però també amb d'altres trastorns de l'espectre de l'esquizofrènia o amb trastorns afectius amb símptomes psicòtics, d'altres subjectes sans, etc. Tampoc hi ha unanimitat en el fet de treballar o bé amb dimensions simptomatològiques o bé amb símptomes concrets. Tampoc sobre el tractament que s'ha de fer de la variable *consum de cannabis*. En aquest sentit alguns treballen amb la dicotomia consumidors vs no consumidors, mentre que d'altres treballen categoritzant la variable de consum en funció de la freqüència del mateix. D'altra banda, alguns estudis rebutgen aquells subjectes que tenen un consum comòrbid d'altres substàncies, mentre que la gran majoria, tot i centrar l'atenció en el consum de cannabis, no rebutgen subjectes que consumeixin d'altres substàncies.

En d'altres casos, les reduïdes mides de les mostres poden estar limitant la detecció de diferències estadísticament significatives.

2.3.2. L'INSIGHT A LA PSICOSI. RELACIÓ AMB EL CONSUM DE CANNABIS.

L'estudi de la relació entre l'esquizofrènia i la manca d'*insight* té una llarga història, que es va iniciar amb les primeres descripcions de la malaltia psicòtica fetes per Bleuler (Bertschinger, 1916; Mayer-Gross, 1920 citats en Wciórka 1988).

És un fet constatat que els individus amb esquizofrènia sovint ignoren els dèficits causats per la seva malaltia i els efectes que aquesta té sobre les seves vides. Molts no són conscients de la naturalesa del seu trastorn, dels símptomes que pateixen, de les conseqüències socials que la malaltia comporta i de la necessitat de rebre tractament.

En aquest sentit, existeixen estudis que estimen que entre un 50% i un 80% dels pacients amb esquizofrènia creuen que no tenen cap malaltia (Amador i Gorman, 1998).

El fet que la falta total o parcial d'*insight* sigui una característica que apareix amb tanta freqüència entre els pacients diagnosticats d'esquizofrènia, ha provocat que autors com Cuesta i Peralta (1994), defensin aquest tret psicòtic com un dels símptomes centrals de l'esquizofrènia, molt relacionat, d'altra banda, amb el pronòstic de la malaltia (Langfeldt, 1956; Stephens, Astrup i Mangrum, 1966), les recaigudes entre episodis psicòtics i les re-hospitalitzacions (Heinrichs, Cohen i Carpenter, 1985).

Al llarg d'aquest apartat, explicarem com ha evolucionat el concepte d'*insight*, intentant deixar constància de la controvèrsia que encara avui existeix a l'hora de definir aquest constructe i les conseqüències que d'això se'n deriven. També es descriuran els diferents models etiopatogènics proposats per explicar la manca d'*insight* en pacients amb psicosi. I, finalment, s'analitzarà la possible influència que el consum de cannabis podria tenir sobre el mateix.

Concepte d'*insight*

Tot i que de manera general, el concepte d'*insight* està establenent definit com la *capacitat de discernir entre la naturalesa real o no d'una situació determinada*, la definició clínica encara avui continua sent objecte de debat ja que, al llarg del temps, ha anat adquirint gran varietat de significats (Greenfeld, Strauss, Bowers i Mandelkern, 1989).

En aquest sentit, s'han aplicat una gran varietat de termes que fan referència a la falta de consciència de la malaltia observada en l'esquizofrènia: pobre *insight*, negació defensiva, actitud sobre la malaltia, reacció d'indiferència, evasió i atribucions externes (David, 1990; Greenfeld et al., 1989; McGlashan, Levy i Carpenter, 1975; Wciórka, 1988). Tots ells reflecteixen importants diferències conceptuals subjacents relacionades amb l'orientació teòrica del seu autor. Així, en un extrem de l'espectre, la manca d'*insight* s'entén com un mecanisme de defensa psicològic; a l'altre extrem, la falta d'*insight* implica un dèficit cognitiu. Al mig, es troben tot un grup de constructes relacionats que varien en funció de la proximitat teòrica cap a un extrem o l'altre. Per exemple, des de l'orientació cognitiva s'han realitzat estudis que examinen les "atribucions externes de la malaltia" dels pacients amb esquizofrènia (Wciórka, 1988); en canvi des de la orientació psicodinàmica s'ha proposat "la negació com a mecanisme de defensa psicològic contra la malaltia" (Richfield, 1954).

Probablement aquesta absència d'una definició consistent del concepte *insight* és el principal problema del que pequen els estudis empírics realitzats fins a l'actualitat. Com a conseqüència directa, existeix una marcada falta de consens a l'hora d'elaborar instruments per valorar-lo. Tot això dificulta el poder extreure conclusions vàlides i obtenir comparacions significatives entre estudis.

Fins a l'actualitat, tots aquells estudis que han treballat amb el concepte d'*insight*, i que, per tant, han tractat de definir-lo, ho han fet o bé des d'una aproximació categorial o bé, des d'una aproximació de contínuum:

Estudis amb una aproximació categorial:

- Eskey (1958) va definir l'*insight* com “una consciència verbalitzada per part del pacient en el que existeix un dany en la funció intel·lectual”, i va categoritzar els pacients en tres grups: aquells que tenien *insight*, aquells que tenien un *insight* parcial i aquells que no tenien *insight*. Tot i que sembla una bona aproximació per valorar el nivell d'*insight* dels pacients amb psicosi, Eskey ha estat criticat per no especificar quina era la base teòrica d'aquestes distincions (Marková i Berrios, 1995).
- Van Putten, Crumpton i Yale (1976) encara van fer una categorització més simple: van dividir els pacients en dos grups, els que tenien *insight* i els que no en tenien. Per fer aquesta divisió es van basar en una definició d'*insight* que proposava el mateix com la capacitat que té el pacient de “reconèixer el patiment d'una malaltia emocional”.
- En l'estudi de Lin, Spiga i Fortsch (1979), l'*insight* es va definir com “el reconeixement de l'existència de problemes i de la necessitat d'una intervenció mèdica”. Aquesta vegada, es va fer servir una aproximació més estructurada per valorar l'*insight*, puntuant aquest com a present si els pacients responien de manera afirmativa a la pregunta de si pensaven que havien d'estar en un hospital o si havien de visitar a un metge o psiquiatre. En d'altres paraules, l'*insight* s'entenia com un concepte del tot o res, essent o bé present o bé absent. Tot i així, les raons subjacents de les respostes dels pacients no es van examinar. Així, es va assumir que les respostes afirmatives reflectien el reconeixement dels problemes per part dels pacients. No es tenia en compte

que els pacients podien respondre afirmativament a aquestes qüestions en base a idees delirants presents o a factors motivacionals concrets, en comptes d'estar "reconeixent" realment l'existència de problemes. Per tant, tot i que aquesta forma d'avaluació és més estructurada que les anteriors, la seva validesa és qüestionable.

- Un concepte similar d'*insight* com a fenomen del tot o res va ser l'utilitzat per Heinrichs i col·laboradors (1985), els quals el van definir com "una habilitat del pacient, durant la fase primerenca de la descompensació, per reconèixer que ell o ella està començant a patir una recaiguda de la seva malaltia psicòtica". Els pacients es van categoritzar com a posseïdors d'*insight* o com a mancats del mateix en funció de les històries clíniques on es descrivien els casos. Novament, els criteris emprats per a realitzar les categoritzacions no es van definir.
- Bartkó, Herczeg i Zádor (1988), d'altra banda, van definir la falta d'*insight* com "l'error del pacient en reconèixer el seu estat emocional i la falta de percepció de la necessitat de tractament, així com la valoració, per part del metge, de l'existència d'una conducta patològica". En funció d'aquesta definició, la falta d'*insight* es va categoritzar en quatre graus, sense definir la base teòrica dels mateixos.

Estudis més recents que han treballat amb aproximacions categorials per a la valoració de l'*insight*, sovint han fet servir ítems de diferents escales que valoren psicopatologia, com ara l'ítem 104 del Present State Examination (PSE) (Wing et al., 1974), tres ítems similars del Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology (AMDP) (Guy i Ban, 1982) o l'ítem PG12 de l'escala PANSS (Kay, Fizbein i Opler, 1987).

En aquest cas sembla que les puntuacions estan distribuïdes al llarg d'un contínuum, no de manera categorial. Tot i així, la realitat és que, de nou, les puntuacions representen descripcions categorials de l'*insight* com a present, parcialment present, o absent, amb diferents graduacions en funció de l'escala i, novament, sol faltar una adequada especificació en relació a aquestes graduacions.

Estudis amb una aproximació de contínuum:

En un intent de transcendir l'aproximació del tot o res, diferents investigadors han treballat amb instruments que plantejaven una distribució contínua de l'*insight*. Amb l'objectiu d'operacionalitzar i estandarditzar la valoració de l'*insight* en els pacients psicòtics, diferents investigadors, van proposar models multidimensionals per descriure el fenomen. Tot i amb això, de nou, s'han fet servir definicions i mètodes de valoració de l'*insight* heterogenis:

- McEvoy i col·laboradors (McEvoy et al., 1989; McEvoy, Freter, Merritt i Apperson, 1993) probablement van ser els primers en desenvolupar un qüestionari estandarditzat per valorar l'*insight* en forma de procés continu. Aquests autors van definir el concepte en termes d'una correlació entre els judicis fets pels pacients i els judicis fets pels clínics. Així afirmen que "els pacients amb *insight* jutgen algunes de les seves experiències perceptives, processos cognitius, emocions o conductes com a patològiques d'una manera congruent amb el judici dels professionals de la salut mental, assumint que necessiten un tractament, que de vegades inclou un ingrés hospitalari i

farmacoteràpia". El seu *Insight and Treatment Attitude Questionnaire* (ITAQ) està basat en qüestions relacionades amb les actituds envers al reconeixement de la malaltia, la necessitat de medicació i la necessitat d'hospitalització. Per tant, l'escala permet graduar el nivell d'*insight*, en relació a diferents aspectes, doncs aquest s'entén com un fenomen multidimensional. Tot i així, aquesta escala presenta limitacions ja que no contempla la dimensió de com el pacient entén que afecta la seva malaltia a la interacció amb l'entorn.

- De manera diferent, Greenfeld i col·laboradors (1989), van plantejar una avaluació de l'*insight* mitjançant una entrevista semiestructurada fruit d'un treball preliminar on demanaven a un grup d'individus que parlessin lliurement de la seva experiència i el seu tractament. En base a les descripcions que els pacients feien, van proposar el següent model dimensional per valorar l'*insight*:
1. Descripció i opinió sobre els símptomes, 2. opinió sobre si els símptomes eren la manifestació d'una malaltia, 3. especulacions sobre la seva etiologia, 4. opinió sobre la vulnerabilitat a la recaiguda i, 5. opinió sobre la validesa del tractament. En d'altres paraules, ells oferien un ampli concepte d'*insight* basant-se en una valoració més qualitativa del mateix.
- Marková i Berrios (1992) segmenten el concepte d'*insight* en components que representen aspectes rellevants en l'autoconeixement de la malaltia per part del pacient. En funció d'això van generar una primera escala autoaplicada i una entrevista semiestructurada complementària composta per 32 ítems que feien referència a diferents àrees: 1. hospitalització, 2. malaltia mental en general, 3. percepció d'estar malalt, 4. canvis en un mateix, 5. control sobre la situació, 6.

percepció de l'ambient i, 7. voluntat per comprendre la pròpia situació. Els ítems d'aquesta escala es responien amb *sí*, *no* o *no ho sé* i es van dividir en dos: a) aquells en què les respostes positives podien indicar major nivell d'*insight* i b) aquells en què les respostes positives podien indicar menor nivell d'*insight*. Anys més tard, aquesta escala es va modificar amb la intenció de reformular ítems que s'havien mostrat de difícil comprensió per part dels pacients (Marková et al., 2003).

- Segons Birchwood i col·laboradors (1994) l'*insight* es defineix en base a tres components: 1. consciència de necessitar un tractament, 2. consciència de malaltia i 3. identificació apropiada dels símptomes. En funció d'aquesta conceptualització de l'*insight*, va desenvolupar una escala, de tipus autoinformada o escala de *checklist* centrada en els 3 components que defineixen l'*insight*.
- David, Buchanam, Reed i Almeida (1992) van suggerir que l'*insight* està configurat per tres dimensions diferents però sobreposades: 1. reconeixement de patir una malaltia mental, 2. compliment del tractament i, 3. habilitat per identificar experiències psicòtiques (deliris i al·lucinacions) com a patològiques. Sota aquest punt de vista, es van generar dos entrevistes estructurades per valorar l'*insight*: la *Schedule for the Assessment of Insight* (SAI) (David et al., 1992) i la *Schedule for the Assessment of Insight-Expanded* (SAI-E) (Kemp i David, 1996).
- Amador i col·laboradors (1993) també proposen una aproximació multidimensional de l'*insight* basant-se en les diferents dimensions que s'han

fet servir en la història de la literatura psiquiàtrica. Segons aquests autors, l'*insight* es descriu com un constructe multidimensional consistent en: 1. consciència de patir una malaltia, 2. consciència de patir uns símptomes 3. atribució dels símptomes, 4. consciència dels efectes de la medicació i 5. consciència de les conseqüències socials de patir un trastorn mental. Aquestes dimensions són valorades mitjançant l'escala *The Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder* (SUMD), on es té en compte tant l'*insight* present com passat. Actualment aquesta és una de les escales que s'utilitza amb més freqüència per valorar l'*insight* de pacients amb esquizofrènia i la seva relació amb la psicopatologia (Amador i Gorman, 1998).

- També l'any 1993, Amador, Amodt, Marcinko, Seckinger i Yale van crear una versió ampliada de l'escala SUMD original: la *Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder-Revised Version* (SUMD-R). Aquesta escala es basa en cinc idees bàsiques: 1. l'*insight* és un fenomen complex amb diferents components, 2. la interpretació i el reconeixement d'un signe o símptoma pot variar àmpliament d'una cultura a una altra, 3. els components de l'*insight* es distribueixen en un contínuum, no de manera dicotòmica, 4. el nivell d'*insight* pot variar per a cada manifestació concreta de la malaltia i, 5. la informació prèvia que el pacient hagi rebut sobre la seva malaltia, s'ha de tenir en compte en la valoració de l'*insight*. A la llum d'aquestes 5 asseveracions es van generar diferents ítems que valoressin 2 dimensions de l'*insight* addicionals: la *consciència de la percepció dels altres*, on els pacients han de reflectir el grau de consciència que tenen del fet que els altres els percebin com a malalts i; la

indiferència afectiva, on es valora la falta de preocupació afectiva per patir una malaltia.

Tot i que aquesta escala podria suposar una millora en relació a la original, no ha gaudit de tanta popularitat.

- Recentment, Beck, Baruch, Balter, Steer i Warman (2004) proposen una nova aproximació al concepte d'*insight* i un nou instrument per valorar-lo: el *Beck Cognitive Insight Scale*. Aquest instrument es basa en la hipòtesi que existeix un *insight* clínic i un *insight* cognitiu. L'*insight* clínic fa referència a la consciència que el pacient té dels aspectes clínics de la malaltia, però molt sovint, únicament reflecteix les creences superficials dels pacients o, fins i tot, les explicacions que han rebut per part del seu psiquiatre o psicòleg (Bora, Erkan, Kayahan i Veznedaroglu, 2007). En canvi, l'*insight* cognitiu inclou l'avaluació i la correcció de creences distorsionades i interpretacions errònies. Aquesta avaluació es basa en processos cognitius d'alt nivell (o metacognitius), com ara l'habilitat del pacient per distanciar-se de les seves interpretacions incorrectes i reavaluar-les correctament (Beck et al., 2004). El qüestionari de tipus auto-informat consta de 15 ítems que avaluen, d'una banda, la *capacitat d'autorreflexió* i d'altra banda, el *grau de confiança* del pacient sobre les seves experiències subjectives.

En resum, podem dir que, la gran onada de treballs dels últims 50 anys ha provocat que la definició i valoració del concepte d'*insight* hagi anat evolucionant en sofisticació i complexitat en el temps. Tot i així, totes les definicions proposades mantenen un denominador comú en quant totes elles incorporen la consciència de tenir un trastorn

mental (Fennig, Naisberg-Fenning i Craig, 1996). De manera més secundària, la consciència de les conseqüències de patir una malaltia mental, la consciència de necessitar un tractament i la consciència i atribució dels símptomes, han estat considerats també aspectes importants de l'*insight* (Amador et al., 1994).

Tot i que inicialment, els investigadors de mitjan segle XX definien l'*insight* posant l'èmfasi en la consciència unitària de tenir "dificultats psicològiques" (Eskey, 1958) i el valoraven basant-se en models categorials del "tot o res", les investigacions més recents, han posat de manifest una evolució gradual cap a la conceptualització de l'*insight* en termes de més d'una dimensió i l'abandonament de la seva valoració de manera dicotòmica per passar a contemplar un contínuum.

Donat que, com hem vist, la conceptualització i valoració de l'*insight* proposada per Amador i col·laboradors (1993) actualment gaudeix d'una gran acceptació, en el present treball de tesi, s'ha considerat tant la definició d'*insight* com l'instrument per valorar-lo proposats per aquests autors.

Models etiopatogènics proposats per explicar la manca d'*insight*

En relació als mecanismes etiopatogènics subjacents a la falta d'*insight*, existeixen diverses hipòtesis que tracten d'aportar llum a un tema controvertit encara a l'actualitat:

D'una banda, la falta d'*insight* s'ha entès com una *negació de la malaltia* per part del subjecte. O en d'altres paraules, com un mecanisme psicològic defensiu anormal sorgit d'estratègies d'afrontament que la part encara sana de la ment posa en marxa per fer

front a la interrupció del propi *jo* que la malaltia suposa (Mayer-Gross, 1920). En aquest sentit, el fet que diferents investigacions hagin relacionat un millor nivell d'*insight* amb una major presència de depressió (Buchy, Torres, Liddle i Woodward, 2009; Lincoln, Lüllmann i Rief, 2007; Mintz et al., 2003), ansietat (Buchy et al., 2009; Lysaker i Salyers, 2007; Stefanopoulou, Romero-Lafuente, Saez-Fonseca i Huxley, 2009) i risc de suïcidi (Crumlish et al., 2005; Pompili et al., 2007; Schwartz i Smith, 2004) recolzen la idea que la falta d'*insight* és un mecanisme psicològic defensiu que permet fer front a una situació extremadament estressant com és el diagnòstic d'una malaltia crònica i deteriorant (Moore, Cassidy, Carr i O'Callaghan, 1999).

Posteriorment es va descriure l'*aproximació neuropsicològica* de la falta d'*insight*, amb dos possibles mecanismes etiopatogènics: alteracions en les funcions no frontals i alteracions en les funcions prefrontals.

La hipòtesi no frontal es basa en el model de l'anomenada anosognòsia neurològica, la qual es postula que està causada principalment per un dany al lòbul parietal dret i les seves connexions (Critchley, 1953; Gerstmann, 1942; Geschwind, 1965; Stuss i Benson, 1986; Von Hagen i Ives, 1939; Warrington, 1962), tot i que també s'ha observat ocasionalment després de danys a l'hemisferi esquerre, als lòbuls frontals o, inclús, com a resultat d'una lesió cerebral difusa (Amador, Strauss, Yale i Gorman, 1991).

Al 1914, Babinski va descriure el pacient anosognòsic com aquell que mostrava una falta de coneixement, consciència o reconeixement de la seva malaltia. Aquest dèficit neurològic ha estat observat freqüentment en pacients que pateixen d'hemiplegia i hemianòpsia causada per un dany cerebral.

La anosognòsia dels trastorns neurològics té una semblança clínica amb la falta d'*insight* típica de l'esquizofrènia donat que tot i confrontar al pacient directament amb el seu dèficit, aquest no acostuma a reconèixer-lo. Com a conseqüència, habitualment apareixen explicacions delirants per justificar les circumstàncies en que el pacient es troba i que són contraries a les seves creences (per exemple, per donar una justificació a la seva hospitalització).

Per la seva banda, la hipòtesi de l'existència d'una disfunció als lòbuls prefrontals suggereix que el mal funcionament d'aquestes estructures cerebrals relacionades amb el sistema d'automonitoratge provocaria un mal funcionament del sistema supervisor que s'encarrega de realitzar l'avaluació de la realitat. Aquesta funció alterada podria també alterar la capacitat per l'autoanàlisi, el pensament autoreflexiu i les metacognicions, i podria estar associat amb la formació d'al·lucinacions (Benson i Stuss, 1990).

El els últims 20 anys, la majoria dels estudis que han pogut relacionar la manca d'*insight* amb dèficits cognitius, ho han fet amb proves relacionades amb els lòbuls prefrontals (Drake i Lewis, 2003; Keshavan, Rabinowitz, DeSmedt, Harvey i Schooler, 2004; Laroi et al., 2000; Lysaker i Bell, 1994; Lysaker, Bell, Bryson i Kaplan, 1998; McEvoy et al., 1996; Mohamed, Fleming, Penn i Spaulding, 1999; Rosell, Coakes, Shapleske, Woodruff i David, 2003; Shad, Muddasani, Prasad, Sweeney i Keshavan, 2004). Tot i que de manera menys consistent, almenys dos d'aquests estudis també han observat una associació amb proves relacionades amb els lòbuls parietals (McEvoy et al., 1996; Smith et al., 1999) i, un tercer grup d'estudis no han trobat cap relació

entre l'*insight* i les funcions prefrontals (Collins, Remington, Coulter i Birkett, 1997; Cuesta i Peralta, 1994; Cuesta, Peralta, Zarzuela i Zandio, 2006).

Les investigacions que han tractat de concretar quines sub-regions prefrontals podrien estar implicades en la falta d'*insight*, han proposat el lòbul prefrontal dorsolateral i el lòbul òrbitofrontal com a responsables de les disfuncions en diferents dimensions de l'*insight*. Així, les alteracions dorsolaterals ocasionarien un dèficit d'automonitorització que impossibilitarien la realització d'una correcta avaluació del pacient sobre el seu estat mental i, les alteracions al lòbul òrbitofrontal serien responsables de la atribució incorrecta que els subjectes fan dels seus símptomes, com a conseqüència d'una falta d'implicació emocional amb els mateixos (Shad, Muddasani i Keshavan, 2006).

Durant l'últim quinquenni, però, han sorgit estudis contraris a la hipòtesi que relaciona l'*insight* exclusivament amb les àrees prefrontals. Aquestes investigacions sostenen que l'*insight* es relaciona amb una alteració cognitiva global (Donohoe, Corvin i Robertson, 2005; Goodman, Knoll, Isakov i Silver, 2005).

Tenint en compte totes aquestes dades, podem dir que la hipòtesi neuropsicològica de la manca d'*insight*, actualment i amb la informació de què disposem, no és conclouent. Tot i així, existeix una important evidència a favor de la idea que els problemes d'*insight* que presenten aquests pacients podrien estar relacionats amb alteracions en les funcions executives, però és necessari un major nombre d'investigacions que facin servir una metodologia similar i una mateixa conceptualització de l'*insight*, per poder obtenir dades comparables i que siguin d'utilitat a l'hora de poder extreure'n conclusions fermes. Val a dir, que si es confirmés la idea de l'associació de diferents

sub-regions prefrontals amb dimensions concretes de l'*insight*, aquesta seria una clara evidència a favor de la hipòtesi de la naturalesa multidimensional del constructe.

Finalment, una altra hipòtesi, és la *hipòtesi clínica*, que proposa que la falta d'*insight* és un símptoma més de la malaltia, independent respecte dels símptomes positius i negatius de l'esquizofrènia (Peralta i Cuesta, 1994). En d'altres paraules, la falta d'*insight* provindria directament del procés de malaltia i podria ser considerada com un símptoma bàsic i primari, en terminologia Bleuleriana (Bleuler, 1983).

Aquesta idea es troba recolzada per aquells estudis que no observen relació entre l'*insight* i la simptomatologia psicòtica. En aquesta línia, Keshavan i col·laboradors (2004) no van trobar cap associació entre el nivell d'*insight* i la gravetat de la simptomatologia psicòtica. Però, fins i tot en aquells estudis on sí s'han obtingut resultats que associaven l'*insight* amb la simptomatologia psicòtica, és significatiu observar que les associacions que es troben són modestes. Així, De Hert i col·laboradors al 2009, indicaven que, tot i existir una relació entre ambdues variables, la simptomatologia psicòtica explicava menys d'un 30% de la variància de l'*insight*; i Mintz i els seus col·legues (2003), a partir dels resultats de la seva metaanàlisi van constatar que la gravetat dels símptomes psicòtics només explicava entre un 3% i un 7% de la variància total de l'*insight*, suggerint que la simptomatologia psicòtica juga un modest rol en relació amb aquest.

Val a dir que, tot i que a la llum d'aquests resultats la hipòtesi clínica sembla plausible, no ho són menys les altres dues. Així, analitzant les tres hipòtesis etiològiques, es pot arribar a la conclusió que totes són viables i no necessàriament mútuament excloents (Amador i David, 2004). Més enllà d'aquesta idea, és probable que la integració

d'aquestes tres hipòtesis sigui necessària per comprendre la naturalesa d'un fenomen tan freqüent en la malaltia psicòtica (Cooke, Peters, Kuipers i Kumari, 2005).

Relació entre el consum de cannabis i l'*insight*

Tal i com ja s'ha indicat anteriorment, el nivell d'*insight* que presenten els pacients té una gran rellevància clínica, ja que un baix nivell d'*insight* s'ha relacionat amb una pitjor adherència terapèutica (Kemp i David, 1996), un pitjor funcionament global (Pyne, Bean i Sullivan, 2001), major severitat de la psicopatologia (Mintz et al., 2003), més recaigudes i pitjor pronòstic (David et al., 1995).

Però, tot i aquesta rellevància clínica, són pocs els estudis que han centrat el seu interès en analitzar quines són les variables externes a l'individu que poden influenciar el nivell d'*insight*. En aquest sentit, i en relació amb els temes que es tractaran en aquest treball de tesi, podem dir que, en general, no existeixen investigacions que centrin el seu interès en estudiar si, de manera similar al que succeeix amb la simptomatologia psicòtica positiva, el consum de cannabis pot tenir efectes negatius sobre el nivell d'*insight* dels i les pacients amb un primer episodi psicòtic. L'única referència que trobem al respecte és la de Boydell i col·laboradors (2007).

Com ja hem explicat en l'apartat 2.3.1. *Consum de cannabis i simptomatologia psicòtica*, Boydell i col·laboradors (2007) tenien com a objectiu determinar si la prevalença i el tipus de símptomes diferien entre subjectes diagnosticats d'un primer episodi psicòtic en funció que aquests haguessin estat o no consumidors de cannabis l'any previ a l'ingrés. Els seus resultats van mostrar que l'única diferència

estadísticament significativa entre consumidors i no consumidors va estar relacionada amb el nivell d'*insight*, on els subjectes consumidors de cannabis tenien un millor nivell d'*insight* en comparació amb els no consumidors. Tot i que després d'ajustar les anàlisis per possibles factors de confusió com l'edat dels subjectes, el sexe o l'ètnia, les diferències entre consumidors i no consumidors van deixar de ser estadísticament significatives, sí que va continuar existint una marcada tendència a la significació ($p=0.055$). Els investigadors opinen que el fet que els subjectes consumidors tinguessin tendència a un millor nivell d'*insight* podria possiblement explicar-se per una menor vulnerabilitat a la malaltia psicòtica dels subjectes consumidors de cannabis participants en aquest estudi. Cal indicar però, que l'avaluació dels símptomes d'aquests subjectes es va realitzar de manera retrospectiva i fent servir únicament les anotacions que els clínics de referència dels subjectes havien fet a les seves històries clíniques. Aquesta metodologia introdueix importants biaixos que impedeixen tractar els resultats obtinguts com a fiables.

A la llum d'aquests resultats creiem imprescindible la realització d'estudis que profunditzin en un tema que pot tenir importants repercussions clíniques i terapèutiques.

2.3.3. COGNICIÓ I CONSUM DE CANNABIS. CORRELATS CLÍNICS AMB LA PSICOSI.

Tot i que l'interès central d'aquest treball és analitzar la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i el rendiment cognitiu en pacients amb un primer episodi psicòtic, s'introduirà el tema fent prèviament un resum dels principals estudis que han

analitzat els efectes cognitius del consum de cannabis en població sana i el rendiment neuropsicològic dels pacients amb un primer episodi psicòtic. Creiem que aquest és un pas necessari per comprendre les implicacions del consum de cannabis en pacients amb un primer episodi psicòtic.

Efectes neuropsicològics del consum de cannabis en població sana

La investigació sobre els correlats neuropsicològics del consum de cannabis tradicionalment ha girat al voltant de dos tipus d'estudis: a) aquells en què s'administren dosis controlades de cannabis a subjectes voluntaris amb una història de consum lleu i b) estudis naturalístics que analitzen el rendiment neuropsicològic en consumidors crònics de cannabis. Els estudis on es controlen les dosis de cannabis són els més apropiats i efectius quan l'objectiu és analitzar les alteracions agudes provocades pels efectes de la intoxicació, mentre que els estudis naturalístics proporcionen informació sobre els efectes a llarg termini que té el cannabis sobre el sistema nerviós central (Verdejo-García, López-Torrecillas, Orozco-Giménez i Pérez-García, 2004).

Durant els primers anys d'investigació en l'àmbit del rendiment cognitiu en subjectes consumidors de cannabis, cap dels estudis que van administrar dosis controlades de cannabis van detectar diferències estadísticament significatives entre els subjectes que havien consumit cannabis i els que no ho havien fet (Barrat, Beaver, White, Blakeney i Adams, 1972; Cohen, Lessin, Hahn i Tyrrell, 1976; Dornbush et al., 1972; Frank, Lessin, Tyrrell, Hahn i Szara, 1976; Jones i Benowitz, 1976), mentre que els estudis naturalístics van aportar gairebé el mateix nombre de resultats on es trobaven

diferències (Mendhiratta, Wig i Varma, 1978; Souief, 1976; Wig and Varma, 1977) i resultats on no se'n trobaven (Culver i King, 1974; Grant, Rochford, Fleming i Stunkard, 1973; Mendelson et al., 1976).

No va ser fins ben avançada la dècada dels 80' quan van sorgir els primers estudis on es perfilaven, de manera més sistemàtica gràcies al major rigor metodològic, les diferents alteracions cognitives secundàries al consum de Δ^9 -THC. En aquest sentit, Page, Fetcher i True (1988) van realitzar una investigació amb subjectes que havien consumit cannabis durant més de 25 anys i un grup control associat en funció de les seves característiques sociodemogràfiques. Es demanava als subjectes consumidors que es mantinguessin abstinents durant un període d'entre 12 i 24 hores, període després del qual s'administraven tot un conjunt de proves neuropsicològiques. Els resultats van mostrar que els subjectes consumidors de cannabis presentaven alteracions neuropsicològiques significatives en comparació amb el grup control en diverses funcions cognitives com ara el processament de la informació, l'atenció i la memòria. Aquesta mateixa mostra va ser objecte d'un estudi prospectiu a llarg termini (Fletcher et al., 1996). En aquest cas els resultats van suggerir que les alteracions de funcions cognitives com l'atenció o la memòria podrien tenir una duració més sostinguda en el temps que d'altres funcions cognitives.

En la mateixa línia metodològica, Schwartz, Gruenewald, Klitzner i Fedio (1989) van avaluar la memòria verbal/auditiva i visual/espacial d'un grup de 10 subjectes adolescents consumidors de cannabis i van comparar els seus resultats amb els de 17 subjectes dividits en dos grups control: un primer grup que incloïa 8 adolescents

consumidors de drogues però que mai havien estat consumidors habituals de cannabis, i un segon grup, amb 9 adolescents que mai havia consumit cap substància. Els subjectes dels diferents grups d'estudi es van emparellar en funció del Q.I., l'edat i la presència o no de problemes d'aprenentatge. Es van excloure els consumidors habituals d'alcohol o peniciclidina. Es va realitzar una avaluació basal i una segona avaluació a les sis setmanes (període durant el qual tots els subjectes es van mantenir abstinents). Els resultats van evidenciar l'existència d'alteracions en el grup de consumidors de cannabis, tant en memòria visual com verbal, en els dos moments d'avaluació.

Per la seva banda, Block i Ghoneim (1993) van avaluar el rendiment en diferents funcions cognitives en subjectes consumidors crònics de cannabis. Els resultats van mostrar subtils, tot i que significatives, alteracions en la recuperació mnèsica, la fluència verbal i el raonament abstracte després de 24 hores d'abstinència.

En aquesta mateixa època, i en la mateixa línia que els estudis de casos i controls, també els estudis experimentals, on es van administrar dosis controlades de cannabis a subjectes voluntaris sans, van donar suport a la hipòtesi de l'existència d'alteracions en la recuperació mnèsica i altres funcions relacionades amb la memòria (Chait i Pierri, 1992; Heishman, Arasteh i Stitzer, 1996).

Més recentment, Ehrenreich i col·laboradors (1999) van fer servir una bateria informatitzada per valorar un ampli espectre de funcions atencionals en una mostra de 99 consumidors de cannabis que mai havia consumit cap altra substància ni havia

presentat cap trastorn psiquiàtric i 49 subjectes controls sans. Els investigadors van trobar que els subjectes que iniciaven el consum abans dels 16 anys presentaven alteracions en el temps de reacció relacionat amb el processament atencional visual, mentre que els que iniciaven el consum amb posterioritat no diferien del grup control. L'atenció dividida també estava alterada en els subjectes consumidors de cannabis, però no es relacionava amb l'edat d'inici del consum de cannabis.

Tapert, Granholm, Leedy i Brown (2002), en un estudi de seguiment on s'administrava una extensa bateria de proves neuropsicològiques a una mostra de 65 adolescents consumidors de cannabis i a 40 subjectes controls sans, va mostrar que els efectes del consum de cannabis sobre les funcions atencionals tenien un efecte acumulatiu en el temps.

Altres estudis, però, han suggerit que les alteracions neuropsicològiques relacionades amb el consum de cannabis, probablement estan relacionades amb els efectes residuals de la substància, més que amb possibles efectes a llarg termini sobre el sistema nerviós central. En aquest sentit, Pope, Gruber, Hudson, Huestis i Yergenlun-Todd (2001) va comparar l'execució en diferents proves neuropsicològiques d'un grup de 45 subjectes consumidors de cannabis en el passat amb un grup de 63 consumidors actuals i un grup de 72 subjectes controls sans. Es va demanar a tots els subjectes consumidors que es mantinguessin abstinents de la substància durant 28 dies. Durant aquest període es va administrar una bateria de proves neuropsicològiques dissenyada per avaluar la intel·ligència general, la memòria, l'atenció i les funcions executives. Els resultats van mostrar alteracions subtils en diversos dominis cognitius del grup de

consumidors actuals durant la primera setmana d'abstinència, fet que correlacionava amb la presència del metabòlit del THC en orina. Però, després de 28 dies d'abstinència, l'execució en tasques neuropsicològiques dels subjectes consumidors de cannabis actuals no va diferir de l'execució dels antics consumidors ni dels subjectes control.

Tot i amb això, una metaanàlisi portada a terme per Grant, González, Carey, Natarajan i Wolfson (2003) on es tenien en compte els resultats de molts dels estudis que han estat comentats, va poder demostrar un efecte a llarg termini del consum de cannabis subtil, tot i que significatiu, sobre la memòria.

En resum, sembla que els efectes aguts del consum de cannabis provoquen alteracions, principalment sobre l'atenció i la memòria, almenys entre les 12 i les 24h posteriors al consum. D'altra banda, s'ha de ser cautelós a l'hora de descartar un possible efecte del consum de cannabis sobre el sistema nerviós central a llarg termini, ja que el consum de THC podria tenir un efecte acumulatiu que provocaria alteracions subtils principalment sobre l'atenció i la memòria (Grant et al., 2003; Pope et al., 2001; Pope, Gruber i Yergelun-Todd, 2001; Solowij, 1998).

Rendiment neuropsicològic en pacients amb un primer episodi psicòtic

Durant la dècada dels 90' i els primers anys del segle XXI, s'ha generat un ampli cos de literatura en relació al rendiment neuropsicològic dels i les pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia. La tendència dels últims anys però, ha estat estudiar els pacients en les primeres fases de la malaltia, com ara els pacients amb un primer episodi psicòtic,

donats els avantatges que aquesta metodologia comporta. En aquest sentit, l'estudi de pacients amb un primer episodi psicòtic està contribuint a aclarir si els dèficits cognitius observats en pacients afectats per una malaltia psicòtica són el reflex d'anormalitats del neurodesenvolupament que es mantindran estables en el temps o, si pel contrari, es tracta d'un procés actiu de deteriorament cognitiu que evoluciona en el temps, o simplement d'un estat d'alteració cognitiva puntual que millora quan els símptomes clínics s'atenuen.

A continuació exposarem un resum dels resultats d'alguns dels estudis més rellevants que han tractat de descriure les alteracions cognitives característiques dels i les pacients amb un primer episodi psicòtic. Degut a l'elevat nombre d'estudis existents i que pretenem aportar una visió general de l'estat de la qüestió, no donarem detalls concrets de cada estudi, sinó que treballarem en funció de diferents dominis cognitius. A aquest respecte, cal indicar que no existeix una estandardització sobre com dividir les funcions cognitives en dimensions o dominis concrets, ja que els diferents estudis factorials existents són molt heterogenis pel que fa als tests neuropsicològics analitzats i per tant en les dimensions obtingudes (González-Blanch et al., 2007). Per aquest motiu la divisió de dominis s'ha realitzat en base a diferents estudis existents (Nuechterlein et al., 2004; Townsend i Norman, 2004).

En relació al resum de resultats que a continuació presentarem, cal assenyalar que es tindrà en compte el tipus de disseny dels estudis, de tal manera que s'analitzaran els resultats de tres tipus de treballs: a) els de tipus transversal, on es comparen els resultats dels subjectes psicòtics amb els d'un grup control format per subjectes sans o

amb les dades normatives dels propis tests; b) els de tipus transversal però on es compara el rendiment de pacients amb un primer episodi psicòtic amb el rendiment de pacients psicòtics crònics i; c) estudis longitudinals, on se segueix l'evolució d'un mateix grup d'individus amb un primer episodi psicòtic amb l'objectiu de comparar les puntuacions de les diferents avaluacions que se'ls realitzen al llarg del temps.

Perfil cognitiu dels pacients amb un primer episodi psicòtic quan es compara amb un grup control o amb dades normatives:

1. Quocient Intel·lectual (Q.I.)

Del total d'estudis que s'han tingut en compte, on es comparava el Q.I. dels pacients amb un primer episodi psicòtic amb el Q.I. dels subjectes control, la majoria van observar pitjors puntuacions en els subjectes amb psicosis (Albus et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Bilder et al., 2000; Bilder et al., 1992; Binder et al., 1998; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt i Andreasen, 1999; Saykin et al., 1994). Tot i amb això, quan la comparació es va fer amb les dades normatives dels tests, els pacients amb un primer episodi psicòtic obtenien puntuacions dintre dels límits de la normalitat (Addington et al., 2003; Amminger, Edwards, Brewer, Harrigan i McGorry, 2002; Hutton et al., 1998; Townsend, Malla i Norman, 2001). Cal indicar que dels 11 estudis mencionats, menys de la meitat havien administrat una bateria d'avaluació del Q.I. completa. La resta van estimar el Q.I. en base a subescales dels WAIS-R (Wechsler, 1981) o del WAIS-III (Wechsler, 1997) o mitjançant d'altres mesures relacionades amb el llenguatge.

2. Funcions executives

El Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay i Curtiss, 1993) sovint ha estat descrit com un test molt indicat per mesurar les funcions executives en pacients amb esquizofrènia (Townsend i Norman, 2004). Dels 13 estudis analitzats on es descriu el funcionament executiu de pacients amb un primer episodi psicòtic, 12 fan servir el WCST. Quan el WCST va ser l'única mesura del funcionament executiu dels individus, la majoria dels autors, descriuen puntuacions equivalents a les del grup control o a les del grup normatiu (Addington et al., 2003; Albus et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Binder et al., 1998; Saykin et al., 1994; Townsend et al., 2001). Però, quan el WCST era una mesura més entre d'altres, com l'*Stroop* de Golden (1994), el *Trail Making Test* de Reitan i Wolfson (1993) o el subtest *Historietas del WAIS-R* (Wechsler, 1981), emprada per calcular un índex de funcionament executiu, els pacients amb un primer episodi psicòtic puntuaven significativament pitjor que els controls en tots els casos (Bilder et al., 2000; González-Blanch et al., 2007; Hutton, et al., 1998; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2002; Riley et al., 2000; Rubin et al., 1995).

3. Aprenentatge i memòria verbal

S'han analitzat 14 estudis que han estudiat aquest domini en pacients amb un primer episodi psicòtic. En general, la majoria d'aquests estudis han observat una alteració significativa en la memòria verbal quan l'execució es compara amb un grup control o amb les dades normatives dels tests (Addington et al.,

2003; Albus et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Bilder et al., 1992; Binder et al., 1998; Friis, Sundet, Rund, Vaglum i McGlashan, 2002; Holthausen et al., 2002; Hutton et al., 1998; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2002; Saykin et al., 1994). Només l'execució en algunes escales va ser descrita com a equivalent a la dels subjectes control (Moritz et al., 2002; Riley et al., 2000; Rubin et al., 1995).

4. *Memòria visual o espacial*

En relació als resultats en tasques de memòria visual o espacial, aquests han estat heterogenis i no han aportat conclusions definitives sobre si es troben o no afectades en els pacients amb un primer episodi psicòtic. Dels 12 estudis analitzats que descriuen diversos aspectes de la memòria visual o espacial en aquests pacients, la meitat han trobat que els pacients psicòtics puntuen significativament per sota dels subjectes control (Addington et al., 2003; Albus, et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Bilder et al., 1992; Mohamed et al., 1999; Saykin et al., 1994). L'altre meitat no van trobar diferències entre els subjectes amb psicosi i els subjectes control (Binder, et al., 1998; Holthausen et al., 2002; Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000; Rubin et al., 1995; Townsend et al., 2001).

5. *Velocitat psicomotora o visomotora*

Les mesures emprades pels diferents autors per valorar aquest domini han aportat dades consistents. En els 12 estudis analitzats on s'estudia aquest domini, els pacients amb un primer episodi psicòtic realitzava les proves significativament pitjor que el grup control o les dades normatives. En aquest

sentit, es va observar que el rendiment dels subjectes amb psicosi estava per sota dels límits de la normalitat, fet que suggereix que aquest és un domini clarament afectat en la malaltia psicòtica (Addington et al., 2003; Albus, et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Bilder et al., 1992; Binder et al., 1998; Friis et al., 2002; González-Blanch et al., 2007; Holthausen et al., 2002; Mohamed et al., 1999; Riley et al., 2000; Saykin et al., 1994; Townsend et al., 2001).

6. *Fluència verbal*

Del total d'estudis analitzats, en 8 es té en compte el rendiment en la fluència verbal. D'aquests, set descriuen una pitjor execució entre els pacients psicòtics en comparació amb els grups control (Addington et al., 2003; Ayres et al., 2007; Binder et al., 1998; Friis et al., 2002; Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000; Rubin et al., 1995). L'estudi restant, observa una execució similar entre els subjectes amb psicosi i els subjectes sans (Bilder et al., 2000).

7. *Atenció/Processament de la informació*

Dels 12 estudis que s'han tingut en compte en relació amb l'atenció i el processament de la informació, 11 fan servir el *Continuous Performance Test* (Conners, 2002) com a mesura principal (Addington et al., 2003; Albus et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Bilder et al., 1993; Binder et al., 1998; Friis et al., 2002; González-Blanch et al., 2007; Holthausen et al., 2002; Mohamed et al., 1999; Riley et al., 2000; Saykin et al., 1994; Townsend et al., 2001). En tots els casos, excepte en un estudi, es van observar dèficits tant en l'atenció com en el processament de la informació en els pacients amb un primer episodi psicòtic.

Només un estudi va observar una execució equivalent entre els subjectes amb psicosis i subjectes control (Riley et al., 2000).

8. *Organització espacial/Habilitats visoespacionals*

Dels 8 estudis analitzats que descriuen la organització espacial o les habilitats visoespacionals, sis mostren puntuacions significativament inferiors dels subjectes amb psicosis en comparació amb els grups control (Albus et al., 1996a; Albus et al., 1996b; Bilder et al., 1992; Binder et al., 1998; Moritz et al., 2002; Rubin et al., 1995). Només dos estudis van trobar una execució similar entre els pacients i els grups control (Riley et al., 2000; Saykin et al., 1994). També en aquest cas les mesures emprades per aquests estudis van ser relativament consistents, ja que la majoria feia servir les *figures incompletes* o el *disseny de blocs* del WAIS-R (Wechsler, 1981).

Perfil cognitiu dels pacients amb un primer episodi psicòtic quan es compara amb un grup de pacients crònics:

1. *Quocient Intel·lectual (Q.I.)*

Els tres estudis analitzats on es compara el Q.I. de pacients amb un primer episodi psicòtic amb pacients amb una llarga evolució de la malaltia, observen millors puntuacions en els pacients amb un primer episodi (Albus et al., 1996a; Bilder et al., 1992; Saykin et al., 1994). Cal indicar que només un d'aquests estudis va fer servir una bateria completa per valorar la intel·ligència (Bilder et al., 1992).

2. Funcions executives

Dels tres estudis que s'han tingut en compte on es compara el rendiment en les funcions executives entre subjectes amb un primer episodi i subjectes crònics, dos observen un millor rendiment dels subjectes amb un primer episodi en el WCST (Addington i Addington, 2002; Saykin et al., 1994). El tercer estudi descriu puntuacions equivalents entre els grups en base a un índex de funcions executives calculat amb diferents proves (entre elles el WCST) (Rubin et al., 1995).

3. Aprenentatge i memòria verbal

Els diversos estudis que s'han analitzat on es compara la capacitat d'aprenentatge i de memòria verbal entre subjectes que es trobaven en una fase inicial de la malaltia i subjectes crònics, han aportat resultats heterogenis. Dels quatre estudis revisats, dos van observar un rendiment equivalent entre els grups d'estudi (Addington i Addington, 2002; Moritz et al., 2002), mentre que l'altra meitat van descriure millors puntuacions entre els pacients amb un primer episodi psicòtic (Albus et al., 1996a; Saykin, 1994).

4. Memòria visual o espacial

Existeix un elevat grau d'acord entre els estudis analitzats en relació als resultats que fan referència a aquesta dimensió. Així, dels tres estudis que comparen la memòria visual o espacial entre subjectes amb un primer episodi i subjectes crònics, tots han observat una millor execució entre els subjectes que es troben en les fases inicials de la malaltia (Addington i Addington, 2002; Albus et al., 1996a; Saykin, et al., 1994).

5. Velocitat psicomotora o visomotora

Els dos estudis analitzats on s'ha examinat la velocitat psicomotora o visomotora han observat una millor execució per part dels subjectes que pateixen un primer episodi psicòtic en comparació amb subjectes amb una llarga història de la malaltia (Albus et al., 1996a; Saykin, et al., 1994).

6. Fluència verbal

Cap dels estudis analitzats on s'ha centrat l'interès en comparar el rendiment neuropsicològic de subjectes amb un primer episodi psicòtic i subjectes psicòtics crònics ha examinat aquesta dimensió cognitiva.

7. Atenció/Processament de la informació

Dels tres estudis que s'han tingut en compte perquè comparen l'atenció i la capacitat de processament de la informació entre subjectes que es troben en les fases inicials de la malaltia i subjectes crònics, dos han observat millors puntuacions en el test CPT en els subjectes amb un primer episodi psicòtic (Albus et al., 1996a; Saykin, et al., 1994). L'estudi restant, va observar un rendiment similar en el test CPT entre ambdós grups d'estudi (Addington i Addington, 2002).

8. Organització espacial/Habilitats visoespacial

Tres dels estudis analitzats, han comparat aquesta dimensió neuropsicològica entre pacients en l'inici de la malaltia i pacients crònics. D'aquests, dos han observat un millor rendiment per part dels subjectes amb un primer episodi psicòtic (Albus et

al., 1996a; Saykin, et al., 1994), mentre que el tercer va observar un rendiment similar entre els dos grups (Moritz et al., 2002).

Evolució en el temps del perfil cognitiu dels pacients amb un primer episodi psicòtic

1. Quocient Intel·lectual (Q.I.)

En relació amb el Q.I. que presenten els pacients amb un primer episodi psicòtic, diferents estudis analitzats han constatat una millora d'aquest al llarg del temps. En aquest sentit, dos estudis van observar una significativa millora dels pacients durant el primer any d'evolució de la malaltia (Scottish Schizophrenia Research Group, 1988; Townsend, Norman, Malla, Rychlo i Ahmed, 2002) i un tercer estudi va observar una millora en el Q.I. total però no en el Q.I. verbal del WAIS-III (Wechsler, 1997) després de 5 anys de seguiment (Gold, Arndt, Nopoulos, O'Leary i Andreasen, 1999).

2. Funcions executives

Respecte a aquesta dimensió, quatre dels estudis analitzats van observar una millora significativa en l'execució del WCST, tal i com es reflecteix en el nombre de categories completades o el nombre d'errors perseveratius (Addington, Saeedi i Addington, 2005; Gold et al., 1999; Sweeney, Hass, Keilp i Long, 1991; Townsend et al., 2002).

3. Memòria verbal

Del total d'estudis analitzats, 8 van fer un seguiment de l'evolució de la memòria verbal en pacients amb un primer episodi psicòtic (Addington et al., 2005; Censits, Ragland, Gur i Gur, 1997; Gold et al., 1999; Hoff, Riordan, O'Donell, Morris i DeLisi, 1992; Nopoulos, Flashman, Flaum, Arndt i Andreasen, 1994; Schuepbach, Keshavan, Kmiec i Sweeney, 2002; Sweeney et al., 1991; Townsend et al., 2002). D'aquests, dos (Addington et al., 2005; Sweeney et al., 1991) va observar una evidència de millora durant el temps de seguiment, tot i que únicament en la capacitat de reconeixement i no en les mesures de record, i dos estudis més van observar un canvi en el temps però en sentit invers, ja que Schuepbach i col·laboradors (2002) van observar una disminució en les puntuacions de memòria verbal després de 5 setmanes des de la primera avaluació i Hoff i col·laboradors (1992) després d'un seguiment de tres anys i mig. La resta no va observar un canvi en el temps d'aquest domini cognitiu.

4. Memòria visual o espacial

Els mateixos 8 estudis que van estudiar el rendiment en memòria verbal també van estudiar la memòria visual o espacial. D'aquests, només un va trobar evidències de millora (Townsend et al., 2002). La resta no va observar un canvi significatiu.

5. Velocitat psicomotora o visomotora

Diversos estudis analitzats, no han observat cap canvi en el temps en el rendiment en la velocitat psicomotora o visomotora (Censits et al., 1997; Gold et al., 1999; Hoff et al., 1992; Nopoulos et al., 1994; Schuepbach et al., 2002). Les escasses evidències de canvi observades es limitaven a un millora aïllada en el Trail Making

Test (Reitan i Wolfson, 1993) en la seva versió A (Sweeney et al., 1991; Townsend et al., 2002) o, en el cas de Addington i col·laboradors (2005), en la versió B (Reitan i Wolfson, 1993) i en el Pegboard Test (Tiffin i Asher, 1948).

6. Fluència verbal

Cap dels estudis analitzats que centren la seva atenció en la fluència verbal, ha observat canvis significatius al llarg del temps en aquesta variable cognitiva (Gold et al., 1999; Hoff et al., 1992; Schuepbach et al., 2002; Sweeney et al., 1991; Townsend et al., 2002).

7. Atenció/Processament de la informació

En relació a l'atenció sostinguda o vigilància, tres dels estudis no van observar cap canvi en el temps (Addington et al., 2005; Censits et al., 1997; Townsend et al., 2002), mentre que un quart va observar una millora (Nopoulos et al., 1994).

8. Organització espacial/Habilitats visoespacial

Només dos estudis han analitzat l'evolució de l'organització espacial o les habilitats visoespacial. D'aquests, un no va observar evidències de millora (Censits, 1997) i l'altre va obtenir resultats contradictoris entre les proves emprades (Sweeney, 1991).

En conclusió podem dir que, en general, els subjectes control obtenen millors puntuacions en diferents dominis cognitius en comparació amb els pacients amb un primer episodi psicòtic. Tot i així, amb freqüència els pacients amb psicosi presenten

puntuacions dintre dels límits de la normalitat, segons les puntuacions normatives dels tests. En relació al funcionament cognitiu comparant pacients que es troben a les primeres fases de la malaltia amb pacients crònics, observem que en general, els primers obtenen millors puntuacions. Finalment, a l'hora d'analitzar l'evolució de les funcions cognitives en el temps, els resultats solen ser força heterogenis.

La falta d'homogeneïtat dels resultats entre els diferents estudis pot estar relacionada amb la diferent metodologia emprada o les limitacions metodològiques de cada estudi. Així, les variacions en els tests neuropsicològics emprats, la falta de control del consum de substàncies o les diferències en la medicació consumida pels pacients (o la seva falta de control), han pogut introduir una gran variabilitat entre els resultats.

Efectes neuropsicològics del consum de cannabis en subjectes amb psicosi

Com hem pogut veure, la relació entre el consum de cannabis i les alteracions neuropsicològiques, així com el rendiment cognitiu en pacients amb un primer episodi psicòtic, ha generat un gran volum d'investigació. En canvi, fins fa relativament poc temps, es coneixia poc sobre el rendiment neuropsicològic en pacients amb psicosi i consum comòrbid de cannabis. Aquest fet va ser identificat ja fa quinze anys (Tracy, Josiassen i Bellack, 1995) i, des de llavors, la investigació sobre aquest tema ha anat augmentant de manera lenta però constant.

A continuació es farà un resum d'alguns dels estudis que han centrat la seva atenció en la relació entre el consum de cannabis i el rendiment neuropsicològic en pacients amb psicosi. Existeixen d'altres estudis on també s'estudia aquesta relació però juntament

amb d'altres substàncies (Liraud i Verdoux, 2002; Pencer i Addington, 2003) motiu pel qual, no es tindran en compte en el present treball.

- Tal i com ja hem descrit amb més detall a l'apartat 2.2.2. *El cannabis com a factor de risc per a la psicosi*, D'Souza i col·laboradors (2005) van realitzar un estudi on analitzaven la relació entre el consum de cannabis i diferents variables cognitives, comparant el rendiment de 13 subjectes amb esquizofrènia i 22 subjectes sans. Es tractava d'un estudi aleatoritzat amb doble cec on els subjectes es dividien entre aquells que rebien un placebo i aquells que rebien una dosi controlada de THC. Els resultats van mostrar que comparant l'execució de les diferents proves, el grup de pacients amb esquizofrènia i el grup de subjectes sans, que havien rebut la dosi de THC, van mostrar més alteracions en funcions cognitives com la memòria i l'atenció que els del grup placebo. A més, els subjectes esquizofrènics van obtenir pitjors resultats que el grup de subjectes sans. Els autors van concloure que el THC s'associa a una exacerbació transitòria dels dèficits cognitius ja presents en l'esquizofrènia.
- En un estudi retrospectiu, Kumra, Thaden, DeTomas i Kranzler (2005) van examinar el rendiment intel·lectual de 28 pacients adolescents amb esquizofrènia refractària. Els seus resultats van mostrar que la història d'abús o dependència del cannabis, s'associava amb una millor puntuació global del Q.I. i més especialment, amb una millor puntuació del Q.I. verbal.

- Stirling i col·laboradors (2003) van iniciar el reclutament al 1987 de 112 subjectes que havien patit el seu primer episodi psicòtic durant els dos anys previs a l'avaluació. 10-12 anys més tard, es va administrar una bateria de proves neuropsicològiques a 69 d'aquests pacients i es va tenir en compte quins d'aquells subjectes tenien una història de consum de cannabis en el moment d'inici de la malaltia. Els resultats van mostrar que després de controlar l'edat que tenien els subjectes a l'inici de la malaltia, aquells amb una història de consum de cannabis van realitzar les proves de memòria, fluència verbal, visoconstrucció i seqüenciació significativament millor que els subjectes sense història de consum. A més, els subjectes que van informar d'haver continuar consumint durant el període de seguiment, van obtenir millors puntuacions en varies d'aquestes mesures en comparació amb aquells que no havien consumit durant el període de seguiment.
- Jockers-Scherübl i col·laboradors (2007), van reclutar un total de 78 subjectes. D'aquests, 19 eren subjectes amb esquizofrènia i 18 eren subjectes control sans que havien consumit un promig d'almenys 0.5 gr. de cannabis al dia durant un mínim de dos anys (per als subjectes amb esquizofrènia, aquest nivell de consum de cannabis havia d'estar present abans de l'inici de la malaltia). Un tercer grup va estar format per 21 subjectes control sans sense història de consum de cannabis i un quart grup va estar format per 20 subjectes amb esquizofrènia sense història de consum. L'objectiu d'aquest estudi era examinar els efectes residuals del consum de cannabis a llarg termini sobre el rendiment cognitiu, després de 28 dies d'abstinència. Les mesures cognitives

van incloure memòria, funcions executives, atenció, velocitat de processament, velocitat psicomotora, habilitats visoconstructives i comprensió verbal. Després de controlar distintes variables com l'edat, el sexe, el consum de nicotina i el Q.I. premòrbid, els subjectes controls van realitzar millor totes les proves en comparació amb el grup de subjectes amb esquizofrènia. D'altra banda, els subjectes amb esquizofrènia i consum comòrbid de cannabis van realitzar la prova de velocitat psicomotora significativament millor que els subjectes amb esquizofrènia però sense consum comòrbid de cannabis. Finalment, quan es va tenir en compte l'edat d'inici del consum regular de cannabis es va observar que els subjectes amb esquizofrènia que van iniciar el seu consum de cannabis als 16 anys o abans puntuaven millor en la prova de velocitat motora i de flexibilitat cognitiva que els subjectes que havien iniciat el seu consum amb 17 anys o més. És per aquest motiu que els autors suggereixen que el cannabis quan és consumit abans dels 17 anys i abans de l'inici de la malaltia psicòtica pot tenir un cert impacte positiu sobre el rendiment neuropsicològic.

- Sevy i col·laboradors (2007) van administrar una bateria de proves neuropsicològiques a 14 subjectes amb esquizofrènia i diagnòstic d'abús o dependència de cannabis present en el moment de l'avaluació, 13 subjectes amb esquizofrènia sense diagnòstic ni present ni passat d'un trastorn per consum de substàncies o alcohol i 20 subjectes sans. La bateria neuropsicològica contenia mesures del Q.I. premòrbid, atenció, memòria de treball, velocitat de processament, aprenentatge i memòria verbal i funcions executives. Després de controlar els anys d'educació i el Q.I. premòrbid, els dos

grups formats per pacients amb esquizofrènia van mostrar més alteracions en tots els dominis cognitius en comparació amb els subjectes control sans. Tot i amb això, els pacients amb esquizofrènia i amb diagnòstic present d'abús o dependència al cannabis van obtenir millors puntuacions en la prova d'atenció immediata en comparació amb els no consumidors de cannabis.

- Coulston, Perdices i Tennant (2007), van realitzar un estudi amb un grup de 60 homes amb esquizofrènia i un grup control amb 17 homes sans associats per edat, anys d'educació i I.Q. premòrbid. En el grup de subjectes sans, cap individu complia criteris d'abús o dependència al cannabis ni cap altra substància. En el grup de subjectes amb esquizofrènia, 44 individus complien criteris d'abús o dependència al cannabis en algun moment de la seva vida. La freqüència del consum de cannabis en el grup de subjectes amb esquizofrènia es va codificar en funció de tres patrons de consum diferents durant l'any previ a l'avaluació (alta freqüència, n=11; freqüència mitjana, n=7 i; baixa freqüència, n=34). Els consumidors intermitents de cannabis durant aquest any es van excloure de les anàlisis. Els resultats van mostrar que el grup control puntuava millor en tots els dominis neuropsicològics que el grup de subjectes amb esquizofrènia. D'altra banda, dins del grup de subjectes amb esquizofrènia, els subjectes amb història d'abús o dependència al cannabis va obtenir millors puntuacions que els subjectes sense història de consum en la dimensió de *velocitat psicomotora*. A més, els subjectes amb una alta freqüència de consum de cannabis va obtenir millors puntuacions en diferents components

pertanyents a les dimensions velocitat de processament de la informació, atenció i funcions executives.

- Scholes i Martin-Iverson (2009) van comparar el rendiment neuropsicològic de 35 subjectes sans no consumidors de cannabis, 36 subjectes sans consumidors de cannabis, 22 subjectes amb esquizofrènia i consum de cannabis i 49 subjectes amb esquizofrènia però sense consum de cannabis. Els resultats van mostrar que els subjectes amb esquizofrènia, tant els consumidors com els no consumidors, puntuaven significativament pitjor en els tests neuropsicològics que els subjectes sense esquizofrènia. En canvi, en general no es van evidenciar diferències en el rendiment neuropsicològic entre els subjectes amb esquizofrènia consumidors i els subjectes amb esquizofrènia no consumidors de cannabis, a excepció d'un increment en el percentatge d'errors no perseveratius en el WCST per part dels pacients consumidors de cannabis. De manera similar, en general, els subjectes sans consumidors de cannabis tampoc es van diferenciar dels no consumidors en el seu rendiment neuropsicològic, a excepció d'un increment en el percentatge d'errors perseveratius per part dels primers.
- Aquest mateix any, De la Serna i col·laboradors han realitzat un estudi on comparaven el rendiment neuropsicològic de 107 pacients adolescents amb un primer episodi psicòtic amb 96 subjectes adolescents control sans. Els subjectes amb un primer episodi psicòtic es van dividir en dos grups: un on s'inclouien els pacients amb història de consum i un altre on s'inclouien els

pacients sense consum. Tots els subjectes controls sans eren no consumidors de cannabis. Els resultats van mostrar diferències estadísticament significatives en totes les dimensions cognitives avaluades entre els tres grups. Els subjectes amb psicosi (tant consumidors com no consumidors) van obtenir puntuacions inferiors en els tests d'aprenentatge/memòria verbal i en els tests de memòria de treball en comparació amb els subjectes control, i els pacients consumidors de cannabis van puntuar millor en alguns tests d'atenció i de funcions executives en comparació amb els pacients no consumidors.

Si bé és cert que els resultats d'aquests estudis reflecteixen algunes inconsistències, novament atribuïbles a diferències i limitacions metodològiques, també és cert que sembla existir un patró que es va repetint en els diferents estudis. D'aquesta manera, en general, els subjectes amb esquizofrènia semblen tenir més dificultats amb els tests neuropsicològics que els subjectes control sense esquizofrènia, mentre que els subjectes psicòtics consumidors de cannabis, solen puntuar millor en diferents tests en comparació amb els subjectes psicòtics que no consumeixen cannabis. Hi ha diverses teories que podrien explicar aquests resultats: alguns investigadors justifiquen aquestes diferències entre subjectes psicòtics en base a un millor ajustament premòrbid dels individus consumidors (Baeza et al., 2009; Talamo et al., 2006) que els permetria, no només aconseguir la substància, sinó també mantenir-se més preservats cognitivament durant la malaltia. D'altres investigadors associen el millor rendiment cognitiu que presenten els subjectes psicòtics consumidors de cannabis amb el model de vulnerabilitat per a l'esquizofrènia (Mathers i Ghodse, 1992). En aquest sentit, el

consum de cannabis incrementaria el risc per a la psicosi en un grup poblacional que, per naturalesa, tindria menys risc per a la malaltia.

3. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Quan parlem d'un *Primer Episodi Psicòtic* (PEP) fem referència a l'aparició per primera vegada en la història vital d'un individu de qualsevol síndrome caracteritzada principalment, per la presència d'al·lucinacions i deliris.

Qualsevol de les síndromes psicòtiques definides per l'American Psychiatric Association (APA, 2000) encaixaria amb aquesta descripció, i és l'èmfasi posat en la necessitat que l'individu mai hagi manifestat anteriorment símptomes psicòtics el que marca la diferència.

Quan es parla d'un PEP es pot estar fent referència a un trastorn esquizofrènic, a un trastorn esquizofreniforme, a un trastorn esquizoafectiu, a un episodi psicòtic breu, a un trastorn psicòtic induït per substàncies, a un trastorn delirant i a un trastorn psicòtic no especificat, però també pot fer referència a qualsevol trastorn de l'esfera afectiva que, per primera vegada, cursi amb símptomes psicòtics.

Per tant, el PEP no és una entitat nosològica en sí mateixa sinó, més aviat, un convencionalisme sorgit i afermat durant els últims anys en l'àmbit de la recerca, per ajudar als clínics a marcar la diferència entre els pacients psicòtics crònics que han patit més d'una recaiguda i que, en la majoria dels casos, han estat sotmesos a un tractament farmacològic durant molts anys, d'aquells pacients amb una evolució i una intervenció clínica relativament curta. Per tant, l'estudi d'aquest tipus de població té

l'avantatge que permet controlar variables que poden condicionar els resultats, com pot ser el temps d'evolució de la malaltia o l'ús continuat d'antipsicòtics.

Dins del marc conceptual dels PEPs, un ampli cos de literatura científica ha constatat que el consum de substàncies és una pràctica molt estesa entre aquesta població. Hi ha articles que xifren la prevalença de consum com a 4.6 vegades superior a l'observada en la població general (Regier et al., 1990).

Són nombroses les investigacions que sostenen que entre totes les substàncies consumides per pacients amb PEP, el cannabis és la droga d'abús més freqüent, almenys a Europa (Lindszen et al., 1994). La seva prevalença de consum se situa entre un 13% i un 64% (Compton, Whicker y Hochman, 2007). L'àmplia variació de les estimacions entre estudis, és probablement la conseqüència de divergències metodològiques, com ara les mesures emprades en la valoració d'ambdós trastorns, la procedència de la població d'estudi, etc. (Gregg, Barrowclough y Haddock, 2007).

D'altra banda, les dades de què disposem actualment recolzen la hipòtesi que el cannabis pot jugar un paper important en el desenvolupament de l'esquizofrènia, almenys en subjectes vulnerables.

En canvi, la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i la simptomatologia positiva i negativa, així com amb el rendiment neurocognitiu d'aquests pacients, tot i haver generat molts estudis, encara avui continua sent objecte de debat; pel que fa a l'estudi de la relació entre el consum de cannabis i una variable tan important per les

seves implicacions clíniques com és el nivell d'*insight*, el cos de coneixement científic és mínim. En aquest sentit, només una investigació ha tractat el tema, i no com a objecte principal d'interés.

Aquesta la falta de consens entre les diferents investigacions, d'una banda i, la manca de bibliografia sobre un tema de rellevància clínica, de l'altra, són les raons que ens han portat a la realització d'un estudi on s'analitzés la relació entre el consum de cannabis i la simptomatologia psicòtica, el nivell d'*insight* i el rendiment cognitiu.

4. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

4.1. OBJECTIUS

Els objectius d'aquest estudi són sis:

1. Analitzar la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i la psicopatologia en el moment de màxima gravetat dels símptomes.
2. Analitzar la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i el nivell d'*insight* en el moment de màxima gravetat dels símptomes.
3. Analitzar la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i el rendiment cognitiu.
4. Analitzar com influeix l'edat d'inici del consum de cannabis sobre el rendiment cognitiu.
5. Analitzar quina és l'evolució en el temps de la gravetat simptomatològica en funció de si existeix o no consum de cannabis.
6. Analitzar quina és l'evolució en el temps del nivell d'*insight* en funció de si existeix o no consum de cannabis.

4.2. HIPÒTESIS DE TREBALL

HIPÒTESI 1: En el moment de major gravetat dels símptomes, els subjectes consumidors de cannabis presentaran una simptomatologia psicòtica positiva més greu i una simptomatologia psicòtica negativa i general menys greu que els no consumidors.

HIPÒTESI 2: En el moment de major gravetat dels símptomes, els subjectes consumidors de cannabis presentaran un pitjor nivell d'*insight* que els no consumidors.

HIPÒTESI 3: Els pacients consumidors de cannabis presentaran un millor rendiment cognitiu que els no consumidors.

HIPÒTESI 4: Els pacients que iniciïn abans el seu consum de cannabis presentaran un millor rendiment cognitiu que els subjectes que comencin el consum de forma més tardana.

HIPÒTESI 5: Els pacients consumidors de cannabis presentaran, en comparació amb els no consumidors, una millor evolució de la simptomatologia psicòtica.

HIPÒTESI 6: Els pacients consumidors de cannabis presentaran, en comparació amb els no consumidors, una millor evolució del nivell d'*insight*.

5. MÈTODE

5.1. TIPUS D'ESTUDI

Estudi descriptiu transversal. Estudi longitudinal per a una submostra que fa una segona avaluació a les 6-8 setmanes.

5.2. PARTICIPANTS

La mostra d'aquest estudi està formada per 82 pacients amb diagnòstic d'un primer episodi psicòtic que acudeixen de manera consecutiva a qualsevol dels serveis assistencials d'adults i infanto-juvenil del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, tant en atenció hospitalària com ambulatoria.

La xarxa sanitària del Parc Sanitari Sant Joan de Déu comprèn les poblacions de Cerdanyola del Vallès, Ciutat Vella (Barcelona), Cornellà, Esplugues de Llobregat, Gavà, Granollers, el Prat, Vilanova i la Geltrú i Vilafranca del Penedès.

Els criteris d'inclusió i exclusió han estat els següents:

Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió
<ul style="list-style-type: none"> • Presència de dos o més símptomes psicòtics. • Edat compresa entre els 7 i els 65 anys. • Primera consulta als centres participants en l'estudi. • Temps inferior a 6 mesos desde el primer contacte amb qualsevol dels centres participants en l'estudi. • Menys d'un any d'evolució dels símptomes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presència de retard mental. • Història de traumatisme cranioencefàlic. • Presència de demència. • Presència o història de tumor cerebral.

5.3. INSTRUMENTS

Per a l'avaluació de la mostra es van fer servir els següents qüestionaris, escales i proves neuropsicològiques:

1. DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques

La informació sobre les dades sociodemogràfiques i clíniques es va recollir mitjançant un qüestionari creat per l'equip investigador, que recull informació sobre la data de naixement, el gènere, l'edat d'inici del trastorn, el centre des del qual el pacient és inclòs en l'estudi, estudis realitzats, situació laboral en el moment de l'entrevista, antecedents familiars psiquiàtrics de primer grau, diagnòstic clínic segons criteris DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) i medicació que tenia pautaada en el moment de l'entrevista.

2. DADES DE CONSUM DE CANNABIS

Es va generar un qüestionari *ad-hoc* que recollís els aspectes que eren rellevants per al nostre estudi en relació al consum de cannabis que realitzaven els subjectes.

Amb aquesta finalitat es van recollir les dades que feien referència a:

a) temps de consum; b) quantitat de droga consumida de manera regular; c) freqüència del consum; d) patró de consum i e) estat actual del consum en el moment de l'entrevista.

Especificacions:

1. Basant-nos en la metodologia emprada per Veen i col·laboradors (2004), es va considerar que existia història de consum quan aquest s'havia donat almenys quatre vegades en la vida de l'individu.
2. Pel que fa al temps de consum, es va recollir la data d'inici i de finalització de consum (en el cas que aquest s'hagués donat).
3. Pel que fa a la quantitat de droga consumida, la seva codificació es va realitzar de manera aproximada, donat l'alt nivell de dificultat que comporta el procés. Tot i que és possible conèixer l'equació de cost i dosi del mercat per a cada moment, no és possible conèixer la puresa de la droga, per la qual cosa és difícil estimar amb certesa la quantitat de droga consumida. Per tot això i donat que és habitual fer servir el nombre de cigarrets amb THC per dia (Ariño-Viar, Ballesteros-Rodríguez, Gutierrez-Fraile, 2003), s'ha emprat aquesta metodologia per quantificar el consum de cannabis de cada individu.

4. Per codificar la freqüència del consum es va fer servir una escala que puntuava entre 1 i 8 (1= no consum; 2= consum ocasional; 3= un consum mensual; 4= més d'un consum mensual; 5= un consum setmanal ; 6= més d'un consum setmanal; 7= un consum diari i 8= més d'un consum diari).
5. Donat que existeix una gran variabilitat en els estils de consum al llarg de la vida de les persones (Ariño Viar et al., 2003) a l'hora de codificar la quantitat i la freqüència de consum es va tenir en compte l'estil de consum habitual.
6. El patró de consum, es va codificar segons els criteris del DSM_IV_TR (ús, abús o dependència) (American Psychiatric Association, 2000).
7. En relació a l'estat actual del consum, es tenia en compte si aquest estava present al moment de l'entrevista, si feia entre 1 i 6 mesos que no hi havia consum o si aquest es remuntava almenys als 6 mesos previs a l'entrevista.
8. L'avaluació del consum de cannabis es va fer mitjançant entrevistes directes amb els i les pacients i posteriorment, es van confirmar les dades recollides amb un segon informant (un familiar directe).
9. Per tal d'augmentar la fiabilitat en l'estimació del consum durant l'entrevista es va posar molt d'èmfasi en assegurar la confidencialitat de la informació, assegurar que aquesta informació no tindria efectes negatius en el seu tractament i planificació de

l'alta hospitalària, i insistir en la necessitat de sinceritat per poder dissenyar un pla d'intervenció òptim per la seva malaltia.

10. Es va realitzar una analítica d'orina (enzimoinmunoanàlisi) com a mesura biològica complementària.

3. DADES DE CONSUM D'ALTRES SUBSTÀNCIES

Donada l'elevada comorbiditat que existeix entre el consum de cannabis i el consum d'altres substàncies, es va codificar també la presència de consum de tabac, alcohol, opiacis, cocaïna, èxtasi i amfetamines, al·lucinògens i hipnosedants, ja que l'Observatori Espanyol Sobre Drogues (Ruíz, Barrio i Mata, 2004) indica que aquestes són les substàncies de major prevalença en població espanyola. A aquestes substàncies s'hi va afegir la cafeïna, no inclosa com a droga d'abús per aquesta entitat, però sí molt consumida pels subjectes amb malalties psicòtiques.

Es van recollir les mateixes dades que les codificades per al consum de cannabis, amb només una matisació: per mesurar la freqüència del consum, aquestes substàncies es van agrupar en funció de les diferències en la seva naturalesa i d'estil de consum. Al primer grup es van incloure el consum de tabac i de cafeïna i es va fer servir una escala que puntuava entre 1 i 5 (1= no consum; 2= consum ocasional; 3= baix consum (1 paquet a la setmana / menys d'un cafè, cola o té diari); 4= consum mig (1 paquet cada dos dies / 1 cafè, cola o té diari) i 5= alt consum (1 paquet diari o més / més d'un cafè, cola o té diari).

Al segon grup es van incloure l'alcohol, els opiacis, la cocaïna, l'èxtasi i les amfetamines, els al·lucinògens i els hipnosedants i la seva codificació va ser la mateixa que l'emprada per recollir la freqüència del consum de cannabis.

4. ESCALES CLÍNIQUES

PANSS

Els símptomes psicòtics es van valorar mitjançant l'Escala de los Síndromes Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) dissenyada per Kay i col·laboradors (1987) i traduïda i validada al castellà per Peralta i Cuesta (1994). Aquesta escala valora 30 símptomes amb un rang que varia entre 1 i 7; a més psicopatologia la puntuació és més alta. L'escala pot ser interpretada atenent a cada ítem individualment, però també pot aportar informació en funció de les tres dimensions que la configuren. Així, els ítems de l'escala PANSS es poden agrupar en tres dimensions: la de símptomes positius (PANSS_P), que inclou 7 ítems i amb una puntuació que varia entre 7 i 49; la de símptomes negatius (PANSS_N), que inclou igualment 7 ítems i amb el mateix rang de puntuació total possible i la de psicopatologia general (PANSS_PG), que inclou 16 ítems i amb un rang de puntuació total que varia entre 7 i 112. L'escala també contempla la possibilitat que algun ítem no pugui ser valorat, amb la qual cosa es puntuaria amb un 9.

SUMD

El nivell d'*insight* es va valorar amb l'Escala para la valoración de la no consciencia de Trastorno Mental (SUMD) (Amador et al., 1993) traduïda i validada al castellà (Ruíz et al., 2007). Es tracta d'una entrevista semi-estructurada, aplicable tant per a la valoració de la simptomatologia present com passada. Es compon, d'una banda, per 3 ítems generals que avaluen la consciència de patir un trastorn mental (SUMD1), la consciència dels efectes de la medicació (SUMD2) i la consciència de les conseqüències socials de la malaltia mental (SUMD3), i d'altra banda, de 17 ítems que valoren símptomes específics. De cada un d'aquests símptomes, es valora la consciència (SUMD4) i l'atribució que en fa el o la pacient (SUMD5). L'escala aporta 5 dimensions formades pels tres primers ítems i per la suma dels ítems que fan referència a la consciència de símptomes d'una banda i a l'atribució de l'altre. La puntuació de cada un dels ítems es realitza mitjançant una escala tipus *likert* que puntua entre 1 i 5. Una puntuació de 1 indicaria consciència total del símptoma i una puntuació de 5 falta total de consciència del símptoma, per tant, la interpretació de les puntuacions d'aquesta escala són inverses (a major puntuació, pitjor nivell d'*insight*). Els símptomes que no estan presents es codifiquen amb un 0 i s'interpreten com a ítems no rellevants i no computables per a la suma total de la dimensió. Cal tenir present que els tres primers ítems han de puntuar sempre, és a dir, han de tenir una puntuació diferent de 0. L'atribució només es puntua quan la consciència del símptoma hagi obtingut una puntuació entre 1 i 3.

5. ESCALES NEUROPSICOLÒGIQUES

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) o Test de Aprendizaje

Verbal España-Complutense Infantil (TAVECI)

El TAVEC o TAVECI (Benedet i Alexandre, 1998; 2001) mesura l'"span" de memòria immediata, facilita una corba d'aprenentatge, revela estratègies d'aprenentatge (serials o semàntiques) i tendències a la interferència retroactiva o proactiva (incloent una llista d'interferència), tendències a la confabulació o confusió, mesura la memòria a curt i llarg termini i permet valorar la recuperació d'informació apresada. Consta de tres llistes de paraules que es presenten com una llista de la compra: una llista d'aprenentatge (A), una llista d'interferència (B) i una llista de reconeixement. L'estructura de les llistes A i B és idèntica; ambdues contenen setze paraules que pertanyen a quatre categories semàntiques. Dos d'aquestes categories són compartides per ambdues llistes mentre que les altres dos són exclusives de cada llista, així la llista A conté les categories d'espècies, fruites, eines i roba; la llista B conté les categories d'espècies, fruita, peix i eines de cuina. La llista de reconeixement consta de quaranta quatre paraules que provenen de: totes les paraules de la llista A, algunes paraules de la llista B i altres paraules.

Continuous Performance Test (CPT)

El CPT (Conners, 2002) és un test de vigilància que presenta estímuls (lletres) seqüencials (amb variació de ritme) durant catorze minuts. S'indica al subjecte que ha de polsar la tecla d'espai cada vegada que aparegui una lletra i que ho

ha de fer el més ràpidament possible, sempre i quan, aquesta lletra no sigui una "x" (estímul diana). En el cas que la lletra que aparegui sigui una "x", el subjecte ha d'inhibir la resposta de pulsar la tecla. El CPT dóna 8 puntuacions: omissions, comissions, temps de reacció, Error Estàndard del temps de reacció, variabilitat, detectabilitat, perseveracions, temps de reacció per blocs, Error Estàndard del temps de reacció per blocs, temps de reacció en els diferents intervals de presentació d'estímuls i Error Estàndard del temps de reacció en els diferents intervals de presentació d'estímuls. Aquestes 8 puntuacions es resumeixen en tres variables: Inatenció (omissions, comissions, temps de reacció, Error Estàndard del temps de reacció, variabilitat, detectabilitat, temps de reacció en els diferents intervals de presentació d'estímuls i Error Estàndard d'aquest temps de reacció), Impulsivitat (comissions, temps de reacció i perseveracions) i Vigilància (temps de reacció per blocs i Error Estàndard del mateix).

Test d'Stroop de colors i paraules

El test d'Stroop (Golden, 1994) es basa en la premissa que es tarda més en anomenar els colors de taques de color que en llegir el nom del color i encara es tarda més en anomenar els colors amb els que s'ha imprès un nom de color diferent al color de la tinta. Aquest alentiment s'ha atribuït a una manca d'inhibició de resposta automàtica i a una disfunció de l'atenció selectiva. La prova es basa en processar de manera selectiva un estímul concret (l'anomenament del color de la tinta) mentre que es bloqueja el processament d'estímuls constants (la lectura del color). El nombre de proves incloses en el

test són tres: la lectura de les paraules, l'anomenament de les taques de color i l'anomenament del color amb el que s'han imprès noms de colors. El subjecte disposa de 45 segons per a anomenar el màxim de paraules que pugui en cada prova.

Trail Making Test, formes A i B (TMT-A, TMT-B)

El TMT (Reitan i Wolfson, 1993) és un test que consta de dues proves: el TMT-A i el TMT-B. En el TMT-A el subjecte ha de dibuixar línies que uneixin de manera consecutiva uns cercles numerats. En el TMT-B se li demana que alterni de manera consecutiva cercles amb números i cercles amb lletres. Se li dóna la consigna al subjecte que faci ambdues proves el més ràpid que pugui ja que la mesura final de la prova és el temps d'execució (valorat en segons). El test mesura atenció visual però té un component motor important. La part B també valora la capacitat d'alternar conceptes (Lezak, 1995).

Subtest de Dígits de l'Escales de Intel·ligència Wechsler para Adultos (WAIS-III)

Subtest de Dígits de l'Escales de Intel·ligència Wechsler para Niños (WISC-IV)

El subtest de dígits de l'Escales de Intel·ligència Wechsler para Adultos (WAIS-III) (Wechsler, 1997) en la seva versió espanyola (Seisdedos, et al., 1999) i de l'Escales de intel·ligència Wechsler para niños (WISC-IV) (Wechsler, 2005) en la seva versió espanyola (Corral, Arribas, Santamaría, Sueiro i Pereña 2005) comprèn dues proves diferents: dígits directes i dígits inversos; ambdues requereixen atenció auditiva i una certa capacitat de retenció a curt termini, però l'activitat mental implicada en cadascuna de les dues tasques és diferent.

Les dues proves consisteixen en set parells de seqüències de números aleatoris que l'examinador llegeix en veu alta i que posteriorment el subjecte haurà de repetir. En la primera prova la repetició serà en l'ordre que l'examinador ha llegit els números i en la segona serà a la inversa de la lectura dels números.

Subtest de Vocabulari de l'Escola de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III)
Subtest de Vocabulari de l'Escola de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC-IV)

El subtest *Vocabulari de l'Escola d'Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III)* (Wechsler, 1997) en la seva versió espanyola (Seisdedos, et al., 1999) i de *l'Escola d'Inteligencia Wechsler para niños (WISC-IV)* (Wechsler, 2005) en la seva versió espanyola (Corral et al., 2005) s'administra de manera individual i consta de 35 paraules a definir. La llista de paraules és de dificultat gradual de menys a més. Les definicions facilitades pel subjectes es puntuen 0, 1 o 2 segons la seva precisió i adequació, d'aquesta manera la puntuació reflecteix el vocabulari après i l'efectivitat oral per a expressar-se. El vocabulari es considera una bona mesura per inferir el quocient d'intel·ligència premòrbid dels pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia (Seltzer, Conrad i Cassens, 1997).

5.4. PROCEDIMENT

La inclusió de pacients participants en el present estudi es va dur a terme entre el mes de març de 2006 i el mes de març de 2009. La detecció de nous possibles candidats a participar en l'estudi es feia o bé a través del o la psiquiatra de referència del o la

pacient o mitjançant un registre informatitzat de pacients pertanyents a la xarxa de Salut Mental de Sant Joan de Déu.

Un cop es tenia constància de l'existència d'un nou candidat, es contactava amb el seu psiquiatre de referència i es presentava l'estudi al pacient. El psiquiatre informava el subjecte dels objectius i la metodologia de l'estudi i, si aquest accedia a participar-hi, se li demanava que signés el consentiment informat per tal d'iniciar les avaluacions (en el cas pertinent se li demanava al tutor legal).

Els pacients es podien reclutar per dues vies: o bé feien un ingrés hospitalari o bé acudien als centres ambulatoris de Salut Mental de la xarxa de Sant Joan de Déu. Els pacients que ingressaven hospitalàriament, tenien una primera avaluació durant aquest període d'ingrés i una segona després de 6-8 setmanes (període en el que s'havia d'estabilitzar la simptomatologia psicòtica). En canvi, els subjectes que es reclutaven via CSM o CSMIJ, només eren valorats en el moment en el que eren detectats, sense fer un seguiment posterior.

Aquesta diferent metodologia d'avaluació, en funció de la via de contacte amb la xarxa de Salut Mental, respon a la suposició que els subjectes que ingressaven hospitalàriament es trobaven en un moment més agut de la seva malaltia, aspecte que necessàriament s'havia de valorar, mentre que els que ingressaven directament en centres de Salut Mental ambulatoris havien d'estar simptomatològicament més estabilitzats, i sols se'ls realitzava una avaluació.

Tot i així, es va observar que l'avaluació en el moment d'ingrés hospitalari o al CSM/CSMIJ (els subjectes que no ingressaven), no sempre responia al moment de màxima gravetat de la simptomatologia. Com a conseqüència, es va decidir fer una avaluació clínica retrospectiva mitjançant la informació aportada pels pacients, les històries clíniques i les dades facilitades pels psiquiatres de referència. D'aquesta manera el procediment complet va ser el següent:

- ❖ A tots els i les pacients que feien un ingrés hospitalari (n=63) se'ls feia una primera avaluació clínica durant la setmana en què havien realitzat l'ingrés, on s'administraven les escales PANSS i SUMD i el qüestionari de consum de cannabis i d'altres substàncies. Durant aquesta primera avaluació, també es recollia informació per poder puntuar les dues escales clíniques retrospectivament, tenint en compte la màxima gravetat simptomatològica que el pacient havia presentat durant l'evolució de la seva malaltia.

- ❖ Després de 6-8 setmanes, les i els pacients que havien fet un ingrés hospitalari i que continuaven vinculats a l'estudi eren avaluats per segona vegada (n=52). Durant aquesta segona avaluació, se'ls administraven les escales clíniques PANSS i SUMD, el qüestionari sociodemogràfic i clínic i les proves neuropsicològiques.

- ❖ Als i a les pacients que eren reclutades via CSM o CSMIJ (n=19) se'ls feia la primera i única avaluació a partir de la mateixa setmana que contactaven amb el centre. Durant aquesta avaluació se'ls administraven les escales clíniques

PANSS i SUMD, el qüestionari sociodemogràfic i clínic, el qüestionari de consum de cannabis i altres substàncies i les proves neuropsicològiques. També en aquest moment, es recollia tota aquella informació aportada pel pacient que pogués ser útil per puntuar retrospectivament les escales PANSS i SUMD tenint en compte el moment de màxima gravetat de la simptomatologia.

Cal, a més, assenyalar dues coses:

- 1) La primera avaluació que es va fer als subjectes que ingressaven a l'hospital per recollir informació psicopatològica (present i retrospectiva) es va portar a terme durant un únic matí en una sessió d'aproximadament dues hores i mitja.
- 2) En canvi, tant la segona avaluació dels pacients hospitalitzats com la primera dels pacients de CSM i CSMIJ es van dividir en dues sessions donat l'elevat nombre d'escales a administrar. El primer dia es recollien les dades clíniques (PANSS i SUMD) i les dades sociodemogràfiques. En el cas de subjectes de CSM o CSMIJ, aquesta primera sessió també estava destinada a recollir informació per puntuar les escales PANSS i SUMD retrospectivament i la informació de consum de cannabis i d'altres substàncies. El segon dia, s'administraven les proves neuropsicològiques. Aquestes avaluacions es realitzaven setmanalment, en sessions d'aproximadament dues hores i mitja, durant dues setmanes consecutives.

Les avaluacions realitzades als subjectes que estaven ingressats hospitalàriament es portaven a terme en despatxos habilitats per a tal efecte, tant de l'Hospital Infanto-Juvenil del Parc Sanitari de Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat), com de

l'Hospital del Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Sant Boi de Llobregat). Les avaluacions de seguiment d'aquests pacients, així com les avaluacions dels pacients que ingressaven en CSM o CSMIJ es realitzaven en els despatxos dels CSM's o CSMIJ's de referència dels subjectes. Val a dir, que aquests reunien les condicions necessàries perquè els i les pacients poguessin sentir-se còmodes mentre responien a les entrevistadores o realitzaven les diferents proves neuropsicològiques.

En relació a les avaluacions, aquestes varen ser realitzades per dues psicòlogues entrenades en l'administració de totes les escales de l'estudi. A més, es van realitzar anàlisis de fiabilitat interinvestigadores per a totes les proves administrades, obtenint en tots els casos, puntuacions a l'índex Kappa superiors al 0.80.

5.5. ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES

5.5.1. CONSIDERACIONS EN RELACIÓ A LA VARIABLE "CONSUM DE CANNABIS"

Per analitzar l'efecte del consum de cannabis, es va decidir treballar amb la variable *freqüència de consum* ja que aquesta és una metodologia habitualment emprada en els estudis que tenen en consideració el consum de substàncies. Tot i això, donat que es va observar que la majoria dels pacients consumidors de cannabis ho feia amb una freqüència molt elevada, aquesta variable, es va recodificar de manera binària "no consumidors" vs "consumidors" (on el grup "no consumidors" equival a la puntuació 1 de la variable original *freqüència de consum* i el grup "consumidors" engloba les

puntuacions de 2 a 8). A partir d'ara aquesta variable binària s'anomenarà *grup de consum*.

5.5.2. ANÀLISIS DESCRIPTIVES GENERALS

En primer lloc s'han realitzat anàlisis descriptives de les principals característiques del total de la mostra (n=82). Aquestes anàlisis tenen per objectiu aportar una descripció de les característiques sociodemogràfiques i clíniques, així com de les característiques del consum de cannabis de tots els subjectes participants en l'estudi.

La comparació de les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels subjectes en funció del *grup de consum* (consumidors vs no consumidors), donada la mida mostral dels dos grups i la normalitat de les variables quantitatives, s'ha dut a terme mitjançant tècniques paramètriques (T-Student). Per a les variables qualitatives, s'ha aplicat el test Chi-quadrat o el test exacte de Fisher segons la distribució de freqüències.

5.5.3. DESCRIPCIÓ DE LES ANÀLISIS EN FUNCIÓ DELS OBJECTIUS PLANTEJATS

A continuació presentarem les diverses tècniques estadístiques emprades tenint en compte l'objectiu a avaluar:

OBJECTIUS 1 I 2: GRAU DE PSICOPATOLOGIA EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM DE CANNABIS EN EL MOMENT DE MÀXIMA SIMPTOMATOLOGIA; NIVELL D'INSIGHT EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM DE CANNABIS EN EL MOMENT DE MÀXIMA SIMPTOMATOLOGIA.

Donat que amb aquests dos objectius el que es pretén és analitzar la relació entre el consum de cannabis i les variables clíniques en el moment de màxima simptomatologia (valorada retrospectivament), la mostra a estudiar ha estat composta per 82 subjectes, és a dir, s'analitza el total de la mostra.

Pel que fa a les anàlisis de les puntuacions mitjanes obtingudes en les escales PANSS i SUMD en funció del *grup de consum* (consumidors vs no consumidors) en el moment de màxima gravetat de la simptomatologia, donada la normalitat de les variables, s'ha aplicat el test de comparació de mitjanes T-Student. Donat que d'altres variables podien estar mediatitzant aquesta associació, en un segon pas s'ha considerat una anàlisi multivariant. Per aquelles puntuacions que han mostrat significació estadística o tendència a la significació en l'anàlisi bivariat, s'han realitzat models de regressió lineal, ajustats per les següents possibles variables confusores: edat, sexe, edat d'inici de la malaltia, temps d'evolució de la malaltia, diagnòstic, antecedents familiars de malaltia mental i consum d'altres substàncies. Aquesta darrera variable s'ha categoritzat en tres grups: no consumidors, consumidors de cafeïna o tabac (d'ara en davant, aquest grup s'anomenarà *grup "a"*) i consumidors d'alcohol, opiacis, cocaïna, èxtasi i amfetamines, al·lucinògens i hipnosedants (d'ara en davant, aquest grup s'anomenarà *grup "b"*).

OBJECTIU 3 I 4: RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM DE CANNABIS; RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIÓ DE L'EDAT D'INICI DEL CONSUM DE CANNABIS

En aquest cas, per tal de poder estudiar la relació entre el rendiment cognitiu i el *grup de consum*, es van analitzar les dades d'aquells subjectes que havien fet un ingrés hospitalari i que continuaven vinculats durant la segona avaluació, a les 6-8 setmanes (n=52), i les dades d'aquells subjectes que ingressaven als CSM's o CSMIJ's (n=19) donat que era llavors quan s'administraven les escales neuropsicològiques. Per aquest motiu, la mostra final ha estat de 71 subjectes.

En relació a les anàlisis estadístiques, novament s'ha realitzat una anàlisi descriptiva de les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra de 71 subjectes, del consum de cannabis, i de les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra en funció del *grup de consum*. Per comparar aquestes característiques entre els dos grups de consum, la mostra de nou ha permès utilitzar tècniques paramètriques (T-Student) per les variables quantitatives. Per a les variables qualitatives s'ha aplicat el test Chi-quadrat o el test exacte de Fisher segons la distribució de freqüències.

De la mateixa forma ha estat possible la comparació entre les mitjanes de les puntuacions tipificades de les escales neuropsicològiques en funció del *grup de consum* i la comparació entre les mitjanes de les puntuacions tipificades de les escales neuropsicològiques en funció de l'edat d'inici del consum de cannabis mitjançant el

test T-Student. En aquest cas i havent observat els resultats obtinguts, no es consideren tècniques d'ajust multivariant.

Donat l'elevat nombre de comparacions que es realitzen en relació a les variables neuropsicològiques, s'aplica una correcció segons del test Sequencial de Bonferroni per tal d'evitar l'Error Tipus I.

OBJECTIUS 5 I 6: EVOLUCIÓ EN EL TEMPS DELS SÍMPTOMES EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM DE CANNABIS; EVOLUCIÓ EN EL TEMPS DEL NIVELL D'INSIGHT EN FUNCIÓ DEL GRUP DEL CONSUM DE CANNABIS

Per tal de poder estudiar l'evolució tant dels símptomes psicòtics com del nivell d'*insight* en funció del *grup de consum* de cannabis, s'analitzen les dades dels subjectes que han estat valorats en tots els moments clínics, és a dir, en el moment en què la seva simptomatologia era més greu (moment de màxima simptomatologia, també anomenat M_1 ó MOMENT_1), en el moment en què la seva simptomatologia era aguda (moment de l'ingrés hospitalari, també anomenat M_2 ó MOMENT_2), i en el moment en què la seva simptomatologia estava estabilitzada (moment d'estabilització simptomatològica, també anomenat M_3 ó MOMENT_3). Per aquest motiu, la mostra s'ha reduït a 52 subjectes (veure figura 18).

Pel que fa a les anàlisis estadístiques, en primer lloc s'ha realitzat una anàlisi descriptiva de les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra de 52 subjectes, del consum de cannabis i de les característiques sociodemogràfiques i

clíniques de la mostra en funció del *grup de consum*. Amb aquest objectiu i donada la normalitat de les variables, s'ha aplicat el test de comparació de mitjanes T-Student per a les variables quantitatives. Per a les variables qualitatives s'ha aplicat el test Chi-quadrat o el test exacte de Fisher segons la distribució de freqüències.

La comparació entre les mitjanes de les puntuacions de les escales PANSS i SUMD en cada una de les avaluacions (avaluació del moment de màxima simptomatologia (M_1), avaluació de la simptomatologia aguda o en el moment d'ingrés hospitalari (M_2) i avaluació de la simptomatologia en el moment d'estabilització (M_3)) en funció del *grup de consum*, s'ha realitzat mitjançant tres models de regressió lineal. Aquestes regressions s'han ajustat per les següents variables que podien generar un efecte confusor: edat, sexe, edat d'inici de la malaltia, temps d'evolució de la malaltia, diagnòstic, antecedents familiars de malaltia mental, fàrmacs que tenien pautats en el moment de l'entrevista (equiparant les dosis d'antipsicòtics a clorpromazina i diferenciant entre antipsicòtics típics i atípics) i consum d'altres substàncies (tenint en compte tres grups: no consumidors, consumidors de substàncies del *grup "a"* i consumidors de substàncies del *grup "b"*).

Per analitzar si existien diferències en l'evolució en el temps dels dos grups de consum, s'ha realitzat una anàlisi ANOVA de mesures repetides amb dos factors: el *grup de consum* i el moment clínic (màxim, agut o d'ingrés hospitalari i estable). S'ha considerat el terme d'interacció entre *grup de consum* i moment clínic i de nou s'ha ajustat per les mateixes variables ja esmentades. Per als efectes intra-subjectes en cas de no poder-se assumir esfericitat, s'ha aplicat la correcció de Greenhouse-Geisser.

La significació estadística per a totes les anàlisis s’ha fixat en 0.05.

Les anàlisis s’han realitzat amb el software d’anàlisi estadístic SPSS 17.0.

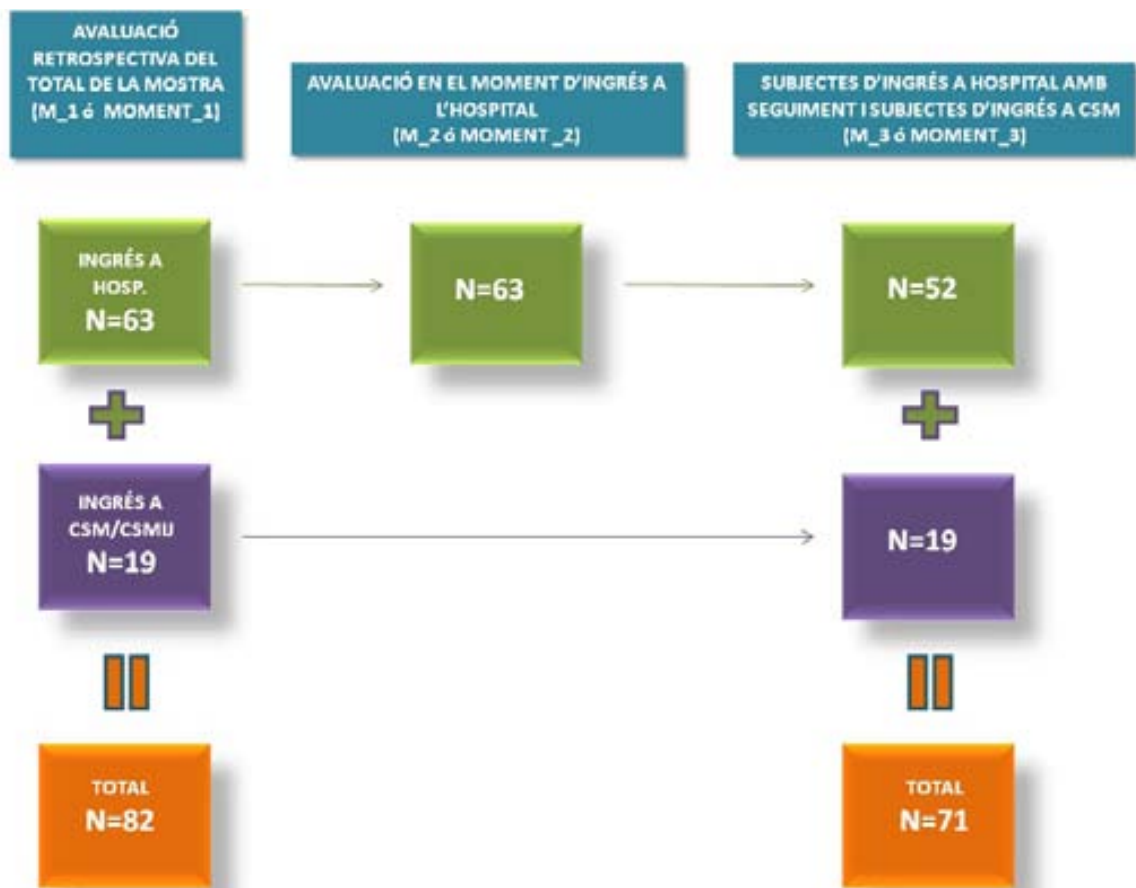


Fig. 17. Nombre de subjectes a cada submostra analitzada en funció dels objectius

6. RESULTATS

6.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA DEL TOTAL DE LA MOSTRA DE PACIENTS AMB UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC

En aquest apartat es descriuen les principals característiques sociodemogràfiques i clíniques del total de la mostra que ha participat en aquest estudi (n=82). També es descriu el seu consum de cannabis i les seves característiques sociodemogràfiques i clíniques en funció del *grup de consum* (consumidors vs no consumidors).

6.1.1. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques DEL TOTAL DE LA MOSTRA

Tal i com podem observar a la Taula 3, del total de 82 pacients amb un primer episodi psicòtic, el 56.10% (n=46) són homes i el 43.90% (n=36) són dones. La mitjana d'edat dels subjectes de la mostra és de 21.18 anys (D.E.: 7.04). L'edat mitjana a l'inici de la malaltia és de 20.97 anys (D.E.: 7.07) i el temps mitjà d'evolució d'aquesta és de 245.64 dies (D.E.: 270.36).

La majoria dels subjectes d'aquesta mostra són solters (87.80%, n=72) i han realitzat estudis primaris (58.54%, n=48). El 47.56% (n=39) de la mostra són encara estudiants, el 30.49% (n=25) està inactiva laboralment i el 20.73% (n=17) treballa en el moment de l'entrevista.

La majoria dels subjectes tenen el seu primer contacte amb el nostre centre amb un ingrés hospitalari (76.83%, n=63) mentre que la resta realitzen el primer contacte a través del CSM o en CSMIJ (23.17%, n=19).

El 75.61% (n=62) de la mostra ha estat diagnosticada d'algun trastorn de l'esfera de l'esquizofrènia, essent el diagnòstic prevalent el de trastorn psicòtic no especificat (39.02%, n=32), seguit del trastorn esquizofreniforme (15.85%, n=13). El 24.39% (n=20) restant ha estat diagnosticat d'algun trastorn afectiu amb símptomes psicòtics.

Més de la meitat de la mostra no presenten antecedents familiars de malaltia mental en primer grau (58.50%, n=48), el 35.40% (n=29) tenen almenys un parent afectat i el 6.10% (n=5) restant desconeix aquesta informació.

Gairebé la totalitat de la mostra està sent medicada amb antipsicòtics atípics (97.56%, n=80), mentre que només un 2.44% (n=2) pren antipsicòtics típics.

En relació amb el consum d'altres substàncies diferents del cannabis, s'observa que la meitat de la mostra consumeix o ha consumit substàncies del *grup "a"* (50.00%, n=41), mentre que un 35.37% (n=29) consumeix o ha consumit substàncies del *grup "b"* i tan sols un 14.63% (n=12) de la mostra ni consumeix ni ha consumit cap tipus de substància.

Taula 3. Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra		
Mostra n=82		
Variables		Mitjana (D.E.)
Edat		21.18 (7.04)
	<i>Mínim-Màxim</i>	13-47
Edat d'inici de la malaltia		20.97 (7.07)
	<i>Mínim-Màxim</i>	13-46
Temps d'evolució de la malaltia (dies)		245.64 (270.36)
Freqüència (%)		
Sexe		
	<i>Home</i>	46(56.10)
	<i>Dona</i>	36(43.90)
Estat civil		
	<i>Solter/a</i>	72(87.80)
	<i>Casat/da o amb Parella</i>	7(8.54)
	<i>Separat/da o Divorciat/da</i>	3(3.66)
Estudis Realitzats		
	<i>Primaris</i>	48(58.54)
	<i>Secundaris</i>	19(23.17)
	<i>Universitaris</i>	15(18.29)
Situació laboral		
	<i>Actiu/va</i>	17(20.73)
	<i>Estudiant</i>	39(47.56)
	<i>Inactiu/va</i>	25(30.49)
	<i>Missing</i>	1(1.22)
Centre		
	<i>Hospitalari</i>	63(76.83)
	<i>CSM o CSMIJ</i>	19(23.17)
Diagnòstic		
	<i>Trastorn Psicòtic Breu</i>	5(6.10)
	<i>Trastorn Esquizofreniforme</i>	13(15.85)
	<i>Esquizofrènia</i>	6(7.32)
	<i>Trastorn Esquizoafectiu</i>	1(1.22)
	<i>Trastorn Psicòtic induït per substàncies</i>	3(3.66)
	<i>Trastorn Psicòtic no específicat</i>	32(39.02)
	<i>Trastorn Delirant</i>	2(2.44)
	<i>Trastorn afectiu amb símptomes psicòtics</i>	20(24.39)
Antecedents familiars		
	<i>No</i>	48(58.50)
	<i>Sí</i>	29(35.40)
	<i>No avaluable</i>	5(6.10)
Tipus de Fàrmac		
	<i>Típic</i>	2(2.44)
	<i>Atípic</i>	80(97.56)
Consum d'altres substàncies		
	<i>Grup "a"</i>	41(50.00)
	<i>Grup "b"</i>	29(35.37)
	<i>No consum</i>	12(14.63)

D.E.: Desviació Estàndard; **Antecedents familiars:** Antecedents familiars de malaltia mental en familiars de primer grau.

6.1.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS PER AL TOTAL DE LA MOSTRA

A la Taula 4 es pot observar que del total de la mostra, el 58.54% (n=48) dels subjectes són consumidors de cannabis o ho han estat en algun moment de la seva vida, mentre que el 41.46% (n=34) ni consumeixen ni mai han consumit aquesta substància.

En relació únicament amb el grup de consumidors de cannabis, les dades indiquen que aquests inicien el seu consum amb una edat mitjana de 16.11 anys (D.E.: 3.13); la quantitat mitjana de consum de cigarrets amb THC al dia és de 4.50 (D.E.: 4.49) i la mitjana de mesos que han estat consumint és de 154.48 (D.E.: 132.65).

Tenint en compte novament el total de la mostra, observem que la majoria dels subjectes o bé no consumeixen cannabis (41.46%; n=34) o, si ho fan, ho fan amb una freqüència molt elevada (diàriament en un 9.76% dels casos (n=8) i amb més d'un consum diari en un 34.15% dels casos (n=28)).

De manera similar, en relació al patró de consum de cannabis de la mostra, tornem a observar que els subjectes, o bé no consumeixen (41.46%; n=34) o consumeixen amb un patró d'abús (26.83%; n=22) o de dependència (19.51%; n=16).

Finalment, les dades indiquen que la majoria dels subjectes consumidors de cannabis o bé eren consumidors actius en el moment de l'entrevista (15.85%; n=13) o bé, només portaven entre 1 i 6 mesos sense consumir (36.60%; n=30).

Taula 4. Descriptiu del consum de cannabis	
Mostra n=82	
Variables	Mitjana (D.E.)
Edat d'inici del consum de cannabis	16.11(3.13)
<i>Mínim-Màxim</i>	12-24
Quantitat de cannabis consumit (u/d.)	4.50(4.49)
<i>Mínim-Màxim</i>	1-20
Mesos de consum	154.48(132.65)
Freqüència (%)	
Freqüència consum cannabis	
<i>No consum</i>	34(41.46)
<i>Consum ocasional</i>	5(6.09)
<i>Consum mensual</i>	0(0)
<i>Més d' un consum mensual</i>	1(1.22)
<i>Consum setmanal</i>	3(3.66)
<i>Més d' un consum setmanal</i>	3(3.66)
<i>Consum diari</i>	8(9.76)
<i>Més d' un consum diari</i>	28(34.15)
Grup de consum	
<i>No consumidors</i>	34(41.46)
<i>Consumidors</i>	48(58.54)
Patró de consum de cannabis	
<i>No consum</i>	34(41.46)
<i>Ús</i>	10(12.20)
<i>Abús</i>	22(26.83)
<i>Dependència</i>	16(19.51)
Estat del consum en el moment de l'entrevista	
<i>No consum</i>	34(41.46)
<i>Consum en el moment de l' entrevista</i>	13(15.85)
<i>Entre 1 i 6 mesos sense consumir</i>	30(36.60)
<i>>6 mesos sense consumir</i>	5(6.09)
D.E.: Desviació estàndard	

6.1.3. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques DEL TOTAL DE LA MOSTRA EN FUNCió DEL GRUP DE CONSUM

Tal i com podem observar a la Taula 5, el grup de subjectes consumidors de cannabis està caracteritzat per un major nombre d'homes (64.58%; n=31); l'edat mitjana és de 21.44 anys (D.E.: 5.43); l'edat mitjana a l'inici del primer episodi psicòtic és de 20.70 anys (D.E.: 5.60) i la mitjana de dies d'evolució de la malaltia és de 210.15 (D.E.: 296.99).

La majoria dels subjectes consumidors de cannabis són solters (93.75%; n=45), tenen estudis primaris (50.00%; n=24) i, o bé són estudiants (39.58%; n=19) o bé estan inactius laboralment (39.58%; n=19).

En relació al centre d'ingrés, el 72.92% (n=35) dels subjectes d'aquest grup han fet ingrés hospitalari, mentre que el 27.08% (n=13) contacten a través de CSM o CSMIJ. El 77.08% (n=37) han estat diagnosticats d'algun trastorn de l'esfera de l'esquizofrènia, essent el diagnòstic prevalent el de trastorn psicòtic no especificat (45.84%; n=22). El 22.92% restant (n=11) ha estat diagnosticat d'algun trastorn afectiu amb símptomes psicòtics.

El 56.25% dels subjectes consumidors de cannabis (n=27) no tenen antecedents de malaltia mental en familiars de primer grau, mentre que un 35.42% (n=17) sí que en té i un 8.33% (n=4) desconeix aquesta informació.

La majoria dels subjectes d'aquest grup estan medicats amb antipsicòtics atípics (95.83%; n=46), mentre que només un 4.17% (n=2) estan medicats amb antipsicòtics típics.

En relació al consum d'altres substàncies, el 54.17% dels consumidors de cannabis (n=26) consumeixen o han consumit substàncies del grup "b"; el 37.50% (n=18) consumeixen o han consumit substàncies del grup "a" i el 8.33% (n=4) ni consumeix ni ha consumit cap altra substància.

El grup de no consumidors de cannabis són majoritàriament dones (55.88%; n=19); tenen una mitjana d'edat de 20.82 anys (D.E.: 8.90); l'edat mitjana a l'inici de la

malaltia psicòtica és de 20.00 anys (D.E.: 8.89) i la mitjana de dies d'evolució de la malaltia és de 218.15 (D.E.: 368.81).

La majoria del subjectes no consumidors de cannabis són solters (79.41%; n=27), tenen estudis primaris (70.59%; n=24) i més de la meitat són estudiants (58.82%; n=20).

El 82.35% (n=28) d'aquests subjectes han fet ingrés hospitalari, mentre que el 17.65% (n=6) contacten a través de CSM o CSMIJ. El 73.53% (n=25) dels subjectes han estat diagnosticats d'alguna malaltia de l'esfera de l'esquizofrènia essent els diagnòstics prevalents els de trastorn psicòtic no especificat (29.42%; n=10) i el de trastorn esquizofreniforme (26.47%; n=9); el 26.47% (n=9) restant ha estat diagnosticat d'un trastorn afectiu amb símptomes psicòtics.

La majoria dels subjectes d'aquest grup d'estudi no tenen antecedents familiars de malaltia mental (61.77%; n=21); el 35.29% (n=12) sí que tenen antecedents de malaltia mental i un 2.94% (n=1) desconeix aquesta informació.

En relació als fàrmacs, la totalitat dels pacients d'aquest grup estan medicats amb antipsicòtics atípics (100%; n=34).

La majoria dels subjectes no consumidors de cannabis consumeixen o han consumit substàncies del grup "a" (67.65%; n=23), d'altres ni consumeixen ni han consumit cap substància (23.53%; n=8) i una minoria consumeix o ha consumit substàncies del grup "b" (8.82%; n=3).

Al comparar les característiques sociodemogràfiques i clíniques d'ambós grups, només trobem diferències estadísticament significatives en relació al consum d'altres substàncies (p valor <0.001), on els consumidors de cannabis destaquen per presentar

un major percentatge de consum de substàncies del *grup "b"* en comparació amb els no consumidors (54.17% vs 8.82% respectivament).

Taula 5. Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra en funció del grup de consum de cannabis (n=82)				
Variabls		Consumidors (n=48)	No Consumidors (n=34)	p valor^a
		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	
Edat		21.44(5.43)	20.82(8.90)	0.700
	<i>Mínim-Màxim</i>	16-39	13-47	
Edat d'inici de la malaltia		20.70(5.60)	20.00(8.89)	0.686
	<i>Mínim-Màxim</i>	14-39	13-46	
Temps d'evolució de la malaltia (dies)		210.15(296.99)	218.15(368.81)	0.941
Freqüència (%)				p valor^b
Sexe				0.066
	<i>Home</i>	31(64.58)	15(44.12)	
	<i>Dona</i>	17(35.42)	19(55.88)	
Estat civil				0.147
	<i>Solter/a</i>	45(93.75)	27(79.41)	
	<i>Casat/da o amb Parella</i>	2(4.17)	5(14.71)	
	<i>Separat/da o Divorciat/da</i>	1(2.08)	2(5.88)	
Estudis Realitzats				0.169
	<i>Primaris</i>	24(50.00)	24(70.59)	
	<i>Secundaris</i>	13(27.08)	6(17.65)	
	<i>Universitaris</i>	11(22.92)	4(11.76)	
Situació laboral				0.132
	<i>Actiu/va</i>	9(18.76)	8(23.53)	
	<i>Estudiant</i>	19(39.58)	20(58.82)	
	<i>Inactiu/va</i>	19(39.58)	6(17.65)	
	<i>Missing</i>	1(2.08)	0(0)	
Centre				0.478
	<i>Hospitalari</i>	35(72.92)	28(82.35)	
	<i>CSM o CSMIJ</i>	13(27.08)	6(17.65)	
Diagnòstic				0.318
	<i>Trastorn Psicòtic Breu</i>	3(6.25)	2(5.88)	
	<i>Trastorn Esquizofreniforme</i>	4(8.33)	9(26.47)	
	<i>Esquizofrènia</i>	4(8.33)	2(5.88)	
	<i>Trastorn Esquizoafectiu</i>	0(0)	1(2.94)	
	<i>Trastorn Psicòtic induït per substàncies</i>	3(6.25)	0(0)	
	<i>Trastorn Psicòtic no especificat</i>	22(45.84)	10(29.42)	
	<i>Trastorn Delirant</i>	1(2.08)	1(2.94)	
	<i>Trastorn afectiu amb símptomes psicòtics</i>	11(22.92)	9(26.47)	
Antecedents familiars				0.150
	<i>No</i>	27(56.25)	21(61.77)	
	<i>Sí</i>	17(35.42)	12(35.29)	
	<i>No avaluable</i>	4(8.33)	1(2.94)	
Tipus de Fàrmac				0.228
	<i>Típic</i>	2(4.17)	0(0)	
	<i>Atípic</i>	46(95.83)	34(100)	
Consum d'altres substàncies				<0.001**
	<i>Grup "a"</i>	18(37.50)	23(67.65)	
	<i>Grup "b"</i>	26(54.17)	3(8.82)	
	<i>No consum</i>	4(8.33)	8(23.53)	

D.E.: Desviació Estàndard; **Antecedents familiars**: Antecedents familiars de malaltia mental en parents de primer grau; **p valor^a**: p valor calculat mitjançant el test T-Student; **p valor^b**: p valor calculat mitjançant el test Chi-Quadrat/Fisher; *p<0.05; **p<0.001

6.2. RELACIÓ ENTRE EL GRUP DE CONSUM I LA PSICOPATOLOGIA I ENTRE EL GRUP DE CONSUM I EL NIVELL D'INSIGHT EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA

En aquest apartat ens centrarem en l'anàlisi i comparació de les puntuacions mitjanes obtingudes a les escales PANNS i SUMD en funció del *grup de consum*, tenint en compte el moment de màxima gravetat de la simptomatologia i per tant, fent servir el total de la mostra (n=82).

6.2.1 DIFERÈNCIES EN LES PUNTUACIONS A L'ESCALA PANSS EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM

En el moment de màxima gravetat dels símptomes, s'observen diferències entre els subjectes consumidors i no consumidors de cannabis en la mitjana de les puntuacions obtingudes a l'escala PANSS en la seva dimensió positiva (PANSS_P), on els subjectes consumidors presenten puntuacions més elevades que els no consumidors (Mitjana: 23.67, D.E.: 5.39 vs Mitjana: 20.47, D.E.: 6.69 respectivament, amb p valor 0.019). No s'observen diferències estadísticament significatives entre els grups d'estudi ni en PANSS_N (Mitjana: 15.83, D.E.: 6.83 per als consumidors i Mitjana: 18.82, D.E.: 6.72 per als no consumidors, amb p valor 0.054) ni en PANSS_PG (Mitjana: 40.02, D.E.: 7.95 per als consumidors i Mitjana: 41.26, D.E.: 8.86 per als no consumidors, amb p valor 0.508) (veure Taula 6).

Taula 6. Diferències en puntuacions PANSS en el moment de màxima simptomatologia (M_1) en funció del grup de consum de cannabis (n=82)			
Mitjana (D.E.)			
Variabls	Consumidors	No Consumidors	p valor
PANSS_P	23.67(5.39)	20.47(6.69)	0.019*
PANSS_N	15.83(6.83)	18.82(6.72)	0.054
PANSS_PG	40.02(7.95)	41.26(8.86)	0.508

D.E.: Desviació Estàndard; *p<0.05

6.2.2. MODEL DE REGRESSIÓ LINEAL PER A LES DIFERÈNCIES EN LES PUNTUACIONS A L'ESCALA PANSS EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM AJUSTANT PER POSSIBLES VARIABLES DE CONFUSIÓ

A la Taula 7 es resumeixen les dades dels dos models de Regressió Lineal realitzats prenent com a variable dependent les puntuacions de la PANSS_P d'una banda, i les puntuacions de la PANSS_N d'altra banda, donat que aquestes han mostrat associació o tendència a l'associació amb la variable *grup de consum* en l'anàlisi bivariat. Com a factor de risc per als dos models s'ha considerat el *grup de consum*. El model s'ha ajustat per les següents variables: edat, sexe, edat d'inici de la malaltia, temps d'evolució de la malaltia, diagnòstic, antecedents familiars de malaltia mental i consum d'altres substàncies.

Els resultats mostren que, després d'ajustar les anàlisis per les diferents variables citades, continuen existint diferències significatives en PANSS_P en funció del grup de consum (p valor 0.049, $R^2=0.358$), però desapareix la tendència a la significació en PANSS_N (p valor 0.100, $R^2=0.135$) en funció del grup de consum.

Taula 7. Models de Regressió Lineal amb les variables d'ajust per a PANSS_P i PANSS_N (n=82)

Variables	Coef. en el model PANSS_P	Error Típic	p valor	Coef. en el model PANSS_N	Error Típic	p valor
Grup de consum de cannabis	2.582	1.284	0.049*	-2.877	1.724	0.100
Antecedents familiars	-0.115	1.346	0.932	-0.389	1.861	0.835
Consum d'altres substàncies	2.346	0.895	0.011*	0.152	1.191	0.899
Temps d'evolució malaltia	0.002	0.004	0.562	-0.005	0.005	0.321
Edat d'inici de la malaltia	1.688	1.150	0.147	-0.854	1.529	0.578
Diagnòstic	-0.034	0.022	0.121	0.003	0.030	0.909
Edat	-1.709	1.146	0.141	0.598	1.524	0.696
Sexe	0.571	1.309	0.664	-0.829	1.784	0.644
Intercept	9.183	5.947	0.127	25.705	7.909	0.002

R2=0.358 variable resposta "puntuació PANSS_P"
R2=0.135 variable resposta "puntuació PANSS_N"
*P<0.05

Coef. en el model PANSS_P: Coeficient en el model PANSS_P; **Coef. en el model PANSS_N:** Coeficient en el model PANSS_N; **Antecedents familiars:** Antecedents familiars de malaltia mental en parents de primer grau.

6.2.3. DIFERÈNCIES EN LES PUNTUACIONS A L'ESCALA SUMD EN FUNCIO DEL GRUP DE CONSUM

En relació a les puntuacions mitjanes obtingudes en l'escala SUMD en el moment de màxima gravetat de la simptomatologia psicòtica, no s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos grups d'estudi en cap de les 5 dimensions de l'escala (SUMD1 Mitjana: 4.88 D.E.: 0.49 per als subjectes consumidors vs Mitjana: 4.94, D.E.: 0.34 per als subjectes no consumidors, amb p valor 0.499; SUMD2 Mitjana: 1.96, D.E.: 2.20 per als consumidors vs Mitjana: 1.26, D.E.: 1.96 per als no consumidors, amb p valor 0.146; SUMD3 Mitjana: 4.75 D.E.: 0.67 per als subjectes consumidors vs

Mitjana: 4.59, D.E.: 1.07 per als no consumidors, amb p valor 0.404; SUMD4 Mitjana: 4.08, D.E.: 1.14 per als consumidors vs Mitjana: 4.16, D.E.: 1.25 per als subjectes no consumidors, amb p valor 0.761; SUMD5 Mitjana: 4.78, D.E.: 0.57 per als subjectes consumidors vs Mitjana: 4.79, D.E.: 0.74 per als subjectes no consumidors, amb p valor 0.949) (veure Taula 8).

Taula 8. Diferències en puntuacions SUMD en el moment de màxima simptomatologia (M_1) en funció del grup de consum de cannabis (n=82)			
Mitja (D.E.)			
Variabls	Consumidors	No Consumidors	p valor
SUMD1	4.88(0.49)	4.94(0.34)	0.499
SUMD2	1.96(2.20)	1.26(1.96)	0.146
SUMD3	4.75(0.67)	4.59(1.07)	0.404
SUMD4	4.08(1.14)	4.16(1.25)	0.761
SUMD5	4.78(0.57)	4.79(0.74)	0.949
D.E.: Desviació Estàndard			

6.3. RENDIMENT COGNITIU EN FUNCÍO DEL GRUP DE CONSUM

En aquest apartat ens centrarem en l'anàlisi i comparació de les puntuacions mitjanes tipificades obtingudes a les escales neuropsicològiques en funció del *grup de consum* i en funció de l'edat d'inici del consum de cannabis.

Donat que per realitzar aquestes anàlisis s'han fet servir les dades dels subjectes que han estat avaluats en el moment d'estabilització dels símptomes i que, per tant, la mida de la mostra ha variat (n=71), iniciarem aquest apartat fent una descripció de les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra analitzada, de les

característiques del seu consum de cannabis i de les característiques sociodemogràfiques i clíniques però tenint en consideració el *grup de consum*.

En relació als resultats de les anàlisis descriptives i clíniques, cal indicar que, aquests només es descriuran breument, fent èmfasi en les diferències significatives entre consumidors i no consumidors, donat que les dades no difereixen significativament de les ja detallades per al total de la mostra.

En relació als resultats de les anàlisis descriptives del consum de cannabis dels 71 subjectes, tot i que tampoc difereixen significativament de les descrites per al total de la mostra, en aquest cas, al ser l'objecte central del nostre estudi, sí que es descriuran en la seva totalitat.

6.3.1. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA

D'un total de 71 pacients amb un primer episodi psicòtic, 54.93% (n=39) són homes i 45.07% (n=32) són dones. La mitjana d'edat dels subjectes de la mostra és de 20.73 anys (D.E.: 6.90); l'edat mitjana a l'inici de la malaltia és de 20.04 anys (D.E.:6.94); el temps mitjà d'evolució de la malaltia és de 194.11 dies (D.E.: 278.00) i la mitjana del Q.I. de la mostra és de 95.35 (D.E.: 17.90).

Per a més detalls veure Taula 9.

Taula 9. Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra		
Variabls		Mostra Total (n=71)
		Mitjana (D.E.)
Edat		20.73 (6.90)
	<i>Mínim-Màxim</i>	13-47
Edat d'inici de la malaltia		20.04 (6.94)
	<i>Mínim-Màxim</i>	13-46
Temps d'evolució de la malaltia (dies)		194.11(278.00)
Q.I. estimat		95.35(17.90)
		Freqüència (%)
Sexe		
	<i>Home</i>	39(54.93)
	<i>Dona</i>	32(45.07)
Estat civil		
	<i>Solter/a</i>	65(91.55)
	<i>Casat/da o amb Parella</i>	4(5.63)
	<i>Separat/da o Divorciat/da</i>	2(2.82)
Estudis realitzats		
	<i>Primaris</i>	42(59.15)
	<i>Secundaris</i>	18(25.35)
	<i>Universitaris</i>	11(15.50)
Situació laboral		
	<i>Actiu/va</i>	16(22.53)
	<i>Estudiant</i>	34(47.89)
	<i>Inactiu/va</i>	20(28.17)
	<i>Missing</i>	1(1.41)
Diagnòstic		
	<i>Trastorn Psicòtic Breu</i>	4(5.63)
	<i>Trastorn Esquizofreniforme</i>	12(16.90)
	<i>Esquizofrènia</i>	4(5.63)
	<i>Trastorn Esquizoafectiu</i>	1(1.41)
	<i>Trastorn Psicòtic induït per substàncies</i>	3(4.23)
	<i>Trastorn Psicòtic no especificat</i>	26(36.62)
	<i>Trastorn Delirant</i>	1(1.41)
	<i>Trastorn Afectiu amb símptomes psicòtics</i>	20(28.17)
Antecedents familiars		
	<i>No</i>	42(59.15)
	<i>Sí</i>	27(38.03)
	<i>No evaluable</i>	2(2.82)
Tipus de fàrmac		
	<i>Típic</i>	1(1.41)
	<i>Atípic</i>	70(98.59)
Consum d'altres substàncies		
	<i>Grup "a"</i>	39(54.93)
	<i>Grup "b"</i>	25(35.21)
	<i>No consum</i>	7(9.86)

D.E.: Desviació Estàndard; **Antecedents familiars:** Antecedents familiars de malaltia mental en parents de primer grau.

6.3.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA

A la Taula 10 podem veure les característiques de consum de cannabis dels subjectes de la mostra als quals s'ha realitzat l'avaluació neuropsicològica. Aquesta anàlisi descriptiva mostra que d'un total de 71 subjectes, el 57.75% (n=41) són consumidors i el 42.25% (n=30) són no consumidors.

Tenint en compte únicament el grup de subjectes consumidors de cannabis, podem observar que aquests inicien el seu consum amb una edat mitjana de 16.23 anys (D.E.: 3.09); la quantitat mitjana de consum de cigarrets amb THC al dia és de 4.37 unitats (D.E.: 4.36) i la mitjana de mesos durant els quals els subjectes han consumit cannabis és de 159.84 (D.E.: 139.05).

D'altra banda, en relació a la freqüència del consum del total de la mostra, la major part dels individus o bé no consumeixen cannabis (42.25%, n=30) o presenten freqüències molt elevades de consum, essent les prevalents la d'un cigarret amb THC al dia (11.27%, n=8) o la de més d'un cigarret de THC al dia (33.80%, n=24).

El patró de consum de cannabis està dominat per un patró de no consum (42.25%, n=30), un patró d'abús (29.58%, n=21) i per un patró de dependència (18.31%, n=13)

Finalment, les dades indiquen que la majoria dels subjectes consumidors de cannabis, o bé eren consumidors actius en el moment de l'entrevista (16.90%, n=12) o només portaven entre 1 i 6 mesos sense consumir (33.80%, n=24).

Taula 10. Descriptiu del consum de cannabis	
Mostra n=71	
Variabls	Mitjana (D.E.)
Edat d'inici del consum de cannabis	16.23(3.09)
<i>Mínim-Màxim</i>	12-24
Quantitat de cannabis consumit (u/d.)	4.37(4.36)
<i>Mínim-Màxim</i>	1-20
Mesos de consum	159.84(139.05)
Freqüència (%)	
Freqüència consum cannabis	
<i>No consum</i>	30(42.25)
<i>Consum ocasional</i>	3(4.23)
<i>Consum mensual</i>	0(0)
<i>Més d' un consum mensual</i>	1(1.41)
<i>Consum setmanal</i>	3(4.23)
<i>Més d' un consum setmanal</i>	2(2.81)
<i>Consum diari</i>	8(11.27)
<i>Més d' un consum diari</i>	24(33.80)
Grup de consum	
<i>No consumidors</i>	30(42.25)
<i>Consumidors</i>	41(57.75)
Patró de consum de cannabis	
<i>No consum</i>	30(42.25)
<i>Ús</i>	7(9.86)
<i>Abús</i>	21(29.58)
<i>Dependència</i>	13(18.31)
Estat del consum en el moment de l'entrevista	
<i>No consum</i>	30(42.25)
<i>Consum en el moment de l'entrevista</i>	12(16.90)
<i>Entre 1 i 6 mesos sense consumir</i>	24(33.80)
<i>>6 mesos sense consumir</i>	5(7.05)
D.E.: Desviació Estàndard	

6.3.3. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM

El grup de consumidors de cannabis està caracteritzat per un major nombre d'homes (65.85%; n=27); la seva edat mitjana és de 21.44 anys (D.E.: 5.75); l'edat mitjana a l'inici de l'episodi psicòtic en aquest grup se situa en els 20.85 anys (D.E.: 5.79); el

temps mitjà d'evolució de la malaltia és de 176.71 dies (D.E.: 175.48) i el seu Q.I. estimat és de 94.88 (D.E.: 17.34).

En el grup de no consumidors de cannabis hi ha un major nombre de dones (60.00%, n=18); la seva edat mitjana és de 19.77 anys (D.E.: 8.20); l'edat mitjana a l'inici de l'episodi psicòtic se situa als 18.93 anys (D.E.:8.22); el temps mitjà d'evolució de la malaltia és de 217.90 dies (D.E.: 378.23) i el seu Q.I. estimat és de 96.00 (D.E.: 18.91).

Al comparar les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels dos grups, només trobem diferències estadísticament significatives en relació al sexe (p valor=0.031), on els consumidors són en major percentatge homes (65.85%) i els no consumidors dones (60.00%); i en relació al consum d'altres substàncies (p valor <0.001), on els consumidors de cannabis destaquen per presentar un major percentatge de consum de substàncies del grup "b" en comparació amb els no consumidors (56.10% vs 6.67% respectivament).

Per a més detalls veure Taula 11.

Taula 11. Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra en funció del grup de consum de cannabis (n=71)				
Variablen		Consumidors (n=41)	No Consumidors (n=30)	p valor^a
		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	
Edat		21.44(5.75)	19.77(8.20)	0.315
	<i>Mínim-Màxim</i>	16-39	13-47	
Edat d'inici de la malaltia		20.85(5.79)	18.93(8.22)	0.252
	<i>Mínim-Màxim</i>	15-39	13-46	
Temps d'evolució de la malaltia (dies)		176.71(175.48)	217.90(378.23)	0.541
Q.I. estimat		94.88(17.34)	96.00(18.91)	0.796
		Freqüència (%)	Freqüència (%)	p valor^b
Sexe				0.031*
	<i>Home</i>	27(65.85)	12(40.00)	
	<i>Dona</i>	14(34.15)	18(60.00)	
Estat civil				0.379
	<i>Solter/a</i>	39(95.12)	26(86.67)	
	<i>Casat/da o amb Parella</i>	1(2.44)	3(10.00)	
	<i>Separat/da o Divorciat/da</i>	1(2.44)	1(3.33)	
Estudis realitzats				0.084
	<i>Primaris</i>	20(48.78)	22(73.33)	
	<i>Secundaris</i>	12(29.27)	6(20.00)	
	<i>Universitaris</i>	9(21.95)	2(6.67)	
Situació laboral				0.060
	<i>Actiu/va</i>	9(21.95)	7(23.33)	
	<i>Estudiant</i>	15(36.59)	19(63.33)	
	<i>Inactiu/va</i>	16(39.02)	4(13.34)	
	<i>Missing</i>	1(2.44)	0(0)	
Diagnòstic				0.551
	<i>Trastorn Psicòtic Breu</i>	3(7.32)	1(3.33)	
	<i>Trastorn Esquizofreniforme</i>	4(9.76)	8(26.67)	
	<i>Esquizofrènia</i>	2(4.88)	2(6.66)	
	<i>Trastorn Esquizoafectiu</i>	1(2.44)	0(0)	
	<i>Trastorn Psicòtic induït per substàncies</i>	3(7.32)	0(0)	
	<i>Trastorn Psicòtic no especificat</i>	15(36.58)	11(36.67)	
	<i>Trastorn Delirant</i>	1(2.44)	0(0)	
	<i>Trastorn Afectiu amb símptomes psicòtics</i>	12(29.26)	8(26.67)	
Antecedents familiars				0.862
	<i>No</i>	24(58.54)	18(60.00)	
	<i>Sí</i>	16(39.02)	11(36.67)	
	<i>No avaluable</i>	1(2.44)	1(3.33)	
Tipus de fàrmac				0.389
	<i>Típic</i>	1(2.44)	0(0)	
	<i>Atípic</i>	40(97.56)	30(100)	
Consum d'altres substàncies				<0.001**
	<i>Grup "a"</i>	17(41.46)	22(73.33)	
	<i>Grup "b"</i>	23(56.10)	2(6.67)	
	<i>No consum</i>	1(2.44)	6(20.00)	

D.E.: Desviació Estàndard; **Antecedents familiars**: Antecedents familiars de malaltia mental en parents de primer grau.

p valor^a: p valor calculat mitjançant el test T-Student; **p valor^b**: p valor calculat mitjançant el test Chi-Quadrat/Fisher; * <0.05; ** <0.001

6.3.4. DIFERÈNCIES EN EL RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM

Tal i com podem observar a la Taula 12, les anàlisis bivariades realitzades amb el test T-Student, mostren diferències entre els subjectes consumidors i els no consumidors en relació a la variable *Ús d'estratègies serials en el record lliure a curt termini* de l'escala TAVEC/TAVECI, on els subjectes no consumidors de cannabis presenten un millor rendiment en comparació amb els subjectes consumidors (Mitjana: 50.11; D.E.: 7.79 vs Mitjana: 47.15; D.E.: 4.06 respectivament; p valor: 0.041). De manera similar, també apareixen diferències entre els dos grups d'estudi en l'execució de la subescala *Colors* del test Stroop, tot i que en aquest cas són els subjectes consumidors de cannabis els que millor realitzen la prova en comparació amb el grup de no consumidors de cannabis (Mitjana: 36.89; D.E.: 8.45 vs. Mitjana: 31.44; D.E.: 9.71 respectivament; p valor: 0.014). Finalment, s'observen diferències entre els dos grups d'estudi en el test TMT en la seva *versió A*, on també són els subjectes consumidors de cannabis els que realitzen millor la prova en comparació amb els no consumidors (Mitjana: 45.80; D.E.: 11.72 vs. Mitjana: 38.59; D.E.:11.66 respectivament; p valor: 0.013). Respecte a aquest resultat, cal assenyalar que els barems d'aquesta escala s'interpreten de manera inversa, és a dir, a menys segons invertits en la realització de la prova s'obté una major puntuació tipificada.

Tot i així, al realitzar la correcció de Bonferroni aquestes tres diferències deixen de ser significatives.

Taula 12. Rendiment neuropsicològic en funció del grup de consum de cannabis			
	Consumidors (n=41)	No consumidors (n=30)	
	Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	p valor
TAVEC/TAVECI			
<i>Memòria immediata assaig 1 llista A</i>	39.74(9.33)	37.29(8.66)	0.263
<i>Memòria immediata assaig 5 llista A</i>	33.23(16.87)	35.95(14.46)	0.478
<i>Memòria immediata total llista A</i>	34.00(14.27)	34.40(11.33)	0.900
<i>Record immediat llista B</i>	39.68(10.04)	36.53(8.80)	0.174
<i>Record regió de primàcia</i>	48.82(10.74)	51.78(9.78)	0.239
<i>Record regió mitja</i>	39.53(15.64)	46.51(17.10)	0.078
<i>Record regió de recència</i>	49.81(11.75)	48.03(13.30)	0.552
<i>Record lliure a curt termini</i>	34.24(13.82)	36.05(12.88)	0.576
<i>Record lliure a curt termini amb claus</i>	30.94(16.72)	33.46(14.37)	0.508
<i>Record lliure a llarg termini</i>	31.35(16.36)	31.83(12.68)	0.894
<i>Record lliure a llarg termini amb claus</i>	29.95(17.16)	27.47(17.55)	0.554
<i>Estratègia semàntica en el record immediat llista A</i>	40.30(6.99)	39.04(4.41)	0.389
<i>Estratègia semàntica en el record immediat llista B</i>	41.57(3.89)	42.64(5.20)	0.326
<i>Estratègia semàntica en el record lliure a curt termini</i>	40.62(8.01)	39.81(5.88)	0.641
<i>Estratègia semàntica en el record lliure a llarg termini</i>	39.99(9.24)	38.02(6.23)	0.316
<i>Estratègia serial en el record immediat llista A</i>	47.03(6.13)	47.32(5.45)	0.831
<i>Estratègia serial en el record immediat llista B</i>	48.58(6.83)	47.94(8.51)	0.726
<i>Estratègia serial en el record lliure a curt termini</i>	47.15(4.06)	50.11(7.79)	0.041*
<i>Estratègia serial en el record lliure a llarg termini</i>	47.73(7.51)	50.54(10.81)	0.200
<i>Perseveracions</i>	51.89(9.92)	51.14(11.15)	0.765
<i>Intrusions en el record lliure</i>	52.20(10.01)	56.15(15.82)	0.203
<i>Intrusions en el record amb claus</i>	54.11(12.36)	56.01(13.38)	0.539
<i>Reconeixement</i>	37.82(26.12)	44.52(15.13)	0.213
<i>Falsos positius</i>	56.06(14.07)	51.56(15.83)	0.220
<i>Discriminació</i>	38.77(22.15)	45.08(19.19)	0.215
<i>Biaix</i>	48.56(17.28)	49.83(21.17)	0.782
CPT			
<i>Inatenció</i>	50.52(5.90)	52.45(7.35)	0.242
<i>Impulsivitat</i>	50.99(6.66)	54.11(8.73)	0.105
<i>Vigilància</i>	51.82(8.72)	52.64(10.63)	0.732
STROOP			
<i>Paraules</i>	39.93(11.49)	39.60(10.43)	0.901
<i>Colors</i>	36.89(8.45)	31.44(9.71)	0.014*
<i>Interferència</i>	51.85(9.93)	49.28(6.33)	0.214
WAIS-III/WISC-IV			
<i>Dígits Total</i>	40.57(10.35)	37.22(7.17)	0.132
TMT			
<i>TMT-A</i>	45.80(11.72)	38.59(11.66)	0.013*
<i>TMT-B</i>	46.39(11.33)	41.86(12.19)	0.115

D.E.: Desviació estàndard; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense infantil; CPT: Continuous Performance Test; WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler para adultos; WISC-IV: Escala de Inteligencia Wechsler para niños; TMT: Trail Making Test.
p valor: p valor calculat mitjançant el test T-Student. *<0.05

6.3.5. RENDIMENT COGNITIU EN FUNCÍO DE L'EDAT D'INICI DEL CONSUM DE CANNABIS

Al centrar-nos en el grup de subjectes consumidors de cannabis i analitzar el rendiment en les diferents proves neuropsicològiques en funció de l'edat d'inici d'aquest consum (Taula 13), només observem diferències en la subescala del test WAIS-III/WISC-IV *Dígits Total*, on els subjectes que inicien el seu consum amb posterioritat als 16 anys obtenen millors puntuacions que aquells subjectes que inicien el consum als 16 anys o més joves (Mitjana: 46.19; D.E.: 10.20 vs. Mitjana: 38.13; D.E.: 9.43 respectivament, p valor: 0.018).

Però novament, l'associació entre l'edat d'inici del consum i el rendiment en la subescala *Dígits Total* es perd a l'aplicar la correcció de Bonferroni.

Taula 13. Rendiment neuropsicològic en funció de l'edat d'inici del consum de cannabis

	=<16 anys (n=25)	>16 anys (n=14)	p valor
	Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	
TAVEC/TAVECI			
<i>Memòria immediata assaig 1 llista A</i>	39.79(10.07)	40.31(8.76)	0.872
<i>Memòria immediata assaig 5 llista A</i>	33.73(16.87)	32.30(18.68)	0.809
<i>Memòria immediata total llista A</i>	34.81(14.31)	33.74(15.38)	0.830
<i>Record immediat llista B</i>	40.22(11.64)	38.65(7.40)	0.651
<i>Record regió de primàcia</i>	51.17(10.98)	48.18(10.25)	0.099
<i>Record regió mitja</i>	42.14(14.26)	34.71(18.32)	0.167
<i>Record regió de recència</i>	48.91(8.37)	49.21(15.65)	0.938
<i>Record lliure a curt termini</i>	35.28(14.31)	32.56(14.30)	0.572
<i>Record lliure a curt termini amb claus</i>	31.99(16.12)	30.52(18.30)	0.805
<i>Record lliure a llarg termini</i>	32.37(16.85)	30.44(16.63)	0.732
<i>Record lliure a llarg termini amb claus</i>	31.39(16.85)	28.88(17.66)	0.669
<i>Estratègia semàntica en el record immediat llista A</i>	40.60(7.41)	40.47(6.28)	0.956
<i>Estratègia semàntica en el record immediat llista B</i>	42.03(4.43)	41.26(2.69)	0.557
<i>Estratègia semàntica en el record lliure a curt termini</i>	41.25(8.31)	39.90(8.08)	0.626
<i>Estratègia semàntica en el record lliure a llarg termini</i>	40.68(9.98)	39.69(8.37)	0.755
<i>Estratègia serial en el record immediat llista A</i>	45.75(5.31)	49.27(7.41)	0.095
<i>Estratègia serial en el record immediat llista B</i>	47.15(5.95)	49.70(7.12)	0.240
<i>Estratègia serial en el record lliure a curt termini</i>	46.81(3.88)	47.16(4.48)	0.801
<i>Estratègia serial en el record lliure a llarg termini</i>	48.23(8.30)	47.36(6.60)	0.739
<i>Perseveracions</i>	52.00(9.44)	52.10(11.59)	0.977
<i>Intrusions en el record lliure</i>	52.80(10.98)	50.75(8.95)	0.555
<i>Intrusions en el record amb claus</i>	52.91(12.39)	53.61(11.13)	0.861
<i>Reconeixement</i>	41.50(18.57)	29.28(36.41)	0.171
<i>Falsos positius</i>	54.18(13.92)	57.16(12.75)	0.504
<i>Discriminació</i>	39.66(23.19)	38.53(21.50)	0.880
<i>Biaix</i>	47.30(18.02)	48.14(14.77)	0.876
CPT			
<i>Inatenció</i>	51.12(6.35)	48.74(4.71)	0.241
<i>Impulsivitat</i>	51.46(7.67)	49.78(4.82)	0.479
<i>Vigilància</i>	50.88(8.63)	52.35(9.19)	0.627
STROOP			
<i>Paraules</i>	38.32(11.65)	42.61(11.80)	0.284
<i>Colors</i>	36.45(8.32)	38.90(8.71)	0.391
<i>Interferència</i>	53.10(9.59)	49.81(10.90)	0.334
WAIS-III/WISC-IV			
<i>Dígits Total</i>	38.13(9.43)	46.19(10.20)	0.018*
TMT			
<i>TMT-A</i>	45.84(12.80)	43.92(10.26)	0.644
<i>TMT-B</i>	46.72(11.35)	44.69(12.36)	0.615

D.E.: Desviació estàndard; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense infantil; CPT: Continuous Performance Test; WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler para adultos; WISC-IV: Escala de Inteligencia Wechsler para niños; TMT: Trail Making Test.
p valor: p valor calculat mitjançant el test T-Student. * <0.05

6.4. EVOLUCIÓ EN EL TEMPS DE LA PSICOPATOLOGIA I DE L'INSIGHT EN FUNCIO DEL GRUP DE CONSUM

A continuació descriurem com evoluciona en el temps tant la simptomatologia psicòtica com el nivell d'*insight* en els pacients amb un primer episodi psicòtic participants en el present estudi, en funció del *grup de consum*.

Donat que per realitzar aquestes anàlisis s'han fet servir únicament les dades dels subjectes que han completat totes les fases d'avaluació i que, per tant, la mida de la mostra ha variat (n=52), iniciarem aquest apartat fent una descripció de les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra analitzada, de les característiques del seu consum de cannabis i, novament de les característiques sociodemogràfiques i clíniques però tenint en consideració el *grup de consum*.

En relació als resultats de les anàlisis descriptives i clíniques, cal indicar que, novament aquests només es descriuran breument, fent èmfasi en les diferències entre consumidors i no consumidors, donat que les dades tampoc difereixen significativament de les ja detallades per al total de la mostra.

Pel mateix motiu que el ja plantejat anteriorment, sí que es descriuran les dades del consum de cannabis dels 52 subjectes tot i no diferir significativament del les presentades per al total de la mostra.

6.4.1 CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ A TOTS ELS MOMENTS CLÍNICS

Tal i com podem veure a la Taula 14, d'un total de 52 pacients amb un primer episodi psicòtic, el 46.15% (n=24) són homes i el 53.85% (n=28) són dones. L'edat mitjana dels subjectes és de 20.19 (D.E.: 6.94). La mitjana d'edat en el moment d'inici de la malaltia psicòtica és de 19.69 (D.E.: 6.86) i la mitjana del temps d'evolució de la malaltia psicòtica és de 148.90 (D.E.: 150.65).

Per a més detalls veure Taula 14.

Taula 14. Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra		
Mostra n=52		
Variables		Mitja (D.E.)
Edat		20.19 (6.94)
	<i>Mínim-Màxim</i>	13-47
Edat d'inici de la malaltia		19.69 (6.86)
	<i>Mínim-Màxim</i>	13-46
Temps d'evolució de la malaltia (dies)		148.90(150.65)
Freqüència (%)		
Sexe		
	<i>Home</i>	24(46.15)
	<i>Dona</i>	28(53.85)
Estat civil		
	<i>Solter/a</i>	46(88.46)
	<i>Casat/da o amb Parella</i>	4(7.69)
	<i>Separat/da o Divorciat/da</i>	2(3.85)
Estudis realitzats		
	<i>Primaris</i>	34(65.38)
	<i>Secundaris</i>	11(21.16)
	<i>Universitaris</i>	7(13.46)
Situació laboral		
	<i>Actiu/va</i>	13(25.00)
	<i>Estudiant</i>	25(48.08)
	<i>Inactiu/va</i>	13(25.00)
	<i>Missing</i>	1(1.92)
Diagnòstic		
	<i>Trastorn Psicòtic Breu</i>	2(3.85)
	<i>Trastorn Esquizofreniforme</i>	9(17.31)
	<i>Esquizofrènia</i>	3(5.77)
	<i>Trastorn Esquizoafectiu</i>	1(1.92)
	<i>Trastorn Psicòtic induït per substàncies</i>	3(5.77)
	<i>Trastorn Psicòtic no especificat</i>	17(32.69)
	<i>Trastorn Delirant</i>	0(0)
	<i>Trastorn Afectiu amb símptomes psicòtics</i>	17(32.69)
Antecedents familiars		
	<i>No</i>	32(61.54)
	<i>Sí</i>	20(38.46)
	<i>No avaluable</i>	0(0)
Tipus de fàrmac		
	<i>Típic</i>	0(0)
	<i>Atípic</i>	52(100)
Consum d'altres substàncies		
	<i>Grup "a"</i>	27(51.92)
	<i>Grup "b"</i>	17(32.69)
	<i>No consum</i>	8(15.39)

D.E.: Desviació Estàndard; **Antecedents familiars:** Antecedents familiars de malaltia mental en parents de primer grau.

6.4.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ A TOTS ELS MOMENTS CLÍNICS

Observant la Taula 15 podem veure que, en aquesta mostra de 52 pacients amb un primer episodi psicòtic, el 50% (n=26) dels subjectes consumeix o ha consumit aquesta substància, mentre que l'altre 50% (n=26) ni la consumeix ni l'ha consumit.

Tenint en compte únicament el grup de subjectes consumidors de cannabis podem observar que tenen una edat mitjana de 15.13 anys (D.E.: 2.10) en el moment d'iniciar el consum de la substància; la quantitat mitjana de consum de cigarrets amb THC al dia és de 5.46 (D.E.: 4.85) i la mitjana de mesos que han estat consumint és de 133.56 (D.E.: 101.04).

En relació a la freqüència del consum del total de la mostra de 52 subjectes observem que, tal i com ja hem indicat, la meitat dels subjectes no consumeixen cannabis (50%, n=26), i els que sí que ho fan (50%, n=26), ho fan majoritàriament amb una freqüència de més d'un consum diari (34.60%, n=18).

El patró de consum cannabis de la mostra, està principalment dominat o bé per un patró de no consum (50%, n=26) o bé per un patró d'abús (25%, n=13); un 15.38% (n=8) té un patró de dependència i un 9.62% (n=5) té un patró d'ús.

Finalment, a l'hora de valorar l'estat del consum en el moment de l'entrevista, observem que en el grup d'estudi "consumidors" de cannabis la majoria porten entre 1 i 6 mesos sense consumir (28.85%, n=15) i la resta, o bé són consumidors actius en el moment de l'entrevista (11.54%, n=6) o bé porten més de 6 mesos sense consumir

(9.61%, n=5). Com ja s'ha indicat, el 50% restant de la mostra (n=26) pertany al grup de "no consumidors".

Taula 15. Descriptiu del consum de cannabis	
Mostra n=52	
Variables	Mitjana (D.E.)
Edat d'inici del consum de cannabis	15.13(2.10)
<i>Mínim-Màxim</i>	12-22
Quantitat de cannabis consumit (u/d.)	5.46(4.85)
<i>Mínim-Màxim</i>	1-20
Mesos de consum	133.56(101.04)
Freqüència (%)	
Freqüència consum cannabis	
<i>No consum</i>	26(50.00)
<i>Consum ocasional</i>	2(3.85)
<i>Consum mensual</i>	0(0)
<i>Més d' un consum mensual</i>	0(0)
<i>Consum setmanal</i>	2(3.85)
<i>Més d' un consum setmanal</i>	2(3.85)
<i>Consum diari</i>	2(3.85)
<i>Més d' un consum diari</i>	18(34.60)
Grup de consum	
<i>No consumidors</i>	26(50.00)
<i>Consumidors</i>	26(50.00)
Patró de consum de cannabis	
<i>No consum</i>	26(50.00)
<i>Ús</i>	5(9.62)
<i>Abús</i>	13(25.00)
<i>Dependència</i>	8(15.38)
Estat del consum en el moment de l'entrevista	
<i>No consum</i>	26(50.00)
<i>Consum en el moment de l' entrevista</i>	6(11.54)
<i>Entre 1 i 6 mesos sense consumir</i>	15(28.85)
<i>>6 mesos sense consumir</i>	5(9.61)
D.E.: Desviació Estàndard	

6.4.3. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I CLÍNiques PER AL TOTAL DE LA MOSTRA AMB AVALUACIÓ A TOTS ELS MOMENTS CLÍNICS, EN FUNCIÓ DEL *GRUP DE CONSUM*

Tal i com es mostra a la Taula 16, el grup de consumidors de cannabis està caracteritzat per un major nombre d'homes, (57.69%; n=15); la seva edat mitjana és de 19.96 anys (D.E.: 4.65); l'edat mitjana a l'inici de l'episodi psicòtic en aquest grup d'estudi se situa en els 19.54 anys (D.E.: 4.75) i el temps mitjà d'evolució de la malaltia és de 153.38 dies (D.E.: 166.41).

El grup de no consumidors de cannabis està caracteritzat per un major nombre de dones (65.38%; n=17); la seva edat mitjana és de 20.42 anys (D.E.: 8.74); l'edat mitjana a l'inici de l'episodi psicòtic en aquest grup d'estudi se situa en els 19.85 anys (D.E.: 8.56) i el temps mitjà d'evolució de la malaltia és de 144.42 dies (D.E.: 136.24).

Al comparar les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels dos grups, només trobem diferències estadísticament significatives en relació al consum d'altres substàncies (p valor <0.001), on els consumidors de cannabis destaquen per presentar un major percentatge de consum de substàncies del *grup "b"* en comparació amb els no consumidors (57.69% vs 7.69% respectivament).

Per a més detalls veure Taula 16.

Taula 16. Característiques Sociodemogràfiques i Clíniques de la mostra en funció del grup de consum de cannabis (n=52)				
Variables		Consumidors	No Consumidors	p valor^a
		(n=26)	(n=26)	
		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	
Edat		19.96(4.65)	20.42(8.74)	0.813
	<i>Mínim-Màxim</i>	16-35	13-47	
Edat d'inici de la malaltia		19.54(4.75)	19.85(8.56)	0.873
	<i>Mínim-Màxim</i>	15-35	13-46	
Temps d'evolució de la malaltia (dies)		153.38(166.41)	144.42(136.24)	0.833
		Freqüència (%)	Freqüència (%)	p valor^b
Sexe				0.095
	<i>Home</i>	15(57.69)	9(34.62)	
	<i>Dona</i>	11(42.31)	17(65.38)	
Estat civil				0.114
	<i>Solter/a</i>	25(96.15)	21(80.77)	
	<i>Casat/da o amb Parella</i>	0(0)	4(15.38)	
	<i>Separat/da o Divorciat/da</i>	1(3.85)	1(3.85)	
Estudis realitzats				0.182
	<i>Primaris</i>	14(53.85)	20(76.92)	
	<i>Secundaris</i>	8(30.77)	3(11.54)	
	<i>Universitaris</i>	4(15.38)	3(11.54)	
Situació laboral				0.254
	<i>Actiu/va</i>	6(23.08)	7(26.93)	
	<i>Estudiant</i>	10(38.46)	15(57.69)	
	<i>Inactiu/va</i>	9(34.61)	4(15.38)	
	<i>Missing</i>	1(3.85)	0(0)	
Diagnòstic				0.220
	<i>Trastorn Psicòtic Breu</i>	2(7.69)	0(0)	
	<i>Trastorn Esquizofreniforme</i>	2(7.69)	7(26.93)	
	<i>Esquizofrènia</i>	1(3.85)	2(7.69)	
	<i>Trastorn Esquizoafectiu</i>	1(3.85)	0(0)	
	<i>Trastorn Psicòtic induït per substàncies</i>	3(11.54)	0(0)	
	<i>Trastorn Psicòtic no especificat</i>	9(34.62)	8(30.76)	
	<i>Trastorn Delirant</i>	0(0)	0(0)	
	<i>Trastorn Afectiu amb símptomes psicòtics</i>	8(30.76)	9(34.62)	
Antecedents familiars				0.583
	<i>No</i>	17(65.38)	15(57.69)	
	<i>Sí</i>	9(34.62)	11(42.31)	
	<i>No avaluable</i>	0(0)	0(0)	
Tipus de fàrmac				^c
	<i>Típic</i>	0(0)	0(0)	
	<i>Atípic</i>	26(100)	26(100)	
Consum d'altres substàncies				<0.001**
	<i>Grup "a"</i>	10(38.46)	17(65.38)	
	<i>Grup "b"</i>	15(57.69)	2(7.69)	
	<i>No consum</i>	1(3.85)	7(26.93)	

D.E.: Desviació Estàndard; **Antecedents familiars:** Antecedents familiars de malaltia mental en parents de primer grau. p valor^a calculat mitjançant el test T-Student; p valor^b: p valor calculat mitjançant el test Chi-Quadrat/Fisher; ^c No és possible avaluar si existeix associació; *<0.05; **<0.001

6.4.4. DIFERÈNCIES EN EL NIVELL DE PSICOPATOLOGIA ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIÓ TEMPORAL

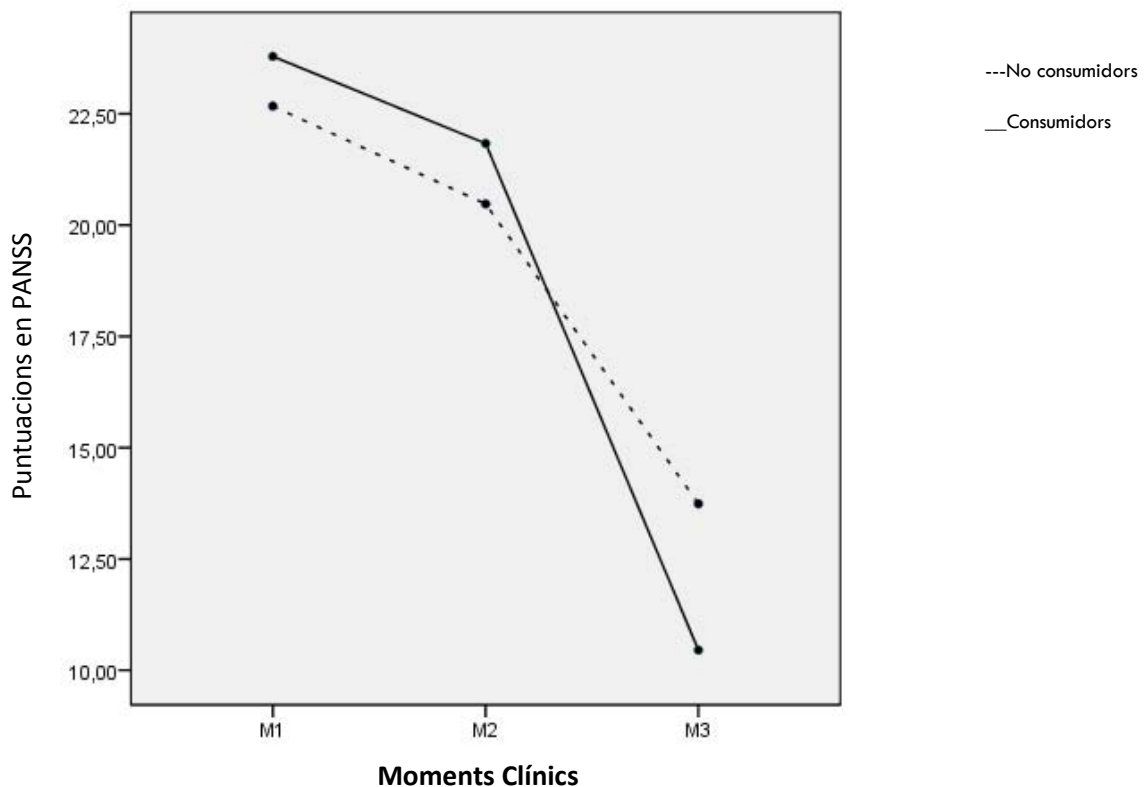
La Taula 17 ens mostra las mitjanes del dos grups de consum per a totes les dimensions de l'escala PANSS en cada un dels moments clínics. S'observen diferències estadísticament significatives per a la dimensió positiva en M_3 ($p=0.009$), per a la dimensió negativa en M_2 i M_3 ($p=0.009$ i 0.007 respectivament) i per a la dimensió de psicopatologia general en M_2 i M_3 ($p=0.035$ i 0.04 respectivament), obtenint-se en tots aquests casos millors puntuacions per als subjectes consumidors. Segons indica l'efecte de la variable *grup de consum* inter-subjectes en l'anàlisi ANOVA de mesures repetides, les diferències entre els dos grups de consum resulten significatives per a la dimensió negativa i per a la dimensió general (PANNS positiva $gl=2$; $F=0.012$; $p=0.914$, PANSS negativa $gl=2$; $F=7.916$; $p=0.007$, PANSS general $gl=2$; $F=5.810$; $p=0.020$).

Taula 17. Resum de les puntuacions mitjanes en l'escala PANSS en funció del <i>grup de consum</i> de cannabis i del moment clínic									
n=52	M_1 ó MOMENT_1			M_2 ó MOMENT_2			M_3 ó MOMENT_3		
	CONSUM (n=26)	NO CONSUM (n=26)	p valor ^a	CONSUM (n=26)	NO CONSUM (n=26)	p valor ^a	CONSUM (n=26)	NO CONSUM (n=26)	p valor ^a
	Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	
PANSS_P	23.96 (5.36)	22.54 (5.73)	0.388	22.38 (5.12)	20.23 (6.52)	0.352	11.34 (4.79)	13.35 (4.59)	0.009*
PANSS_N	15.57 (7.20)	18.96 (7.18)	0.059	14.96 (6.54)	18.85(7.24)	0.009*	11.92 (3.65)	16.00 (7.67)	0.007*
PANSS_PG	39.76 (1.65)	43.97 (1.65)	0.127	35.80 (1.82)	42.12 (1.82)	0,035*	27.60 (1.30)	31.40 (1.30)	0.040*

^a Es mostra el p valor del quocient per a la variable de consum de cannabis del model de regressió lineal ajustat per les variables edat, sexe, edat d'inici de la malaltia, temps d'evolució de la malaltia, diagnòstic, fàrmacs consumits i consum d'altres substàncies.
* $p<0.05$

En relació a la interacció *grup de consum* * moment clínic, el comportament del dos grups de consum va ser diferent per a la dimensió positiva, mentre que va ser similar per a la dimensió negativa i per a la dimensió general (PANNS positiva, $gl=2$; $F=6.491$; $p=0.002$, PANSS negativa $gl=2$; $F=0.310$; $p=0.735$, PANSS general $gl=2$ $F=0.446$; $p=0.642$). Per tant, s'observa que les puntuacions de la dimensió positiva evolucionen millor entre els subjectes consumidors en comparació amb els no consumidors (veure Figura 19).

Figura 18. Comparació entre consumidors i no consumidors: evolució en el temps de la simptomatologia positiva (n=52)



Mitjana de les puntuacions de PANSS_P: simptomatologia positiva per a consumidors i no consumidors de cannabis als tres moments clínics.

6.4.5. DIFERENCIES EN EL NIVELL D'INSIGHT ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIÓ TEMPORAL

La mitjana dels dos grups de consum per a totes les dimensions de SUMD es mostra, de manera independent per a cada un dels moments clínics, a la Taula 18. Només s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos grups de consum en M_3 per SUMD2 ($p=0.016$) i per SUMD3 ($p=0.042$) obtenint-se en els dos casos millors puntuacions al grup de consumidors. La diferència entre els grups de consum no resulten significatives per a cap dimensió de SUMD segons indica l'efecte de la variable *grup de consum* inter-subjectes a l'anàlisi ANOVA de mesures repetides, (SUMD1 $gl=1$; $F=0.423$; $p=0.519$, SUMD2 $gl=1$; $F=2.143$; $p=0.151$, SUMD3 $gl=1$; $F=0.123$; $p=0.728$, SUMD4 $gl=1$; $F=0.017$; $p=0.896$, SUMD5 $gl=1$; $F=0.600$; $p=0.458$).

Taula 18. Resum de les puntuacions mitjanes en l'escala SUMD en funció del *grup de consum* de cannabis i del moment clínic

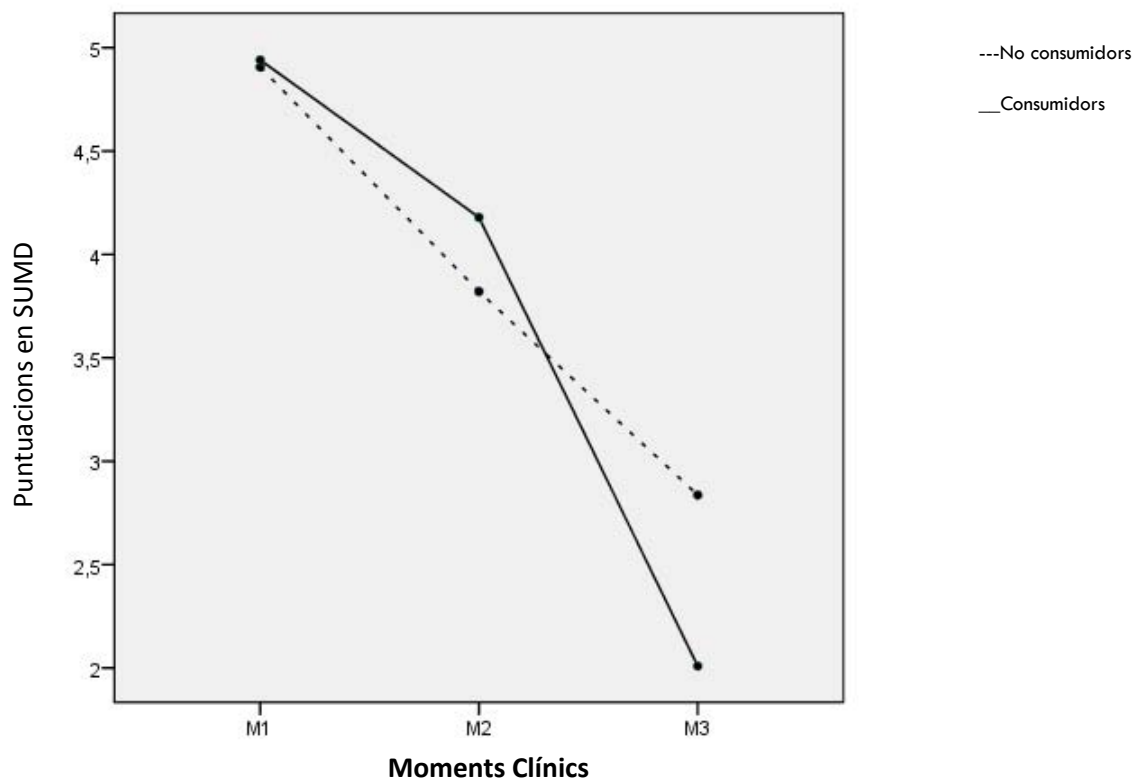
n=52	M_1 ó MOMENT_1			M_2 ó MOMENT_2			M_3 ó MOMENT_3		
	CONSUM (n=26)	NO CONSUM (n=26)	p valor ^a	CONSUM (n=26)	NO CONSUM (n=26)	p valor ^a	CONSUM (n=26)	NO CONSUM (n=26)	p valor ^a
	Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)		Mitjana (D.E.)	Mitjana (D.E.)	
SUMD1	4.92 (0.39)	4.92 (0.39)	0.654	4.23 (1.14)	3.85 (1.62)	0.938	2.15 (1.51)	2.77(1.73)	0.080
SUMD2	1.62 (2.06)	1.58 (2.14)	0.163	2.31 (1.78)	2.77 (1.82)	0.624	1.31 (0.93)	1.85 (1.5)	0.016*
SUMD3	4.77 (0.652)	4.54 (1.17)	0.541	3.46 (0.39)	3.08 (0.39)	0.793	2.00 (1.62)	2.38 (1.67)	0.042*
SUMD4	4.15 (1.15)	4.39 (1.09)	0.613	3.08(1.23)	2.74 (1.46)	0.078	2.15 (1.16)	2.15 (1.21)	0.430
SUMD5	4.84 (0.41)	4.67 (0.94)	0.758	4.70 (0.86)	4.17 (1.5)	0.802	3.79 (1.25)	3.55 (1.70)	0.311

^a Es mostra el p valor del quocient per a la variable de consum de cannabis del model de regressió lineal ajustat per les variables edat, sexe, edat d'inici de la malaltia, temps d'evolució de la malaltia, diagnòstic, fàrmacs consumits i consum d'altres substàncies.

* $p<0.05$

En relació a la interacció *grup de consum* * moment clínic només s'observen diferències significatives entre grups per a SUMD1 (veure Figura 20) on els subjectes consumidors presenten una millor evolució (SUMD1 gl=2; F=4.721; p=0.011, SUMD2 gl=2; F=0.327; p=0.722, SUMD3 gl=2; F=2.500; p=0.088, SUMD4 gl=2; F=1.171; p=0.315, SUMD5 gl=2; F=0.434; p=0.654).

Figura 19. Comparació entre consumidors i no consumidors: evolució en el temps de SUMD1 (n=52)



Mitjana de les puntuacions en SUMD1: Consciència de malaltia en consumidors i no consumidors de cannabis en els tres moments clínics.

7. DISCUSSIÓ

El present treball d'investigació centra el seu interès en analitzar la relació que el consum de cannabis pot tenir amb la gravetat de la simptomatologia psicòtica, el nivell d'*insight* i el rendiment cognitiu, ja que aquestes són àrees d'estudi encara controvertides o que han estat poc analitzades.

De manera addicional, aquest treball aporta una panoràmica general de les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients que tenen un diagnòstic de primer episodi psicòtic i, també, de les característiques dels subjectes que comòrbidament presenten o han presentat un patró d'ús, abús o dependència del cannabis comparats amb els que mai han consumit aquesta substància.

7.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA DEL TOTAL DE LA MOSTRA DE PACIENTS AMB UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC

En aquest apartat analitzarem les característiques sociodemogràfiques i clíniques del total de la mostra. També descriurem quines característiques presenta el consum de cannabis realitzat pels subjectes d'aquesta mostra d'estudi i compararem les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels subjectes consumidors enfront els no consumidors.

7.1.1. EL PERFIL SOCIODEMOGRÀFIC I CLÍNIC DE LES PERSONES QUE PATEIXEN UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC

Tal i com indiquen les dades, més de la meitat dels subjectes que configuren aquesta mostra d'estudi són homes. Aquesta dada és concordant amb els resultats de la majoria d'estudis epidemiològics que indiquen que la malaltia té una incidència diferent en funció del sexe dels subjectes. En aquest sentit, els resultats obtinguts en un estudi de revisió realitzat per McGrath i col·laboradors (2004) situen la ràtio mitjana d'esquizofrènia en funció de ser home vs dona en un 1.4 : 1. En població espanyola, l'estudi portat a terme per Ayuso-Mateos, Gutierrez-Recacha, Haro i Chisholm (2006) estima una incidència mitjana de la malaltia de 0.084 per cada 1000 habitants a l'any en el cas dels homes i de 0.079 per 1000 habitants a l'any en el cas de les dones.

En relació a l'edat mitjana d'inici de la malaltia dels pacients de la mostra, observem que aquesta se situa entorn als 21 anys, amb un rang que oscil·la entre els 13 i els 46 anys. En relació amb això, la bibliografia existent informa que l'edat d'inici de les

malalties psicòtiques és àmpliament variable, amb rangs que poden variar des de l'adolescència fins a l'edat adulta (Panariello et al., 2010). L'inici de la malaltia a edats més primerenques sembla associar-se a una major predisposició genètica per desenvolupar un trastorn psicòtic, ja que en aquests casos s'ha observat un major nombre de familiars afectats per la malaltia (Byrne, Agerbo i Mortensen, 2002). Aquestes dades però, no coincideixen amb els nostres resultats donat que més de la meitat dels subjectes no presenten antecedents familiars de malaltia mental.

D'altra banda, la majoria dels subjectes de la mostra d'estudi no viuen en parella i, gairebé la meitat són estudiants. Aquests dos aspectes poden estar relacionats amb la baixa mitjana d'edat dels subjectes (21 anys). Tot i així, el fet que altres estudis també hagin observat elevats índexs de persones amb esquizofrènia que mai havien estat casades (Yildiz, Yazici i Böke, 2010), suggereix que es tracta d'una característica freqüent entre els subjectes amb aquest trastorn, possiblement relacionada amb un baix ajust premòrbid. En aquest sentit, un ajust premòrbid deficient dificultaria l'establiment d'adequades xarxes socials durant l'adolescència i les primeres fases de l'edat adulta (Saracco-Alvarez, Rodriguez-Verdugo, García-Anaya i Fresán, 2009), i consegüentment, l'establiment de relacions de parella.

En relació amb el nivell acadèmic dels subjectes, el fet que més de la meitat dels individus participants en el present treball d'investigació sols tinguin estudis primaris, també pot estar relacionat o bé amb l'edat dels subjectes, ja que molts es trobaven encara en edat escolar, o bé amb un baix nivell d'adaptació premòrbida que els dificultaria continuar vinculats als centres d'ensenyament.

Tal i com hem pogut observar, la majoria de les i els pacients participants en el present estudi, van ser reclutats durant el seu ingrés hospitalari, mentre que només un petit percentatge es va vincular a través del seu CSM o CSMIJ de referència. Aquesta circumstància pot estar relacionada amb el fet que les malalties psicòtiques són malalties mentals greus. Així, els pacients, en la fase aguda de la malaltia acostumen a necessitar un ingrés hospitalari, ja sigui per disminuir l'elevat grau d'angoixa que els produeix la malaltia (Achim, et al., 2009) i/o per evitar danys personals i/o a segones persones, sovint secundaris a diferents símptomes de la malaltia com ara els deliris i la conducta desorganitzada (Soyka i Ufer, 2002).

En relació als diagnòstics, el més prevalent en aquesta mostra de pacients amb un primer episodi psicòtic, és el trastorn psicòtic no especificat. De manera probable, això es deu al fet que, quan avaluàrem als pacients, aquests portaven menys d'un any d'evolució de la malaltia, ja que aquest era un criteri necessari per a poder participar en l'estudi. En aquest sentit, amb molta probabilitat el pas del temps anirà acompanyat d'un canvi de diagnòstic en la majoria d'aquests subjectes.

En referència als fàrmacs, s'ha observat que els antipsicòtics atípics tenen menys efectes secundaris extrapiramidals i en general presenten millor tolerància (Meltzer, 2001) que els antipsicòtics clàssics. En aquesta línia, la majoria dels subjectes participants en el present estudi prenen antipsicòtics atípics, mentre que només una minoria prenen antipsicòtics típics.

Finalment s'observa que un elevat percentatge dels subjectes participants en el present estudi prenen substàncies. Aquestes dades es comentaran amb detall a continuació.

7.1.2. CARACTERÍSTIQUES DEL CONSUM DE CANNABIS DEL TOTAL DE LA MOSTRA

Tal i com hem pogut veure, més de la meitat dels subjectes participants en aquest estudi consumeixen o han consumit cannabis en algun moment de la seva vida. Aquesta elevada prevalença de consum pot estar vinculada a tres factors: 1. diversos estudis epidemiològics han constatat l'elevada incidència del consum de cannabis en la població general (Bar-Hamburger, Ezrashi, Rosiner i Steinberg, 2005; EMCDDA, 2005; NSDUH, 2004); 2. existeixen molts estudis que assenyalen el cannabis com una de les drogues més populars entre els subjectes amb esquizofrènia (Dixon, Haas, Widen, Sweeney i Frances, 1991; Grech et al., 2005); 3. al comparar les taxes de consum de cannabis entre subjectes amb esquizofrènia i les taxes de consum de cannabis entre subjectes sans, s'observa que són els subjectes amb esquizofrènia els que consumeixen més cannabis (Kendler, Gallagher, Abelson i Kessler, 2006). Per tant, si el cannabis és una droga molt consumida per la població en general i els subjectes amb esquizofrènia semblen tenir una especial tendència a fer-ne'n ús, no és d'estranyar que el percentatge de subjectes consumidors en el nostre estudi sigui elevat.

Val a dir que, tot i que s'han postulat diverses teories que tracten d'explicar l'elevada comorbiditat entre els trastorns psicòtics i el consum de cannabis, el disseny del present estudi no ens permet aprofundir en el debat sobre les possibles causes d'aquesta freqüent relació (veure l'apartat 2.2.1. *Hipòtesis explicatives de la relació cannabis-psicosi*).

D'altra banda, els subjectes consumidors de cannabis participants en aquest estudi, inicien el consum de la substància durant l'etapa adolescent. Aquest fet, és concordant amb la constatació en població general que el cannabis és una de les drogues que es

consumeix amb major freqüència entre els adolescents i els adults joves (Bersani et al., 2002; Malone, Hill i Rubino, 2010).

En relació amb la freqüència de consum, cal assenyalar que aquesta és en general molt elevada, ja que la majoria dels subjectes consumeixen cannabis diàriament. En aquest sentit, Ruiz-Veguilla i col·laboradors (2009), definien els “grans consumidors de cannabis” com aquells subjectes que consumien diàriament o quasi diàriament la substància. D'altra banda, la majoria dels subjectes consumidors presentaven un patró de consum d'abús o dependència i, o bé consumien en el moment de l'entrevista, o bé portaven només entre 1 i 6 mesos sense consumir. Aquest consum tan marcat de cannabis pot estar relacionat amb el circuit cerebral de la recompensa:

Redolar-Ripoll en el seu llibre *Cerebro y Adicciones* indica que *el reforç i la motivació són dos processos de gran importància biològica, ja que incentiven el benestar i procuren la supervivència dels individus. En alguns casos, la conducta motivada forma part dels processos d'homeostasi, actuant mitjançant sistemes de retroalimentació negativa per corregir desequilibris interns. En d'altres casos, la conducta motivada no està controlada per la satisfacció de necessitats específiques, sinó que està dirigida cap a estímuls externs que posseeixen propietats intrínseques incentives. (...) A més, els reforços són capaços d'induir sentiments subjectius de plaer i contribuir a la generació d'emocions positives* (Redolar-Ripoll, 2008). Això suggereix que el processament de la informació reforçant pot ajudar a establir un sistema de valors de referència per a la presa de decisions (Schultz, 2000), on els efectes desitjables del cannabis (eufòria, relaxació...) adquiririen un valor positiu per als subjectes consumidors que propiciarien el seu consum freqüent.

7.1.3. EL PERFIL SOCIODEMOGRÀFIC I CLÍNIC DE LES PERSONES QUE PATEIXEN UN PRIMER EPISODI PSICÒTIC EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM

En relació a les diferències sociodemogràfiques i clíniques analitzades entre el grup de consumidors de cannabis i el grup de no consumidors, només el consum d'altres substàncies ha resultat divergent entre els dos grups d'estudi. En aquest sentit, els subjectes consumidors de cannabis consumien o havien consumit d'altres drogues com l'alcohol, la cocaïna, les amfetamines, etc. de manera significativament superior al grup de no consumidors de cannabis.

Se sap que, tot i que el cannabis és una de les drogues de consum més prevalent entre els subjectes amb psicosi, no és l'única. Així, d'altres substàncies com l'alcohol, la cocaïna o les amfetamines són d'ús freqüent entre els subjectes amb una malaltia psicòtica (Dervaux et al., 2001; Dixon et al., 1991; Drake, Bartels, Teague, Noordsy i Clark, 1993; Drake, Osher i Wallach, 1989; Duke et al., 2001; Fowler, et al., 1998; Hambrecht i Häfner, 1996; Schneider i Siris, 1987; Ziedonis, Richardson, Lee, Petrakis i Kosten, 1992).

L'any 1975, Kandel va proposar un model on tractava d'explicar perquè i com els subjectes poden anar augmentat el nombre de substàncies consumides al llarg de la seva vida. Aquest autor distingeix entre quatre etapes en el procés d'addicció: el consum de cervesa o vi, el consum de tabac i els licors d'alta graduació, el consum de cannabis i el consum d'altres drogues il·legals diferents al cannabis. Segons aquest model, l'alcohol seria la primera droga de contacte i la consumida amb més freqüència; després es continuaria amb el consum de tabac, a la vegada que s'incrementaria el consum d'alcohol; finalment s'arribaria a alts nivells de consum de

diferents drogues legals i s'iniciaria el consum de cannabis, que seria la primera droga il·legal consumida, seguida en molts casos d'altres drogues il·legals com la cocaïna, l'heroïna, etc. Segons aquest model, per tant, el consum de THC actuaria com a precursor del consum d'altres substàncies. Aquesta hipòtesi, és l'anomenada *hipòtesi de la porta d'entrada* (Casas et al., 2007) i podria ser una possible explicació a la major incidència de consum d'altres substàncies en els pacients consumidors de cannabis en comparació amb els no consumidors.

Una altra hipòtesi que tracta d'explicar l'elevada associació entre el consum de cannabis i el consum d'altres substàncies és la *hipòtesi del risc compartit*. Segons aquesta hipòtesi, existeix una vulnerabilitat determinada genèticament per al ús de substàncies en general, i les circumstàncies ambientals afavoririen una determinada seqüència en la iniciació del consum de diverses substàncies (Casas et al., 2007).

7.2. RELACIÓ ENTRE EL GRUP DE CONSUM I LA PSICOPATOLOGIA I ENTRE EL GRUP DE CONSUM I EL NIVELL D'INSIGHT EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA

En aquest apartat es comentaran i discutiran els resultats obtinguts en relació al primer i segon objectiu plantejats:

- ❖ analitzar la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i la psicopatologia en el moment de màxima gravetat dels símptomes.
- ❖ analitzar la relació que s'estableix entre el consum de cannabis i el nivell d'*insight* en el moment de màxima gravetat dels símptomes.

La decisió de tenir en compte la màxima gravetat tant pel que fa a la psicopatologia com a l'*insight*, va sorgir directament de la pràctica investigadora ja que es va posar de manifest que, tant en els pacients ingressats hospitalàriament com en els pacients de CSM o CSMIJ, rarament podíem observar de manera directa la simptomatologia més greu que havia presentat el pacient.

D'altra banda, posar l'èmfasi en el moment de màxima gravetat dels símptomes ens possibilitava treballar amb el total de subjectes avaluats, doncs el disseny requerit per realitzar les posteriors anàlisis ens obligava a prescindir de part d'aquests individus.

Creiem també que, després d'haver revisat múltiples treballs d'altres equips investigadors, part de l'interès d'aquest apartat, radica en la constatació que rarament s'especifica quin moment clínic concret s'està avaluant. En aquest sentit, sorgeix la següent pregunta: podem estar segurs que sempre que els treballs d'investigació especifiquen que "els pacients van ser avaluats en el moment de simptomatologia aguda", s'està fent referència al moment de major gravetat dels símptomes?

7.2.1. RELACIÓ ENTRE EL GRUP DE CONSUM I LA PSICOPATOLOGIA EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA

D'acord amb la nostra primera hipòtesi de treball, en el moment de major gravetat dels símptomes observem que els pacients consumidors de cannabis presenten una simptomatologia positiva significativament superior als pacients no consumidors. Aquesta major gravetat de la simptomatologia positiva ha estat observada repetidament en els estudis que centraven la seva atenció en analitzar la influència del

consum de cannabis en pacients amb psicosi (Caspari, 1999; Grech et al., 2005; Katz et al., 2010; Stefanis et al., 2004).

La *hipòtesi dopaminèrgica mesolímbica dels símptomes positius* podria servir per explicar aquest fet. Segons aquesta hipòtesi, la hiperactivitat d'aquesta via està especialment relacionada amb les al·lucinacions auditives, però també amb els deliris i el trastorn del pensament (Stahl, 2002). En aquest línia, i tal i com ja s'ha indicat a l'apartat 2.2.3.2. *Dopamina*, sembla que el consum de Δ^9 -THC, provocaria l'alliberació de dopamina en aquesta via provocant una hiperestimulació d'aquest sistema (Sewell et al., 2009) i afectant, per tant, la gravetat de la simptomatologia psicòtica (Dubertret, Bidard, Adès i Gorwood, 2006; Sewell et al., 2009).

En relació amb la simptomatologia negativa, contràriament a la nostra hipòtesi de treball, no s'observen diferències entre els dos grups d'estudi. Aquests resultats estan en consonància amb els observats en d'altres estudis (Bersani et al., 2002; Boydell et al., 2007; Caspari, 1999; DeRosse et al., 2010; Grech et al., 2005; Katz et al., 2010; Linszen et al., 1994).

També de manera contrària a la nostra hipòtesi inicial i als resultats obtinguts per Katz i col·laboradors (2010), tampoc s'observen diferències en relació amb la simptomatologia general entre els subjectes consumidors i els no consumidors.

Aquests resultats semblen contradir la hipòtesi de l'automedicació plantejada al 1974 per Khantzian, Mack i Schatzberg, segons la qual els subjectes consumirien cannabis en

un intent de minimitzar aquelles sensacions desagradables provocades per la malaltia (com ara l'anhedonia, l'ansietat i/o depressió) o els efectes secundaris de la medicació antipsicòtica. Val a dir, però, que la hipòtesi de l'automedicació és probable que tingui una major aplicabilitat als malalts que es troben en fases més avançades de la malaltia, on la síndrome negativa o els efectes secundaris de la medicació poden tenir un major protagonisme, i no tant en el moment de màxima gravetat d'un primer episodi psicòtic on aquests símptomes poden encara no ser tan evidents.

7.2.2. RELACIÓ ENTRE EL GRUP DE CONSUM I EL NIVELL D'INSIGHT EN EL MOMENT DE MÀXIMA GRAVETAT DE LA SIMPTOMATOLOGIA

Contràriament a la nostra segona hipòtesi de treball i als resultats obtinguts per Boydell i col·laboradors (2007) no s'observen diferències en cap de les dimensions de l'escala SUMD entre els subjectes consumidors de cannabis i els no consumidors en el moment de màxima gravetat de la simptomatologia psicòtica.

Cal indicar però, que l'estudi de Boydell i col·laboradors presentava una important limitació a l'hora d'estudiar l'*insight* que els pacients presentaven. En aquest sentit, el nivell d'*insight* va ser mesurat tenint en compte únicament un ítem del sistema operatiu de diagnòstic per a Windows OPCRIT (Craddock et al., 1996). L'ítem *Falta d'insight*, definia el concepte de la següent manera: *el pacient és incapaç de reconèixer que les seves experiències són anormals o que són el producte d'un procés mental anormal, o reconeix que la seva experiència és anormal però dóna una explicació delirant*. Aquest ítem es puntuava de manera dicotòmica com a present o absent, tenint en compte el primer any de l'aparició de la malaltia.

És possible, per tant, que aquesta metodologia de valoració de *l'insight*, estigui introduint un biaix a l'hora d'analitzar la seva relació amb el consum de cannabis, ja que no té en compte la naturalesa multidimensional del constructe. Creiem que aquest fet limita la validesa de les conclusions aportades per l'estudi de Boydell i col·laboradors i que les nostres dades obren un nou camp d'estudi encara no explorat en profunditat.

7.3. RENDIMENT COGNITIU _____

En aquest apartat es comentaran i discutiran els resultats obtinguts en relació al tercer i quart objectiu plantejats:

- ❖ analitzar la relació entre el consum de cannabis i el rendiment cognitiu en pacients amb un primer episodi psicòtic i,
- ❖ analitzar si l'edat d'inici del consum de cannabis es relaciona amb el rendiment cognitiu dels pacients.

7.3.1. DIFERÈNCIES EN EL RENDIMENT COGNITIU EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM

En general i contràriament a la nostra hipòtesi inicial, els nostres resultats indiquen que no existeixen diferències en l'execució de les diferents proves neuropsicològiques avaluades en funció que existeixi o no consum comòrbid de cannabis. Aquestes dades es troben en la mateixa línia que les presentades anteriorment per investigadors com Scholes i Martin-Iverson (2009).

Existeixen diferents hipòtesis que podrien explicar els nostres resultats:

Primera hipòtesi: pressuposant que el consum de cannabis no té efectes cognitius a llarg termini, és possible que l'ús d'aquesta substància tampoc tingui cap efecte sobre el rendiment cognitiu una vegada superada la intoxicació aguda. En aquest sentit, no tots els estudis realitzats amb població general han trobat diferències en el rendiment cognitiu entre consumidors i no consumidors de cannabis una vegada superada la intoxicació aguda (Verdejo-García et al., 2004). Cal tenir en compte que cap dels subjectes de la nostra mostra va ser avaluat en el moment d'intoxicació per cannabis, per tant, d'acord als resultats presentats per Verdejo-García i col·laboradors (2004), la inexistència de diferències entre els grups d'estudi podria ser atribuïda a la falta dels efectes aguts de la intoxicació;

Segona hipòtesi: el deteriorament cognitiu associat a la psicosi i present ja en les fases inicials de la malaltia i fins i tot abans de l'aparició de la mateixa, podria emmascarar els possibles efectes neuropsicològics secundaris al consum de cannabis, o dit d'una altra manera, el consum de cannabis no provocaria un deteriorament cognitiu associat prou important perquè es reflectís en els resultats dels subjectes amb un trastorn psicòtic;

Tercera hipòtesi: podrien existir dos perfils diferenciats de pacients psicòtics: a) el perfil "genètic i del neurodesenvolupament", format per subjectes que no consumeixen substàncies però que presenten una pobra adaptació premòrbida com a conseqüència de les alteracions neurològiques i cognitives ja presents abans de l'inici de la malaltia i b) el perfil "ambiental", format per subjectes més preservats cognitivament, i en els que l'inici de la malaltia està estretament lligat a factors

ambientals externs, com el consum de substàncies, consum que a la vegada, estaria propiciat per una millor adaptació premòrbida (Stirling, Lewis, Hopkins i White, 2005).

De ser certa aquesta hipòtesi, és possible que el consum de cannabis per part de subjectes més preservats, mimetitzí el deteriorament cognitiu dels subjectes menys preservats neuropsicològicament, eliminant així les diferències entre els grups;

Quarta hipòtesi: el consum de cannabis tindria un efecte limitat sobre les variables cognitives analitzades en aquest estudi.

7.3.2. RENDIMENT COGNITIU EN FUNCÍO DE L'EDAT D'INICI DEL CONSUM DE CANNABIS

En relació a l'anàlisi de si existeixen diferències en el rendiment cognitiu en funció de l'edat d'inici del consum de cannabis, novament els resultats obtinguts no recolzen la nostra hipòtesi inicial, ja que no s'observen diferències entre els grups d'estudi.

Aquesta dada sembla també contradir els resultats presentats per Jockers-Scherübl i col·laboradors (2007). Aquests autors van observar que els subjectes esquizofrènics que iniciaven el consum de cannabis als 16 anys o abans presentaven un millor rendiment en diferents variables cognitives en comparació amb els subjectes que iniciaven el consum després dels 16 anys.

Tot i així, cal indicar que aquests resultats només són significatius quan es compara la interacció entre la variable grup de diagnòstic (subjectes amb esquizofrènia vs controls) i la variable grup d'edat d'inici del consum de cannabis (als 16 anys o abans o a partir dels 17 anys) i tan sols en relació a dues de les tretze variables cognitives

estudiades: *Búsqueda de símbolos* del WAIS (Wechsler, 1981) i *Altres Errors* del *Wisconsin Card Sorting Test* (Heaton et al., 1993). En canvi, quan no es té en compte la variable grup de diagnòstic i únicament s'analitza la influència de la variable edat d'inici del consum de cannabis en el total de la mostra, no s'observa cap diferència significativa en el rendiment cognitiu entre els grups d'edat. A més, tal i com indiquen els propis autors, els seus resultats han d'interpretar-se com a preliminars ja que no es va aplicar cap tipus de correcció a les anàlisis per evitar l'efecte de l'atzar associat a la realització de múltiples tests.

D'altra banda, a l'hora de comparar els nostres resultats amb els de Jockers-Scherübl i col·laboradors s'han de tenir en compte les diferències metodològiques existents. En aquest sentit, el present treball s'ha dut a terme amb subjectes amb un primer episodi psicòtic sense un diagnòstic estable d'esquizofrènia i per tant, molt heterogeni, mentre que Jockers-Scherübl i col·laboradors van treballar amb una mostra de subjectes diagnosticats d'esquizofrènia, aspecte que probablement podria influir sobre la direcció dels resultats. Un altre factor a tenir en compte és el fet que els instruments neuropsicològics emprats en l'estudi de Jockers-Scherübl i col·laboradors no són exactament els mateixos que els utilitzats en el nostre estudi, cosa que dificulta comparar les dades de tots dos treballs. Per tot això, creiem que és necessari realitzar altres estudis amb metodologies similars per poder extreure conclusions en relació amb aquest tema.

7.4. EVOLUCIÓ EN EL TEMPS DE LA PSICOPATOLOGIA I DE L'INSIGHT EN FUNCIÓ DEL GRUP DE CONSUM

En aquest apartat es comentaran i discutiran els resultats obtinguts en relació al cinquè i sisè objectiu plantejat:

- ❖ analitzar l'evolució de les puntuacions mitjanes obtingudes a l'escala que valora el nivell de psicopatologia en funció de que els pacients siguin o no consumidors de cannabis.
- ❖ analitzar l'evolució de les puntuacions mitjanes obtingudes a l'escala que valora el nivell d'*insight* en funció de que els pacients siguin o no consumidors de cannabis.

Com a pas previ, imprescindible per comprendre l'evolució temporal de les variables clíniques, es comentaran les diferències en les puntuacions mitjanes obtingudes en les escales clíniques PANSS i SUMD en cada moment clínic, és a dir, en el moment de màxima simptomatologia, en el moment d'ingrés hospitalari i en el moment d'estabilització dels símptomes, en funció del grup d'estudi.

7.4.1. DIFERÈNCIES EN EL NIVELL DE PSICOPATOLOGIA ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIÓ TEMPORAL

Pel que fa a la relació entre el consum de cannabis i el nivell de psicopatologia, els resultats mostren que els subjectes consumidors de cannabis presenten, enfront dels no consumidors, menor simptomatologia psicòtica positiva en el moment d'estabilització dels símptomes i una millor evolució temporal d'aquesta dimensió

psicopatològica, resultat que recolza la hipòtesi inicialment plantejada en aquest estudi.

A simple vista aquests resultats semblen contradir aquelles hipòtesis que assenyalen el consum de cannabis com un agent ambiental que agreuja la simptomatologia positiva (Caspari, 1999; Degenhardt, Tennant, Gilmour, Schofield, Nash, Hall i McKay, 2007; Grech et al., 2005; Negrete et al., 1986), però s'ha de tenir en compte que en el moment d'estabilització de la simptomatologia eren pocs els subjectes que continuaven consumint cannabis de manera activa. Per tant, és probable que el que les nostres dades estiguin reflectint sigui una millora molt més accentuada en els subjectes consumidors enfront dels no consumidors, una vegada que el consum de cannabis s'ha controlat. O dit en altres paraules, no és que el consum de cannabis tingui un efecte positiu sobre la simptomatologia, sinó tot el contrari, ja que probablement el que està succeint és que es tracta de subjectes més preservats premòrbidament sobre els quals el cannabis actua com a detonant de la malaltia (Andréasson et al., 1987; Bersani et al., 2002; Hambrecht i Häfner, 1996) mimetitzant els símptomes d'aquells subjectes que emmalalteixen sense estar sota la influència del consum de cannabis. Per aquest motiu, en controlar el consum de cannabis, els subjectes consumidors es recuperen fins a aconseguir millors nivells de funcionament psicopatològic en comparació amb aquells subjectes que tenen una major predisposició genètica.

Aquesta hipòtesi estaria novament sustentada per la idea proposada per Stirling i els seus col·laboradors (2005) segons la qual podrien existir dos perfils diferenciats de pacients psicòtics: el perfil "genètic i del neurodesenvolupament" i el perfil

“ambiental” (veure apartat 7.3.1. *Diferències en el rendiment cognitiu en funció del grup de consum*).

Pel que fa a la simptomatologia negativa, en la línia de les dades presentades per investigadors com Compton i col·laboradors (2007) o Peralta i Cuesta (1992), els nostres resultats mostren una simptomatologia psicòtica negativa més preservada en els subjectes consumidors de cannabis enfront dels no consumidors, en el moment d'ingrés i d'estabilització de la simptomatologia, però no en el moment de màxima simptomatologia. Aquesta relació es podria justificar de diferents maneres:

1) L'associació que sol donar-se entre la presència de símptomes psicòtics negatius i un funcionament social pobre (Compton et al., 2007; Salyers i Mueser, 2001) juntament amb la consideració del cannabis com a droga il·legal, provoquen que la substància sigui difícil d'aconseguir per a aquests individus, per la qual cosa seran els subjectes que prèviament presentin menys símptomes negatius els que tindran majors habilitats per obtenir la substància.

2) L'associació entre menor gravetat de la simptomatologia psicòtica negativa i millor ajust premòrbid (Dixon, 1999) podria incrementar el risc d'exposició al consum de cannabis (Arndt, Tyrrell, Flaum i Andreassen, 1992) i a la cerca de sensacions, un factor clau en la dependència de substàncies (Ferguson i Horwood, 2000).

3) La presència d'una simptomatologia psicòtica negativa elevada provoca dèficits motivacionals i anhedònics que poden interferir en el desig de buscar i consumir cannabis (Compton et al., 2007), per la qual cosa, una altra vegada, són els subjectes amb menor simptomatologia psicòtica negativa els que consumiran cannabis.

4) S'ha observat tant en estudis amb animals (Diana, Melis i Gessa, 1998; Melis, Gessa i Diana, 2000) com en pacients amb esquizofrènia, que el consum de cannabis es relaciona amb una major activació cerebral del còrtex prefrontal medial, suggerint que aquelles regions alterades en els individus amb símptomes psicòtics negatius, estan més preservades en pacients amb patologia dual (Compton et al., 2007).

5) Finalment, podria ser que els subjectes amb marcada presència de simptomatologia psicòtica negativa pensessin que efectes del cannabis, com ara la relaxació i l'apatia, empitjoren els seus dèficits afectius ja existents, pel que rebutjarien el seu consum (Compton et al., 2007).

Tot i així, la nostra hipòtesi inicial no es veu recolzada per les dades obtingudes ja que, a nivell global, no s'observen diferències en l'evolució de la simptomatologia psicòtica negativa entre els subjectes consumidors i no consumidors de cannabis.

Finalment, en relació a la simptomatologia psicòtica general, també aquesta es troba més preservada en els subjectes consumidors enfront dels no consumidors, especialment en el moment de l'ingrés hospitalari i d'estabilització de la simptomatologia. Aquest aspecte, encara que ja ha estat observat per altres investigadors (Katz et al., 2010) és de difícil argumentació, però és probable que novament estigui relacionat amb un millor funcionament premòrbid dels subjectes consumidors de cannabis, el qual contribuiria a preservar la simptomatologia de la dimensió general igual que succeiria amb la simptomatologia de la dimensió negativa.

Per la seva banda, Katz i col·laboradors (2010) suggereixen que el cannabis podria tenir efectes antidepressius i ansiolítics en els pacients amb psicosi, la qual cosa podria

explicar les millors puntuacions en l'escala de psicopatologia general per part dels subjectes consumidors, ja que aquesta escala està directament relacionada amb aquest tipus de simptomatologia. Aquesta idea es veu recolzada per diferents estudis existents en el camp de la neurofarmacologia bàsica que constaten que el cannabidiol, un dels principals components actius del cannabis, té efectes ansiolítics (Crippa et al., 2010; Gomes, Resstel i Guimarães, 2010; Moreira, Aguiar i Guimaraes, 2006) i antidepressius (Zanelati, Biojone, Moreira, Guimarães i Joca, 2010).

Tot i amb això, novament els resultats obtinguts no recolzen la nostra hipòtesi inicial, ja que, a nivell global, no s'observen diferències en l'evolució de la simptomatologia general entre els subjectes consumidors i els no consumidors de cannabis.

7.4.2. DIFERENCIES EN EL NIVELL D'INSIGHT ENTRE CONSUMIDORS I NO CONSUMIDORS EN CADA MOMENT CLÍNIC I EVOLUCIÓ TEMPORAL

En relació als nivells d'*insight*, els subjectes de la mostra que consumeixen cannabis presenten millor consciència dels efectes secundaris de la medicació i millor consciència de les conseqüències socials de la malaltia en el moment d'estabilització de la simptomatologia. Tots dos aspectes podrien relacionar-se amb la hipòtesi de l'automedicació.

Així, d'una banda els subjectes consumidors de cannabis serien més conscients dels efectes de les substàncies que consumeixen i per tant més susceptibles d'abusar de qualsevol substància que els ajudés a pal·liar la presència de simptomatologia negativa, simptomatologia depressiva i/o d'ansietat o els efectes secundaris de la

medicació antipsicòtica (Henquet et al., 2005b), mentre que, d'altra banda, els subjectes presentarien una major sensibilitat als aspectes socialment negatius associats a la malaltia, la qual cosa provocaria que consumissin cannabis com a manera d'evadir-se de la seva realitat.

En la mateixa línia i en consonància amb la hipòtesi plantejada inicialment en aquest treball, els subjectes consumidors de cannabis presenten millor evolució en el temps de la dimensió *consciència de malaltia* en comparació amb els no consumidors, tal com succeïa amb la simptomatologia psicòtica positiva. Novament aquesta dada es troba en la línia d'aquelles investigacions que postulen que el cannabis és un factor de risc dosi-dependent per debutar en la malaltia (Di Forti et al., 2009; Murray, Morrison, Henquet i Di Forti, 2008) capaç de precipitar l'inici del trastorn (Andréasson et al., 1987) però que, una vegada controlat el consum, permet observar una millor evolució en comparació amb aquells subjectes que inicien la malaltia per causes alienes al consum de cannabis.

Val a dir, però, que no existeixen diferències entre els subjectes consumidors i els no consumidors de cannabis en l'evolució de cap de les altres quatre dimensions analitzades, fet que recolza la idea d'una naturalesa multidimensional de l'*insight*. Per tant, en aquest sentit, podem dir que la nostra hipòtesi inicial només s'acompleix de manera parcial.

7.6. LIMITACIONS

Aquest estudi presenta diverses limitacions que a continuació exposarem:

Una de les limitacions d'aquest treball és la mida de la mostra i el fet que no tots els pacients van ser avaluats en els tres moments clínics. Aquestes circumstàncies han provocat que les mostres analitzades per estudiar el rendiment cognitiu entre els subjectes consumidors i els no consumidors d'una banda, i l'evolució de la simptomatologia psicòtica i de l'*insight* en funció del consum de cannabis de l'altra, hagin estat reduïdes. Aquest fet podria estar dificultant la detecció de diferències significatives entre grups.

D'altra banda, en relació a la variable *consum de cannabis*, tot i que la idea inicial era treballar amb la variable *Freqüència de consum*, com ja s'ha explicat a l'apartat 5.5.1. *Consideracions en relació a la variable "consum de cannabis"*, finalment no va ser possible. En aquest sentit, la majoria dels subjectes de la mostra es distribuïen principalment entre les categories *no consumidors* i *consumidors diaris*, deixant la resta de categories amb molts pocs subjectes i, fins i tot, totalment desertes. Aquest fet ens ha impedit analitzar l'efecte del cannabis sobre les variables clíniques i neuropsicològiques quan els estils de consum eren més ocasionals.

També en relació amb la variable *consum de cannabis*, s'ha d'assenyalar que, encara que cap pacient va ser avaluat en el moment d'intoxicació aguda per cannabis, no va haver-hi uniformitat entre els subjectes en relació al temps transcorregut des de l'últim consum que havien fet de la substància. Aquesta circumstància s'ha de tenir en compte, sobretot a l'hora d'interpretar els resultats relacionats amb el rendiment

neuropsicològic dels pacients. Tot i amb això, com ja hem indicat a l'apartat 2.3.3. *Cognició i consum de cannabis. Correlats clínics amb la psicosi*, dades recents, suggereixen que els efectes del cannabis sobre el rendiment cognitiu són de vida curta (mínimes 24 hores després de l'últim consum i gairebé imperceptibles als 28 dies). Tenint en compte que la majoria dels subjectes portaven entre 1 i 6 mesos sense consumir en el moment de l'entrevista, creiem que és poc probable que els nostres resultats es vegin compromesos pels efectes aguts de l'exposició a aquesta substància.

Cal indicar també que, tot i que no es va considerar necessari incloure els resultats de les analítiques d'orina en les anàlisis multivariants, sí que van aportar una important informació clínica. En aquest sentit, es va observar que tots els pacients que informaven de no haver consumit cannabis van obtenir un resultat negatiu en la prova d'orina, mentre que els pacients que informaven d'haver consumit podien presentar resultats tant positius com negatius. Aquest fet, probablement reflecteix una limitació de la pròpia tècnica biològica, doncs els enzimoimmunoanàlisi únicament detecten els consums que s'hagin donat en els dies previs a la realització de l'analítica.

En relació als resultats obtinguts sobre el cannabis i les variables neuropsicològiques, s'ha de tenir en compte que, donada l'absència de diferències estadísticament significatives entre ambdós grups d'estudi, no es van considerar tècniques multivariants per controlar l'efecte de les possibles variables de confusió. Per tant, no es va controlar l'efecte de la medicació consumida pels pacients. Tot i amb això, l'homogeneïtat del patró de consum de fàrmacs per part dels subjectes de la mostra, redueix el possible factor de confusió.

En relació també a les variables neuropsicològiques, creiem que el treball amb un grup control de subjectes sans, contribuiria a destriar quins són els efectes sobre el rendiment cognitiu atribuïbles exclusivament al consum de cannabis.

Finalment, el disseny d'aquest estudi, impedeix analitzar l'evolució de tots dos grups d'estudi en relació amb les variables cognitives. Creiem, per tant, que és necessari realitzar un seguiment d'aquesta mostra més ampli en el temps.

8. CONCLUSIONS

Tenint en compte els resultats obtinguts en aquest estudi i en relació als objectius plantejats, a continuació s'exposaran les principals conclusions obtingudes:

❖ **Relació entre el consum de cannabis i la psicopatologia en el moment de màxima gravetat dels símptomes:**

Els subjectes amb un primer episodi psicòtic que consumeixen cannabis presenten una simptomatologia positiva més greu que els pacients amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis en el moment de màxima gravetat dels símptomes.

No existeixen diferències entre els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis i els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis en relació amb la gravetat de la simptomatologia negativa i general en el moment de màxima gravetat dels símptomes.

❖ **Relació entre el consum de cannabis i el nivell d'insight en el moment de màxima gravetat dels símptomes:**

No existeixen diferències entre els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis i els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis en el nivell de consciència de la malaltia, el nivell de consciència dels efectes de la medicació, el nivell de consciència de les conseqüències socials de la malaltia, el nivell de consciència dels símptomes, ni en la capacitat d'atribució dels símptomes a la malaltia en el moment de major gravetat clínica.

❖ **Relació entre el consum de cannabis i el rendiment cognitiu:**

No s'observen diferències entre els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis i els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis en relació al rendiment cognitiu.

❖ **Influència de l'edat d'inici del consum de cannabis sobre el rendiment cognitiu:**

No s'observen diferències en el rendiment cognitiu entre els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis que inicien el seu consum als 16 anys o més joves i els que inicien el seu consum després dels 16 anys.

❖ **Evolució en el temps de la gravetat simptomatològica en funció de si existeix o no consum de cannabis:**

Els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis presenten una millor evolució de la simptomatologia positiva en comparació amb els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis.

No existeixen diferències en l'evolució dels símptomes negatius i generals entre els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis i els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis.

❖ **Evolució en el temps del nivell d'*insight* en funció de si existeix o no consum de cannabis:**

Els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis presenten una millor evolució de la dimensió *consciència de malaltia* que els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis.

No existeixen diferències entre els subjectes amb un primer episodi psicòtic i consum de cannabis i els subjectes amb un primer episodi psicòtic sense consum de cannabis en cap altra dimensió de l'*insight*.

9. REFERÈNCIES

- Achim, A.M., Mazida, M., Raymond, E., Olivier, D., Mérette, C. i Roy, M.A. (2009). How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A Meta-Analysis and critical review on a significant association. *Schizophrenia Bulletin*, in press.
- Adams, R. (1941). Marihuana, *Harvey Lectures*, 37, 168-197.
- Addington, J. i Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 188-192.
- Addington, J., Brooks, B.L. i Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62, 59-64.
- Addington, J., Saeedi, H. i Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, 35-43.
- Akil, M., Kolachana, B.S., Rothmond, D.A., Hyde, T.M., Weinberger, D.R. i Kleinman, J.E. (2003). Catechol-*o*-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 23, 2008-2013.
- Albus, M., Hubmann, W., Ehrenberg, C., Forcht, U., Mohr, F., Sobizack, N., Wahlheim, C. i Hecht, S. (1996a). Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 249-255.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U. i Mohr, F. (1996b). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode

schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94, 87-93.

Allebeck, P. Adamsson, C., Engström, A. i Rydberg, U. (1993). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County [published erratum appears in *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1993 Oct; 88(4) 304]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 21-24.

Amador, X.F., Amodt, I., Macinko, I., Seckinger, R.A. i Yale, S. (1993). Revised version of Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). *American Journal of Psychiatry*, 150, 873-879.

Amador, X.F. i David, A.S. (2004). *Insight and Psychosis*. New York: Oxford University Press.

Amador, X.F., Flaum, M., Andreasen, N.C., Strauss, D.H., Yale, S.A., Clark, S.C. i Gorman, J.M. (1994). Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 826-836.

Amador, X.F. i Gorman, J.M. (1998). Psychopathologic domains and insight in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 21, 27-42.

Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., Flaum, M.M., Endicott, J. i Gorman, J.M. (1993). Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 150, 873-879.

Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A. i Gorman, J.M. (1991). Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 113-128.

American Psychiatry Association (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM-IV*. Barcelona: Masson.

American Psychiatry Association (2000). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM-IV-TR* (texto revisado). Barcelona: Masson.

Ames, F. (1958). A clinical and metabolic study of acute intoxication with cannabis sativa and its role in model psychoses. *Journal of Mental Science*, 104, 972-999.

Amminger, G.P., Edwards, J., Brewer, W.J., Harrigan, S. i McGorry, P.D. (2002). Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 54, 223-230.

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

Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G. i Munk-Jorgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, 187, 510-515.

Arias, F. (2007). Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia. *Adicciones*, 19(2), 191-204.

Ariño-Viar, J., Ballesteros Rodríguez, J. i Gutierrez Fraile, M. (2003). *Alcoholismo y toxicomanías*. En Antonio Bulbena Vilarrasa, Germán E. Berrios y Pedro Fernández de Larrinoa Palacios (Eds.), *Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología* Barcelona (pp. 245-254). Barcelona: Masson.

- Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M. y Andreasen, N.C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379-388.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R. Caspi, A. i Moffitt, T.E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Axelrod, J. i Felder, C. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonist anandamide. *Neurochemical Research*, 23, 575-581.
- Ayres, A.M., Busatto, G.F., Menezes, P.R., Schaufelberger, M.S., Coutinho, L., Murray, R.M., McGuire, P.K., Rushe, T. i Scazufca, M. (2007). Cognitive deficits in first-episode psychosis: a population-based study in Sao Paulo, Brazil. *Schizophrenia Research*, 90, 338-343.
- Ayuso-Mateos, J.L., Gutierrez-Recacha, P., Haro, J.M. y Chisholm, D. (2006). Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophrenia Research*, 86, 194-201.
- Babinski, M.J. (1914). Contribution a l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (Agnosognosie). *Revue Neurologique*, 12, 845-888.
- Baeza, I., Graell, M., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., González-Pinto, A., Payá, B., Soutullo, C., de la Serna, E. i Arango, C. (2009). Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia Research*, 113, 129-137.

- Bar-Hamburger, R., Ezrashi, Y., Rosiner, I. i Steinberg, D. (2005). *Illegal drugs and alcohol abuse in Israel*. Israel: The Israel Anti-Drug Authority.
- Barrat, E., Beaver, W., White, R., Blakeney, P. i Adams, P. (1972). *The effects of the chronic use of marijuana on sleep and perceptual motor performance in humans*. En: Mark F. Lewis (Ed.), *Current Research in Marihuana* (pp. 163-193). New York: Academic Press.
- Bartkó, G., Herczeg, I. i Zádor, G. (1988). Clinical symptomatology and drug compliance in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 74-76.
- Batel, P. (2000). Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry*, 15(2), 115-122.
- Basu, C., Malhotra, A., Bhagat, A. i Varma, V. K. (1999). Cannabis psychosis and acute schizophrenia – a case control study from India. *European Addiction Research*, 5(2), 71-73.
- Beck, A.T., Baruch, E., Balter, J.M., Steer, R.A. i Warman, D.M. (2004). A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophrenia Research*, 68, 319-329.
- Benedet, M.J. i Alejandre, M. A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedet, M.J. i Alejandre, M. A. (2001). *TAVECI: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benson, D.F. i Stuss, D.T. (1990). Frontal lobe influences on delusions: a clinical perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 403-411.

Bernardson, G. i Gunne, L.M. (1972). Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers.

International Journal of the Addictions, 7, 9-16.

Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G.D. i Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 252, 86-92.

Bertschinger, H. (1916). Processes of recovery in schizophrenics. *Psychoanalysis*

Review, 3, 176-188.

Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M.J., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M. i Lieberman, J.A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.

Bilder, R., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S., Mayerhoff, D. i Lieberman, J. (1992). Intellectual deficits in first episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 437-448.

Bilder, R.M., Volavka, J., Lachman, H.M. i Grace, A.A. (2004). The catechol-o-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1943-1961.

Binder, J., Albus, M., Hubman, W., Scherer, J., Sobziack, N., Franz, U., Mohr, S. i Hecht, S. (1998). Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related to the early course of illness. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 70-77.

- Birchwood, M., Smith, J., Drury, V., Healy, J., Macmillan, F. i Slade, M.A. (1994). A Self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 62-67.
- Blanchard, J., Brown, S., Horan, W. i Sherwood, A. (2000). Substance use disorders in schizophrenia: review, integration and a proposed model. *Clinical Psychology Review*, 20(2), 207-234.
- Bleuler, E. (1983). *Lehrbuch der Psychiatrie* (15th ed.). Berlin: Springer.
- Block, R.I. i Ghoneim, M.M. (1993). Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology*, 110(1-2), 219-228.
- Bora, E., Erkan, A., Kayahan, B. i Veznedaroglu, B. (2007). Cognitive insight and acute psychosis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 61(6), 634-639.
- Boydell, J., Dean, K., Dutta, R., Giouroukou, E., Fearon, P i Murray, R. (2007). A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophrenia Research*, 93, 203-210.
- Buchy, L., Torres, I.J., Liddle, P.F. i Woodward, T.S. (2009). Symptomatic determinants of insight in schizophrenia spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 50(6), 578-583.
- Byrne, M., Agerbo, E., Mortensen, P.B. (2002). Family history of psychiatric disorders and age at first contact in schizophrenia: an epidemiological study. *British Journal of Psychiatry*, 43, 19-25.

- Cantwell, R., Brewin, J., Glazebrook, C., Daekin, T., Fox, R., Medley, I. i Harrison, G. (1999). Prevalence of substance abuse in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 174, 150-153.
- Carney, M.W.P., Bacelle, L. i Robinson, B. (1984). Psychosis after cannabis use. *British Medical Journal*, 288,1047.
- Casas, M., Bruguera, E., Roncero, C. i San, L. (Coor.) (2007). *Consenso sobre el consumo de cannabis de la Sociedad Española de Psiquiatria*. Barcelona: Glosa, S.L.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(1), 45-49.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R. i Craig, I.W. (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, 1117-1127.
- Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., Davidson-Sagi, N., i Davidson, M. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research*, 65, 87-94.
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C. i Gur, R.E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 24, 289-298.

- Chait, L.D. i Pierri, J. (1992). *Effects of smoked marijuana on human performance: a critical review*. En Laura Murphy i Andrzej Bartke (Eds.), *Marihuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology* (pp. 387-423). Boca Raton: CRC Press.
- Chambers, R.A., Krystal, J.H. i Self, D.W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 71-83.
- Chaudry, H.R., Moss, H.B., Bashir, A. i Suliman, T. (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion. *British Journal of Addiction*, 86, 1075-1081.
- Chopra, G.S. i Smith, J.W. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Archives of General Psychiatry*, 30, 24-27.
- Cohen, S., Lessin, P.J., Hahn, P.M. i Tyrrell, E.D. (1976). *A 94-day cannabis study*. En: Monique C. Braude i Stephen I. Szara (Eds.), *The Pharmacology of Marijuana* (pp. 661-626). New York: Raven Press.
- Cohen, M., Solowij, N. i Carr, V. (2008). Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42, 357-368.
- Collins, A.A., Remington, G.J., Coulter, K. i Birket, K. (1997). Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 27, 37-44.
- Compton, M.T., Whicker, N.E. i Hochman, K.M. (2007). Alcohol and cannabis use in urban, African American, first-episode schizophrenia-spectrum patients: associations with positive and negative symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(12), 1939-1945.
- Conners, C.K. (2002). *CPT II: Continuous Performance Test II*. Canada: MHS.

- Cook, M.A., Peters, E.R., Kuipers, E. i Kumari, V. (2005). Disease, deficit or denial? Models of poor insight in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 4-17.
- Corral, S., Arribas, D., Santamaría, P., Sueiro, M.J. i Pereña, J. (2005). *Escala de intel·ligència Wechsler para niños-IV*. Madrid: TEA Ediciones.
- Coulston, C., Perdices, M i Tennant, C.C. (2007). The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use and recency of use. *Schizophrenia Research*, 96, 169-184.
- Craddock, M., Asherson, P., Owen, M.J., Williams, J., McGuffin, P. i Farmer, A.E. (1996). Concurrent validity of the OPCRIT diagnostic system. Comparison of OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnosis. *British Journal of Psychiatry*, 169, 58-63.
- Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F., Marti N-Santos, R.O., Simões, M.V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., Santos Filho, A., Freitas-Ferrari, M.C., McGuire, P., Zuardi, A.W., Busatto, G. i Hallak, J.E. (2010). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, in press.
- Critchley, M. (1953). *The parietal lobes*. New York: Hafner Publishing Corporation.
- Crumlish, N., Whitty, P., Kamali, M., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., Lane, A., Kinsella, A., Larkin, C. i O'Callaghan, E. (2005). Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 449-455.

Cuesta, M.J. i Peralta, V. (1994). Lack of insight in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(2), 359-366.

Cuesta, M.J., Peralta, V., Zarzuela, A. i Zandio, M. (2006). Insight dimensions and cognitive function in psychosis: a longitudinal study. *BMC Psychiatry*, 6, 26.

Culver, C.M. i King, F.W. (1974). Neuropsychological assessment of undergraduate marijuana and LSD users. *Archives of General Psychiatry*, 31, 707-711.

D'Ambra, T.E., Eissenstat, M.A., Abt, J., Ackerman, J.H., Bacon, E.R., Bell, M.R., Carabateas, P.M., Josef, K.A., Kumar, V., Weaver III, J.D., Arnold, R., Casiano, F.M., Chippari, S.M., Haycock, D.A., Kuster, J.E., Luttinger, D.A., Stevenson, J.I., Ward, S.J., Hill, A., Khanolkar, A. i Makriyannis, A. (1996). C-attached aminoalkylindoles: Potent cannabinoid mimetics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6, 17-22.

David, A.S. (1990). On insight and psychosis: Discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83, 325-329.

David, A.S., Buchanam, A., Reed, A. i Almeida, O. (1992). The assessment of insight in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 161, 599-602.

David, A., Van Os, J., Jones, P., Harvey, I., Foerster, A. i Fahy, T. (1995). Insight and psychotic illness: cross-sectional and longitudinal associations. *British Journal of Psychiatry*, 167, 621-628.

Degenhardt, L. i Hall, W. (2001). The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults: Findings from National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychological Medicine*, 31(4), 659-668.

- Degenhardt, L. i Hall, W. (2002). Cannabis and Psychosis. *Current Psychiatry Reports*, 4, 191-196.
- Degenhardt, L., Tennant, C., Gilmour, S., Schofield, D., Nash, L., Hall, W. y McKay, D. (2007). The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychological Medicine*, 37, 927-934.
- De Hert, M.A.F., Simon, V., Vidovic, D., Franic, T., Wampers, M., Peuskens, J i van Winkel, R. (2009). Evaluation of the association between insight and symptoms in a large sample of patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 24, 507-512.
- De la Serna, E., Mayoral, M., Baeza, I., Arango, C., Andrés, P., Bombin, I., González, C., Rapado, M., Robles, O., Rodríguez-Sánchez, J.M., Zabala, A. i Castro-Fornieles, J. (2010). Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis. Differences between previous cannabis users and nonusers. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198, 159-162.
- Derogatis, L. (1994). *SCL-90-R. Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring and Procedures Manual*. Minneapolis: National Computer System.
- DeRosse, P., Kaplan, A., Burdick, K.E., Lencz, T i Malhotra, A. (2010). Cannabis use disorders in schizophrenia: Effects on cognition and symptoms. *Schizophrenia Research*, 120(1), 95-100.
- Dervaux, A., Bayle, F.J., Laqueille, X., Bourdel, M.C., Le Borgne, M.H., Olie, J.P. i Krebs, M.O. (2001). Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *American Journal of Psychiatry*, 158, 492-494.

Devane, W.A., Dysarz, F.A. 3rd, Hohnson, M.R., Melvin, L.S. i Howlett, A.C. (1988).

Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34, 605-613.

Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. i Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-1949.

Diana, M., Melis, M. y Gessa, G.L. (1998). Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB¹ receptors by cannabinoids. *European Journal of Neuroscience*, 10, 2825-2830.

Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T.R., Handley, R., Luzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S.A., Wiffen, B., Powell, J. i Murray, R.M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 488-491.

Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T. i Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory function. *Trends in Neurosciences*, 21, 521-528.

Dixon, L. (1999). Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research*, 35, S93-S100.

Dixon, L., Haas, G., Weiden, P., Sweeney, J. i Frances, A. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*, 148, 224-230.

- Donohoe, G., Corvin, A. i Robertson, I.H. (2005). Are the cognitive deficits associated with impairment insight in schizophrenia specific to executive task performance? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 803-808.
- Dornbush, R.L., Clare, G., Zaks, A., Crown, P., Volavska, J. i Fink, M. (1972). 21-day administration of marijuana in male volunteers. En: Mark F. Lewis (Ed.), *Current Research in Marijuana* (pp. 115-128). New York: Academic Press.
- Drake, R.E., Bartels, S.J., Teague, G.B., Noordsy, D.L. i Clark, R.E. (1993). Treatment of substance abuse in severely mentally ill patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 606-611.
- Drake, R.J. i Lewis, S.W. (2003). Insight and neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 165-173.
- Drake, R.E., Osher, F.C. i Wallach, M.A. (1989). Alcohol use and abuse in schizophrenic patients. A prospective community study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 177, 408-414.
- Drummond, L. (1986). Cannabis psychosis: a case report. *British Journal of Addiction*, 81, 139-140.
- D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Guerorguieva, R., Cooper, T.B. i Krystal, J.H. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis and addiction. *Biological Psychiatry*, 57, 594-608.
- D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.T., Braley, G., Gueorguieva, R. i Krystal, J.H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individual: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1558-1572.

- D'Souza, D.C., Sewell, R.A. i Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 413-431.
- Dubertret, C., Bidard, I., Adès, J. i Gorwood, P. (2006). Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophrenia Research*, 86, 284-290.
- Duke, P., Pantelis, C., McPhillips, M. i Barnes, T. (2001). Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *British Journal of Psychiatry*, 179, 509-513.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D. i Weinberger, D.R. (2001). Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 6917-6922.
- Eggen, S.M. i Lewis, D.A. (2007). Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB¹ receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cerebral Cortex*, 17, 175-191.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R.R. i Pratt, J.A. (2006). Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies. *Neurosciences and Biobehavioural Reviews*, 30, 680-695.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H.J., Moeller, M.R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G. i Hoehe, M.R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142, 295-301.

EMCDDA. (2005). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction. Annual Report 2005. The State of the drugs problem in Europe*. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities.

Eskey, A. (1958). Insight and prognosis. *Journal of Clinical Psychology*, 14, 426-429.

Eva, J. (1992). Cannabis psychosis. *Psychiatric Bulletin*, 16, 310-311.

Falkai, P., Tepest, R., Schulze, T.G., Müller, D.J., Rietschel, M., Maier, W., Träber, F., Block, W., Schild, H.H., Steinmetz, H., Gaebel, W., Honer, W.G., Schneider-Axmann, T. i Wagner, M. (2004). Etiopathogenetic mechanisms in long-term course of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 37(supple. 2), 136-140.

Favrat, B., Ménétrey, A., Augsburger, M., Rothnizen, L.E., Appenzeller, M., Buclin, T., Pin, M., Mangin, P. i Giroud, C. (2005). Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry*, 5, 17.

Felder, C.C. i Glass, M. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 38, 179-200.

Fenning, S., Naisberg-Fenning, S. i Craig, T.J. (1996). Assessment of insight in psychotic disorders. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 33, 175-187.

Fergusson, D.M. i Horwood, L.J. (2000). Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort. *New Zealand Medical Journal*, 113, 156-158.

Fergusson, D.M., Horwood, L.J. i Swain-Campbell, N.R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, 15-21.

- Firts, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M. i Williams, J.B.W. (1997). *User's guide for the Structured Clinical Diagnostic Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Fletcher, J.M., Page, J.B., Francis, D.J., Copeland, K., Naus, M.J., Davis, C.M., Morris, R., Kranskoft, D. i Satz, P. (1996). Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, 53(11), 1051-1057.
- Fowler, I., Carr, V., Carter, N. i Lewin, T. (1998). Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 443-455.
- Frank, I.M., Lessin, P.J., Tyrrell, E.D., Hahan, P.M. i Szara, S. (1976). *Acute and cumulative effects of marijuana smoking in hospitalized subjects: a 36-day study*. En: Monique C. Braude i Stephen I. Szara (Eds.), *The Pharmacology of Marijuana* (pp. 673-679). New York: Raven Press.
- Friis, S., Sundet, K., Rund, B.R., Vaglum, P. i McGlashan, T.H. (2002). Neurocognitive dimensions characterizing patients with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 181, 85-90.
- Gaoni, Y. i Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemistry Society*, 86, 1646.
- Gardner, E.L. (2005). Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 263-284.
- Gerstmann, J. (1942). Problem of imperception of disease and of impaired body territories with organic lesions. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 48, 890-913.
- Geschwind, N. (1965). Disconnection syndromes in animals and man. *Brain*, 88, 237-294.

- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S. i Andreasen, N. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.
- Golden, C.J. (1994). *Stroop. Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
- Gomes, F.V., Resstel, L.B., Guimarães, F.S. (2010). The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. *Psychopharmacology*, in press.
- González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Álvarez-Jiménez, M., Rodríguez-Sánchez, J.M., Pelayo-Terán, J.M., Pérez-Iglesias, R. i Vázquez-Barquero, J.L. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatry Research*, 41, 968-977.
- González-Pinto, A., Vega, P., Ibañez, B., Mosquera, F., Barbeito, S., Gutierrez, M., de Azua, S.R., Ruíz, I. y Vieta, E. (2008). Impact cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1210-1216.
- Goodman, C., Knoll, G., Isakov, V. i Silver, H. (2005). Insight into illness in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 46, 284-290.
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C.L., Natarajan, L. i Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta analytic review. *Journal of International Neuropsychology Society*, 9, 679-689.
- Grant, I., Rochford, J., Fleming, T. i Stunkard, A. (1973). A neuropsychological assessment of the effects of moderate marijuana use. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 156, 278-280.

- Grech, A., Van Os, J., Jones, P.B., Lewis, S.W. i Murray, R.M. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry*, 20, 349-353.
- Greenfeld, D., Strauss, J.S., Bowers, M.B. i Mandelkern, M. (1989). Insight and interpretation of illness in recovery from psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 245-252.
- Gregg, L., Barrowclough, C. i Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 494-510.
- Gruber, A.J. i Pope, H.G. (1994). Cannabis psychotic disorder: does it exist? *American Journal on Addictions*, 3,72-83.
- Guy, W. i Ban, T. (1982). The AMDP-System. Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology. Springer-Verlag, Berlin, West Germany.
- Hajos, N., Katona, I., Naiem, S.S., MacKie, K., Ledent, C., Mody, I i Freund, T.F. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 12, 3239-3249.
- Hall, W. (1987). A simplified logic of causal inference. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 21, 507-513.
- Hall, W. (1998). Cannabis use and psychosis. *Drug and alcohol review*, 17, 433-444.
- Hall, W. i Degenhardt, L. (2000). Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 26-34.
- Hall W. i Degenhardt, L. (2004). *Is there a specific "cannabis psychosis"?* En David Castle y Robin Murray (Eds), *Marijuana and Madness* (pp.89-100). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall, W. i Solowij, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *Lancet*, 352, 1611-1616.

- Hall, W., Solowij, N. i Lemon, J. (1994). *The Health and Psychological Consequences of Cannabis use*. Canberra: Australian Publishing Service.
- Hambrecht, M. i Häfner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40, 1155-1163.
- Hambrecht, M. i Häfner, H. (2000). Cannabis, vulnerability and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 468-475.
- Harding, T. i Knight, F. (1973). Marijuana-modified mania. *Archives of General Psychiatry*, 29, 635-637.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. i Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heinrichs, D.W., Cohen, B.P. i Carpenter, W.T., Jr. (1985). Early insight and the management of the schizophrenic descompensation. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 173, 133-138.
- Heishman, S.J., Arasteh, K. i Stitzer, M.L. (1996). Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory and performance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58, 93-101.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R, Wittchen, H.U. i Van Os, J. (2005a). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, 330, 11.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D. i Van Os, J. (2005b). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 608-612.
- Henquet, C., Rosa, A., Delespaul, P., Papiol, S., Fañanás, L., Van Os, J. i Myin-Germeys, I. (2009). COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary

assessment study of “switching on” hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(2), 156-160.

Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fañanás, L., Drukker, M., Ramekers, J.G. i van Os, J. (2006). An experimental study of catechol-*o*-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2748-2757.

Hill, A.B. (1965). The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.

Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D.W., Morris, L. i DeLisi, L.E. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 898-903.

Holthausen, E.A., Wiersma, D., Sitskoorn, M.M., Hijman, R., Dingemans, P.M., Schene, A.H. i van den Bosch, R.J. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research*, 112, 1-11.

Hutton, S., Puri, B., Duncan, L., Robbins, T., Barnes, T. i Joyce, E. (1998). Executive function in first episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28, 463-473.

Imade, A.G.T. i Ebie, J.C. (1991). A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83, 134-136.

Irving, A.J., Coutts, A.A., Harvey, J., Rae, M.G., Mackie, K., Bewick, G.S. i Pertwee, R.G. (2000). Functional expression of cell surface cannabinoid CB¹ receptors on presynaptic inhibitory terminals in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, 98, 253-262.

- Isbell, H., Gorodetzky, C.W., Jasinski, D., Claussen, U., von Spulak, F. i Korte, F. (1967). Effects of (-) delta-9-trans-tetrahydrocannabinol in man. *Psychopharmacologia*, *11*, 184-188.
- Iversen, L.L. (2001). *Marihuana. Conocimiento científico actual*. Barcelona: Ariel.
- Jockers-Scherübl, M.C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gómez-Carrillo de Castro, A. i Kühl, K.P. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*, 1054-1063.
- Jones, R.T. i Benowitz, N. (1976). *The 30-day trip clinical studies of cannabis tolerance and dependence*. En: Monique C. Braude i Stephen I. Szara (Eds.), *The Pharmacology of Marijuana* (pp. 627-642). New York: Raven Press.
- Jones, R.T. i Stone, G.C. (1970). Psychological studies of marijuana and alcohol in man. *Psychopharmacologia*, *18*, 108-117.
- Kaminski, N.E., Abood, M.E., Kessler, F.K., Martin, B.R. i Schatz, A.R. (1992). Identification of a functionally relevant cannabinoid receptor on mouse spleen cells that is involved in cannabinoid-mediated immune modulation. *Molecular Pharmacology*, *42*, 736-742.
- Kandel, D. (1975). Stages in adolescent involvement in drug use. *Science*, *190*, 912-914.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 13-23.

Katz, G., Durst, R., Shufman, E., Bar-Hamburger, R. i Grunhaus, L. (2010). Cannabis abuse and severity of psychotic and affective disorders in Israeli psychiatric inpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 51, 37-41.

Kay, S.R., Fizbein, A. i Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.

Keefe, R.S., Eesley, C.E. i Poe, M.P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 688-691.

Kemp, R. i David, A. (1996). Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients. *British Journal of Psychiatry*, 169, 444-450.

Kendler, K.S., Gallagher, T.J., Abelson, M.J. i Kessler, R.C. (1996). Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1022-1031.

Keshavan, M.S., Rabinowitz, J., DeSmedt, G., Harvey, P.D. i Schooler, N. (2004). Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 187-194.

Kessler, R.C. i Üstün, T.B. (2004). The World Mental Health (WMH) survey initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *International Journals of Methods in Psychiatric Research*, 13, 93-121.

Khantzian, E.J., Mack, J.E. i Schatzberg, A.F. (1974). Heroin use as an attempt to cope: clinical observations. *American Journal of Psychiatry*, 131(2), 160-164.

- Kim, D. i Thayer, S.A. (2001). Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *Journal of Neuroscience*, 21, RC146.
- Kremen, W.S., Vinogradov, S., Poole, J.H., Schaefer, C.A., Deicken, R.F., Factor-Litvak, P. i Brown, A.S. (2010). Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: A 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophrenia Research*, 118, 1-5.
- Kumra, S., Thaden, E., DeTomas, C. i Kranzler, H. (2005). Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 73, 369-371.
- Langfeldt, G. (1956). The prognosis in schizophrenia. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, Suppl. 110.
- Laroi, F., Fannemel, M., Ronneberg, U., Flekkoy, K., Opjordsmoen, S., Dullerud, R. i Haakonsen, M. (2000). Unawareness of illness in chronic schizophrenia and its relationship to structural brain measures and neuropsychological test. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 100, 49-58.
- Laviolette, S.R., i Grace, A.A. (2006). The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learnings circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(14), 1597-1613.
- Leweke, F.M., Schneider, U., Thies, M., Munte, T.F. i Emrich, H.M. (1999). Effects of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology (Berl)*, 142, 230-235.

- Lewis, A. (1968). *A review of the international clinical literature*. En Cannabis: Report by the Advisory Committee on Drug Dependence. London: Her Majesty's Stationery Office.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Liddle, P. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Lin, I.F., Spiga, R. i Fortsch, W. (1979). Insight and adherence to medication in chronic schizophrenics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 40, 430-432.
- Lincoln, T.M., Lümann, E. i Rief, W. (2007). Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1324-1342.
- Lindemann, E. i Malamud, W. (1934). Experimental analysis of the psychopathological effects of intoxicating drugs. *American Journal of Psychiatry*, 90, 853-881.
- Lindenmayer, J.P., Grochowski, S. i Hyman, R.B. (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophrenia Research*, 14(3), 229-234.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M. i Lenior, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M. i Lenior, M.E. (1995). Symptom dimensions of schizophrenic and cannabis abuse: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 15, 16.

- Liraud, F. i Verdoux, H. (2002). Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. *Encephale*, 28, 160-168.
- Lishman, W.A. (1987). *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*, (2nd ed). Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Lysaker, P. i Bell, M. (1994). Insight and cognitive impairment in schizophrenia: performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sortin Test. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 656-660.
- Lysaker, P.H., Bell, M.D., Bryson, G. i Kaplan, E. (1998). Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impariments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 297-301.
- Lysaker, P.H. i Salyers, M.P. (2007). Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: association with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(4), 290-298.
- Mackay, A.V.P., Iversen, L.L. Rossor, M. Spokes, E., Bird, E., Arregui, A., Creese, I., i Snyder, S.H. (1982). Increased dopamine receptors in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 991-997.
- Malone, D.T., Hill, M.N. i Rubino, T. (2010). Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 511-522.
- Marková, I.S. i Berrios, G.E. (1992). The assessment of insight in clinical psychiatry: a new scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 159-164.

Marková, I.S. i Berrios, G.E. (1995). Insight in clinical psychiatry revisited. *Comprehensive Psychiatry*, 36(5), 367-376.

Marková, I.S., Roberts, K.H., Gallagher, C., Boos, H., McKenna, P i Berrios, G.E. (2003). Assessment of insight in psychosis: a re-standardization of a new scale. *Psychiatry Research*, 119, 81-88.

Mathers, D. i Ghodse, A.H. (1992). Cannabis and psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*, 161, 648-653.

Mathers, D., Ghodse, A.H., Caan, A. i Scott, S. (1991). Cannabis use in a large sample of acute psychiatric admissions. *British Journal of Addiction*, 86, 779-784.

Mayer-Gross, W. (1920). Über die stellungnahme zur abgelaufenen akuten psychose. *Zeitschripte für die Gesmate Neurologie und Psychiatrie*, 60, 160-212.

Mayor's, C. (1944). *The marijuana problem in the city of New York*. Lancaster, P.A.: Jacques Catell Press.

McEvoy, J.P., Apperson, J., Appelbaum, P.S., Ortilip, P., Brecosky, J., Hammill, K., Geller, J.L. i Roth, L. (1989). Insight in shizophrenia: its relationship to acute psychopathology. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 177, 43-47.

McEvoy, J.P., Freter, S., Merritt, M. i Apperson, L.J. (1993). Insight about psychosis among outpatients with schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, 44, 883-884.

McEvoy, J.P., Hartman, M., Gottlieb, D., Godwin, S., Apperson, L.J. i Wilson, W. (1996). Common sense, insight and neuropsychological test performance in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 635-641.

- McGlashan, T.H., Levy, S.T. i Carpenter, W.T., Jr. (1975). Integration and sealing over: Clinically distinct recovery styles from schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 32, 1269-1272.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., McCauley, C. i Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 28, 2-13.
- McGuire, P., Jones, R., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P. i Murray, R. (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis associated psychosis. *Schizophrenia Research*, 15, 277-281.
- McKay, D.R. i Tennant, C.C. (2000). Is the grass greener? The link between cannabis and psychosis. *The Medical Journal of Australia*, 172(6), 284-286.
- Mechoulam, R. (1970). Marihuana chemistry. *Science*, 168, 1159-1163.
- Mechoulam, R. (1973). *Cannabinoid Chemistry*. En Raphael Mechoulam (Ed.), *Marijuana Chemistry, Metabolism, Pharmacology and Clinical Effects* (pp. 1-99). New York: Academic Press.
- Mechoulam, R. Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N.E., Schatz, A.R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B.R., Compton, D.R., Pertwee, R.G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J. i Vogel, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50(1), 83-90.
- Mechoulam, R. i Edery, H. (1973). *Structure-activity relationships in the cannabinoid series*. En Raphael Mechoulam (Ed.), *Marijuana Chemistry, Metabolism, Pharmacology and Clinical Effects* (pp. 101-136). New York: Academic Press.

- Mechoulam, R. i Hanus, L. (2004). *The cannabinoid system: from the point of view of a chemist*. En David Castle y Robin Murray Eds.), *Marijuana and Madness* (pp.1-18). Cambridge: Cambridge University Press.
- Melges, F.T., Tinklenberg, J.R., Hollister, L.E. i Gillespie, H.K. (1970). Temporal desintegration and depersonalization during marihuana intoxication. *Archieves of General Psychiatry*, 23(3), 204-210.
- Melis, M., Gessa, G.L. i Diana, M. (2000). Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24, 993-1006.
- Melis, M., Pistis, M., Perra, S., Muntoni, A.L., Pillolla, G. i Gessa GL. (2004). Endocannabinoids mediated presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons throught activation of CB¹ receptors. *Journal of Neuroscience*, 24(1), 53-62.
- Meltzer, H.Y. (2001). Putting metabolic side effects into perspective: risks versus benefits of atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 40-41.
- Mendelson, J.H., Babor, T.F., Kuehnle, J.C., Rossi, A.M., Bernstein, J.G., Mello, N.K. i Greenberg, I. (1976). Behavioral and biological aspects of marijuana use. *Annals of New York Academy of Sciences*, 282, 186-210.
- Mendhiratta, S.S., Wig, N.N. i Varma, V.K. (1978). Some psychological correlates of long-term heavy cannabis users. *British Journal of Psychiatry*, 132, 482-486.
- Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P.D., Kolachana, B., Kippenhan, S., McInerney-Leo, A., Nussbaum, R., Weinberger, D.R. i Berman, K.F. (2005). Midbrain dopamine and

prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype.

Nature Neuroscience, 8, 594-596.

Miller, P., Lawrie, S.M., Hodges, A., Clafferty, R., Cosway, R. i Johnstone, E.C. (2001).

Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edimburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, 338-342.

Mintz, A.R., Dobson, K.S., i Rommey, D.M. (2003). Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 61, 75-88.

Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A. i Daly D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(8), 2921-2927.

Mohamed, S., Fleming, S., Penn, D.L. i Spaulding, W. (1999). Insight in schizophrenia: its relationship to measures of executive functions. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 525-531.

Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S. i Andreassen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-754.

Moore, O., Cassidy, E., Carr, A. i O'Callaghan, E. (1999). Unawareness of illness and its relationship with depression and self-deception in schizophrenia. *European Psychiatry*, 14, 264-269.

- Moreau, J.J. (1973). *Hashish and Mental Illness*. New York: Raven Press. (Versió original 1845).
- Moreira, F.A., Aguiar, D.C. i Guimarães, F.S. (2006). Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(8), 1466-1471.
- Moritz, S., Andreasen, B., Perro, C., PERSIST Study Group, Schikel, M., Krausz, M. i Naber, D. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 33-37.
- Mueser, K.T., Drake, R.E. i Wallach, M.A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 26(6), 717-734.
- Munro, S., Thomas, K.L. i Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, 61-65.
- Murray, M.R., Morrison, P.D., Henquet, C. i Di Forti, M. (2008). Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 885-895.
- Negrete, J.C., Knapp, W.P., Douglas, D. i Smith, W.B. (1986). Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychological Medicine*, 16, 515-520.
- Nopoulos, P., Flashman, L., Flaum, M., Arnd, S. i Andreasen, N. (1994). Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 29-37.

- NSDUH. (2004). *Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health: national findings*. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F. i Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 29-39.
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y. i Toru M. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385, 634-636.
- Onyango, R.S. (1986). Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients. *British Journal of Addiction*, 81, 419-423.
- Ottani, A. i Giuliani, D. (2001). HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Reviews*, 7, 131-145.
- Overall, J.E. i Gorham, D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Page, J.B., Fletcher, J. i True, W.R. (1988). Psychosociocultural perspectives on chronic cannabis use: The Costa Rican follow up. *Journal of Psychoactive Drugs*, 20, 57-65.
- Palson, A., Thulin, S.O. i Tunving, K. (1982). Cannabis psychoses in South Sweden. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 66, 311-321.
- Panariello, F., O'Driscoll, L., de Souza, R.P., Tiwari, A., Manchia, M., Kennedy, J. i De Luca, V. (2010). Age at onset in Canadian schizophrenia patients: admixture analysis. *Schizophrenia Research*, 122, 278-279.

- Pelayo-Terán, J.M., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Carrasco-Martín, E., Vázquez-Barquero, J.L. i Crespo-Facorro, B. (2010). Catechol-*o*-methyltransferase (COMT) Val¹⁵⁸Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: Clinical-onset implications. *Psychiatry Research*, in press.
- Pencer, A. i Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28, 48-54.
- Peralta, V. i Cuesta, M.J. (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85, 127-130.
- Peralta, V. i Cuesta, M.J. (1994). Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 22(4), 1-7.
- Peralta, V. i Cuesta, M.J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research*, 49, 269-285.
- Phillips, L.J., Curry, C., Young, A.R., Yuen, H.P., Adlard, S. i McGorry, P.D. (2002). Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an “ultra” high-risk group. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(6), 800-806.
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neurosciences*, 4(11), 873-884.
- Piomelli, D., Beltramo, M., Giuffrida, A. i Stella, N. (1998). Endogenous cannabinoid signalling. *Neurobiology of Disease*, 5, 462-473.

- Pistis, M., Ferraro, L., Pira, L., Flore, G., Tanganelli, S., Gessa, G.L. i Devoto, P. (2002). Delta-9-tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 948, 155-158.
- Pompili, M., Amador, X.F., Girardi, P., Harkavy-Friedman, J., Harrow, M., Kaplan, K., Krausz, M., Lester, D., Meltzer, H.Y., Modestin, J., Montross, L.P., Moertensen, P.B., Munk-Jorgensen, P., Nielsen, J., Nordentoft, M., Saarién, P.I., Zisook, S., Wilson, S.T. i Tatarelli, R. (2007). Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change to future. *Annals of General Psychiatry*, 16, 6-10.
- Poole, R. i Brabbins, C. (1996). Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 168, 135-138.
- Pope, H.G., Gruber, A. J., Hudson, J.L., Huestis, M.A. i Yergelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909-915.
- Pope, H.G., Gruber, A. J. i Yergelun-Todd, D. (2001). Residual neuropsychological effects of cannabis. *Current Psychiatry Reports*, 3, 507-512.
- Pyne, J.M., Bean, D. i Sullivan, G. (2001). Characteristics of patients with schizophrenia who do not believe they are mentally ill. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 189, 146-153.
- Redolar-Ripoll, D. (2008). *Cerebro y adicción*. Barcelona: Editorial UOC.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L. i Goodwin, F.K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of American Medical Association*, 264(19), 2511-2518.

- Reitan, R. M. i Wolfson, D. (1993). *The Halstead–Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*, (2nd ed.). Tucson, A.Z.: Neuropsychology Press.
- Richfield, J. (1954). An analysis of the concept of insight. *Psychoanalytic Quarterly*, 23, 390-409.
- Riley, E.M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V.C., O’Ceallaigh, S., Fannon, D.G., Tennakoon, L., Santamaria, M., Soni, W., Morris, R.G. i Sharma, T. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis: evidence of specific deficits. *Schizophrenia Research*, 43, 47-55.
- Rolfe, M., Tang, M., Sabally, S., Todd, J., Sam, E. i Hatib N’Jie, A. (1993). Psychosis and cannabis abuse in the Gambia: a case-control study. *British Journal of Psychiatry*, 163, 798-801.
- Rosa, A., Peralta, V., Cuesta, M.J., Zarzuela, A., Serrano, F., Martínez-Larrea, A i Fañanás, L. (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from siblings pairs discordant for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1110-1112.
- Rosenthal, R. (1998). Is schizophrenia addiction prone? *Current Opinion in Psychiatry*, 11, 45-48.
- Rossell, S.L., Coakes, J., Shapleske, J., Woodruff, P.W. i David, A.S. (2003). Insight: its relationship with cognitive function, brain volume, and symptoms in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 33(1), 111-119.
- Rothman, K.J. i Greenland, S. (Eds.) (1998). *Modern Epidemiology*, (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven.

- Rottanburg, D., Robbins, A.H. Ben-Arie, O., Teggin, A. i Elk, R. (1982). Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet*, 2, 1364-1366.
- Rubin, P., Holm, A., Møller-Madsen, S., Videbech, P., Hertel, C., Povlsen, U.J. i Hemmingsen, R. (1995). Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 35-43.
- Ruíz, A., Barrio, G. i Mata, J.M. (2004). *Informe 2004 del Observatorio Español sobre drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España*. España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ruíz-Veguilla, M., Gurpegui, M., Barrigón, M.L., Ferrín, M., Marín, E., Rubio, J.L., Gutiérrez, B., Pintor, A. i Cervilla, J. (2009). Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophrenia Research*, 107, 158-164.
- Ruíz, A.I., Pousa, E., Duñó, R., Crosas, J.M., Cuppa, S. y Garcia-Ribera, C. (2007). Adaptación al español de la escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (SUMD). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35, 1-8.
- Rund, B.R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
- Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T.K., Midboe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P. i McGlashan, T. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 466-472.

Salyers, M.P. i Mueser, K.T. (2001). Social functioning, psychopathology and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 109-123.

Sañudo-Peña, M.C i Walker, J.M. (1997). Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of the rat. *Journal of Neurophysiology*, 77, 1635-1638.

Saracco-Alvarez, R., Rodriguez-Verdugo, S., García-Anaya, M. i Fresán, A. (2009). Premorbid adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Research*, 165, 234-240.

Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P. i Gur, R.C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 154-131.

Schneider, F.R. i Siris, S.G. (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 641-652.

Scholes, K.E. i Martin-Iverson, M.T. (2009). Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 17, 1-12.

Schuckit, M.A. (1994). Can marijuana cause a long-lasting psychosis? *Drug Abuse Alcoholism Newslett*, 23, 1-4.

Schuepbach, D., Keshavan, M.S., Kmiec, J.A. i Sweeney, J.A. (2002). Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53, 249-261.

Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 199-207.

Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36, 241-263.

Schwartz, R.H., Gruenewald, P.J., Klitzner, M. i Fedio, P. (1989). Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases of Childrens*, 143, 1214-1219.

Schwartz, R.H. i Smith, S.D. (2004). Suicidability and psychosis: the predictive potential symptomatology and insight into illness. *Journal of Psychiatry Research*, 38, 185-191.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1988). The Scottish first episode schizophrenia study V: on year follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 152, 470-476.

Seisdedos, N, Corral, S., Cordero, A., de la Cruz, M.V., Hernández, M.V. i Pereña, J. (1999). *WAIS III. Manual técnico*. Madrid: TEA Ediciones.

Seltzer, J., Conrad, C. i Cassens, G. (1997). Neuropsychological profiles in schizophrenia: paranoid versus undifferentiated distinctions. *Schizophrenia Research*, 23, 131-138.

Sembhi, S. i Lee, J.W.Y. (1999). Cannabis use in psychotic patients. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 529-532.

- Sevy, S., Burdick, K.E., Visweswarajah, H., Addelmessih, S., Lukin, M., Yechiam, E. i Bechara, A. (2007). Iowa Gambling Task in schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophrenia Research*, 92, 74-84.
- Sevy, S., Robinson, D.G., Holloway, S. Alvir, J.M., Woerner, M.G., Bider, R., Goldman, R., Lieberman, J. i Kane, J. (2001). Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenic and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(5), 367-374.
- Sewell, R.A., Ranganathan, M. i D'Souza, D.C. (2009). Cannabinoids and psychosis. *International Journal of Psychiatry*, 21(2), 152-162.
- Shad, M.U., Muddasani, S. i Keshavan, M.S. (2006). Prefrontal Subregions and dimensions of insight in first-episode schizophrenia. A pilot study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146, 35-42.
- Shad, M.U., Muddasani, S., Prasad, K., Sweeney, J.A. i Keshavan, M. (2004). Insight and prefrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Neuroimage*, 22, 1315-1320.
- Smith, T.E., Hull, J.W., Goodman, M., Hedayat-Harris, A., Wisson, D.F., Israel, L.M. i Munich, R.L. (1999). The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 102-108.
- Smith, T. i Smith, H. (1846). Process for preparing cannabine or hem resin. *Pharmaceutical Journal*, 6, 171-173.
- Solomons, K., Neppe, V. M. i Kuyl, J.M. (1990). Toxic cannabis psychosis is a valid entity. *South African Medical Journal*, 78, 476-481.

- Solowij, N. (1998). *Cannabis and cognitive functioning*. New York: Cambridge University Press.
- Souief, M.I. (1976). Differential associations between chronic cannabis use and brain function deficits. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 282, 323-343.
- Soyka, M., Albus, M., Immler, B., Kathmann, N. i Hippus, H. (2001). Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics-are there differences? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 232-238.
- Soyka, M. i Ufer, S. (2002). Aggressiveness in schizophrenia: prevalence, psychopathological and sociodemographic correlates. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 70(4), 171-177.
- Spencer, D.J. (1971). Cannabis-induced psychosis. *International Journal of the Addictions*, 6, 323-326.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M. y First, M.B. (1992). The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID-I). History, rationale and description. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 630-636.
- Stahl, S.M. (2002). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Ariel Neurociencia.
- Stefanis, N.C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C.N. i Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99(10), 1333-1341.
- Stefanopoulou, E., Romero-Lafuente, A., Saez-Fonseca, J.A. i Huxley, A. (2009). Insight, global functioning and psychopathology amongst in-patient clients with schizophrenia. *Psychiatric Q Journal Articles*, 80, 155-165.

- Stephens, J., Astrup, C. i Mangrum, J. (1966). Pronostic factors in recovered and deteriorated schizophrenics. *American Journal of Psychiatry*, 122, 1116-1121.
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R. y White, C. (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 75, 135-137.
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A. i Montegue, L. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, 65, 75-86.
- Stuss, D.T. i Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven.
- Suesser, M. (1991). What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 133, 635-648.
- Sweeney, J.A., Haas, G.L., Keilp, J.G. i Long, M. (1991). Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year follow-up study. *Psychiatry Research*, 38, 63-76.
- Takahashi, K.A. i Linden, D.J. (2000). Cannabinoid receptor modulation of synapses received by cerebellar Purkinje cells. *Journal of Neurophysiology*, 83, 1167-1180.
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J. i Baldessarini, R.J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 86, 251-255.

Talbott, J.A. i Teague, J.W. (1969). Marihuana psychosis: acute toxic psychosis associated with the use of cannabis derivatives. *Journal of the American Medical Association*, 210, 299-302.

Tapert, S.F., Granholm, E., Leedy, N.G. i Brown, S.A. (2002). Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *Journal of International of Neuropsychology Society*, 8, 873-883.

Tennant, F.S. i Groesbeck, C.J. (1972). Psychiatric effects of hashish. *Archives of General Psychiatry*, 27, 133-136.

Thacore, V.R. i Shukla, S.R.P. (1976). Cannabis and psychosis and paranoid schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 33, 383-386.

Thaker, G.K. i Carpenter, W.T. (2001). Advances in schizophrenia. *Nature Medicine*, 7, 667-671.

Thomas, H. (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 42, 201-207.

Thorncroft, G. (1990). Cannabis and psychosis: is there epidemiological evidence for an association? *British Journal of Psychiatry*, 157, 25-33.

Thorncroft, G. (1992). Is "cannabis psychosis" a distinct category? *European Psychiatry*, 7, 277-282.

Tien, A.Y. i Anthony, J.C. (1990). Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experience. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 473-480.

- Tiffin, J. i Asher, E.J. (1948). The Purdue Pegboard: norms and studies of reliability and validity. *Journal of Applied Psychology*, 31(6), 615.
- Todd, A.R. (1946). Hashish. *Experientia*, 2, 55-60.
- Torrey, E. F. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*, 58, 101-115.
- Townsend, L.A., Malla, A.K. i Norman, R.M.G. (2001). Cognitive functioning in stabilized first episode psychosis patients. *Psychiatry Research*, 104, 119-131.
- Townsend, L.A. i Norman, R.M.G. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 4(1), 61-68.
- Townsend, L.A., Norman, R.M.G., Malla, K., Rychlo, A. i Ahmed, R.R. (2002). Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 113, 69-81.
- Tracy, J.I., Josiassen, R.C. i Bellack, A. (1995). Neuropsychology of dual diagnosis: understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, 15, 67-97.
- Tunving, K. (1985). Psychiatric effects of cannabis use. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72, 209-217.
- Tunving, K. (1987). Psychiatric aspects of cannabis use in adolescents and young adults. *Pediatrician*, 14, 83-91.

Turner, C.E., Elsohly, M.A. i Boeren, E.G. (1980). Constituents of Cannabis Sativa L. XVII.

A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products*, 43, 169-234.

Van Os, J., Bak, M., Bijl, R.V., De Graaf, R. i Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319-327.

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

Van Os, J., Jones, F.P., Harvey, I., Sham, P., Lewis, S., Bebbington, P., Toone, B., Williams, M. i Murray, M. (1996). Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome. *Psychological Medicine*, 26, 161-176.

Van Putten, T., Crumpton, E. i Yale, C. (1976). Drug refusal in schizophrenia and the wish to be crazy. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1443-1446.

Veen, N.D., Selten, J.P., van der Tweel, I., Feller, W.G., Hoek, H.W. y Kahn, R.S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 501-506.

Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Orozco-Giménez, C. i Pérez-García, M. (2004). Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant and opioid abuse. *Neuropsychology Review*, 14(1), 1-41.

Verdoux, H., Gindre, C., Sorbara, F., Tournier, M. i Swendsen, D. (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychological Medicine*, 33(1), 23-32.

Villalta-Gil, Vilaplana, M., Ochoa, S., Dolz, M., Usall, J., Haro, J.M., Almenara, J., González, J.L. i Lagares, C. (2006). Four symptom dimensions in outpatients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 384-388.

Von Hagen, K.O. i Ives, E.R. (1939). Two autopsied cases of anosognosia. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society*, 4, 41-44.

Warrington, W.K. (1962). The completion of visual forms across hemianopic defects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 25, 208-217.

Wciórka, J. (1988). A clinical typology of schizophrenic patients' attitudes towards their illness. *Psychopathology*, 21, 259-266.

Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised: Administration and coring manual*. San Antonio, T.X.: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition: Administration and coring manual*. San Antonio, T.X.: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2005). *Wechsler Intelligence Scale for Childrens-Fourth Edition: Administration and coring manual*. San Antonio, T.X.: Psychological Corporation.

Wig, N.N. i Varma, V.K. (1977). Pattern of long term heavy cannabis use in North India and its effects on cognitive functions: a preliminary report. *Drug and Alcohol Dependence*, 2, 211-219.

Wilson, R.I. i Nicoll, R.A. (2002). Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*, 296(5568), 678-682.

Wing, J.K., Cooper, J.E. i Sartorius, N. (1974). *The measurement and classification of Psychiatric Symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press.

Wittchen, H.U., Lachner, G., Wunderlich, U. i Pfister, H. (1998). Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33, 568-578.

Wollner, H.J., Matchett, J.R., Levine, J. i Loewe, S. (1942). Isolation of a Physiologically active tetrahydrocannabinol from cannabis sativa resin. *Journal of the American Chemical Society*, 64(1), 26-29.

World Health Organization. (1990). *Composite International Diagnostic Interview*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (1999). *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (version 2.1). Geneva: WHO-Assessment, Classification and Epidemiology.

Wylie, A.S., Scott, R.T.A. i Burnett, S.J. (1995). Psychosis due to "Skunk". *British Medical Journal*, 311, 125.

Yildiz, M., Yazici, A. i Böke, O. (2010). Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: a Multi Center Cross-Sectional Case Record Study. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 21(3), 213-224.

Zammit, S., Allebeck, P., Andréasson, S., Lundberg, I. i Lewis, G. (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia: in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325, 1199-1201.

Zenalati, T.V., Biojone, C., Moreira, F.A., Guimarães, F.S. i Joca, S.R. (2010). Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. *British Journal of Pharmacology*, 159(1), 122-128.

Ziedonis, D., Richardson, T., Lee, E., Petrakis, I. i Kosten, T. (1992). Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*, 28, 309-314.

10. ANNEXOS

Annex 1. Consentiment informat de l'estudi.

“DIFERÈNCIES DE GÈNERE EN PRIMERS EPISODIS PSICÒTICS”

Benvolgut/da Sr./Sra

Sol·licitem la seva col·laboració per participar en el projecte d'investigació “Diferències de gènere en persones amb primers episodis psicòtics”. Aquest projecte ajudarà a ampliar el nostre coneixement sobre les diferències entre homes i dones que pateixen un primer episodi psicòtic.

L'estudi implica tres sessions d'avaluació amb vostè i una sessió amb un/a familiar seu/va. Li seran administrats una sèrie de qüestionaris i escales sobre la seva malaltia, el seu funcionament psicosocial, el nivell cognitiu, tractament i ús de serveis sanitaris, entre altres.

Se li tornarà a citar per realitzar la mateixa avaluació al cap d'un any.

La participació en aquesta investigació és totalment voluntària i es pot retirar d'ella en qualsevol moment sense que hagi de donar explicacions a ningú. La negativa a participar a la investigació no tindria cap repercussió en el seu tractament. En qualsevol cas, participi o no en l'estudi, seguirà rebent les visites habituals.

Tota la informació sobre vostè i la seva malaltia serà tractada de manera confidencial i només podrà tenir accés a ella els professionals responsables de la seva atenció.

Si desitja més informació sobre aquest projecte pot parlar amb els professionals responsables d'aquest estudi.

**CONSENTIMENT INFORMAT PER A L'ESTUDI DE
Diferències de Gènere en Primers Episodis Psicòtics.**

Jo, el Sr./Sra.accedeixo a participar en l'estudi d'investigació "Diferències de gènere en persones amb primers episodis psicòtics" i manifesto que :

1. He rebut i comprès la informació sobre l'estudi en el que participaré.
2. He rebut un full informatiu que explica les característiques de l'estudi.
3. He estat informat de les implicacions derivades de la meva participació.
4. Sóc conscient que la meva participació és voluntària i em puc retirar en el moment que decideixi sense haver de donar explicacions i sense que repercuteixi en la meva atenció.
5. D'acord amb la L.O. 15/1999, de 13 Decembre i de Protecció de Dades de Caràcter Personal (article 3, punt 6 del Reial Decret 223/2004), declaro haver estat informat del registre de dades de Sant Joan de Déu-SSM i de la seva utilització per recerca per part de l'investigador principal del projecte.

Estic d'acord en participar en l' estudi.

Pacient:

Investigador/a:

Firma:

Firma:

En, a ___ de de 200___

Annex 2. Qüestionari Sociodemogràfic i Clínic.

QÜESTIONARI SOCIO-DEMOGRÀFIC I CLÍNIC

FILIACIÓ

1. Codi del malalt: _____
2. Data de la recollida de la informació:
 - a. Fase aguda: _____
 - b. Fase estable: _____
3. Centre d'ingrés: _____
4. Número d'H.C.: _____
5. Inicials del/la pacient: _____

DADES SOCIO-DEMOGRÀFIQUES

6. Sexe: 1.-Home__ 2.-Dona__
7. Data de naixement: __/__/____
8. Estudis realitzats:
 - a. Cap
 - b. Primaris
 - c. Secundaris
 - d. Universitaris

DADES SOCIO-ECONÒMIQUES

9. Situació laboral (darrer mes):
 - a. Estudiant
 - b. Actiu
 - c. Inactiu

DADES FAMILIARS

10. Genograma

11. Paterns: Desconegut:____ Difunt (data de defunció):____ Viu:____

a. Data de naixement:____/____/____

b. Hi ha antecedents paterns de malaltia mental?

No:____ Sí:____ Quines?:_____

12. Materns: Desconegut:____ Difunt (data de defunció):____ Viu:____

c. Data de naixement:____/____/____

d. Hi ha antecedents materns de malaltia mental?

No:____ Sí:____ Quines?:_____

DADES CLÍNiques

Diagnòstic DSM_IV_TR:

13. Eix I:_____

14. Eix II:_____

15. Altres malalties:

No:____ Sí:____ Quines?:_____

16. Data d'inici dels primer símptomes (similars als de l'episodi actual):

17. Medicació actual (en el dia de la visita):

Annex 3. Qüestionari sobre hàbits tòxics.

HÀBITS TÒXICS

INICI DEL CONSUM DE:

- CAFEÏNA: (cafè, té, cola, etc): _____
- TABAC: _____
- ALCOHOL: _____
- CANNABIS: _____
- HIPNOSEDANTS: _____
- ÈSTIMULANTS (èxtasi i amfetamines): _____
- OPIACIS: _____
- COCAÏNA: _____
- AL·LUCINÒGENS: _____

FI DEL CONSUM DE:

- CAFEÏNA: (cafè, té, cola, etc): _____
- TABAC: _____
- ALCOHOL: _____
- CANNABIS: _____
- HIPNOSEDANTS: _____
- ESTIMULANTS: _____
- OPIACIS: _____
- COCAÏNA: _____
- AL·LUCINÒGENS: _____

QUANTITAT DEL CONSUM DE:

- CAFEÏNA: (cafè, té, cola, etc): _____ (tasses/día; ampolles 33 c./día)
- TABAC: _____ (Nº cigarretes/día)
- ALCOHOL _____ (Nº unitats/día)
- CANNABIS: _____ (Nº cigarretes amb THC/dia)
- HIPNOSEDANTS: _____
- ESTIMULANTS: _____
- OPIACIS: _____
- COCAÏNA: _____
- AL·LUCINÒGENS: _____

* (Unitat d'alcohol: 280 ml de cervesa, 1 got de vi- 125 ml, 1 copa d'aperitiu - 70 ml, 1 copa de licor 25 ml.)

FREQÜÈNCIA DE CONSUM:

- TABAC:**
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. BAIX CONSUM = 1 paquet setmana
 4. CONSUM MITJÀ = 1 paquet cada dos dies
 5. ALT CONSUM = 1 paquet diari o més
- CAFÉÏNA:**
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. BAIX CONSUM = menys 1 café diari
 4. CONSUM MITJÀ = 1 café diari
 5. ALT CONSUM = més d'un café diari
- ALCOHOL**
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI
- CANNABIS**
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI
- SEDANTS**
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI

- ESTIMULANTS
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI
- OPIACIS
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI
- COCAÏNA
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI
- AL·LUCINÒG.:
1. NO CONSUM
 2. CONSUM OCASIONAL
 3. CONSUM MENSUAL
 4. MÉS D'UN CONSUM MENSUAL
 5. CONSUM SETMANAL
 6. MÉS D'UN CONSUM SETMANAL
 7. UN CONSUM DIARI
 8. MÉS D'UN CONSUM DIARI

PATRO DE CONSUM:

1. ÚS
2. ABÚS
3. DEPENDÈNCIA

- CAFEÏNA: (cafè, té, cola, etc): _____
- TABAC: _____
- ALCOHOL: _____
- CANNABIS: _____
- HIPNOSEDANTS: _____
- ESTIMULANTS: _____
- OPIACIS: _____
- COCAÏNA: _____
- AL·LUCINÒGENS: _____

SEGONS CRITERIS DSM_IV_TR

ESTAT ACTUAL:

1. CONSUM AL MOMENT DE L'ENTREVISTA
2. ENTRE 1 I 6 MESOS SENSE CONSUMIR
3. EL CONSUM ES REMONTA AL MENYS ALS 6 MESOS PREVIS A L'ENTREVISTA

- CAFEÏNA: _____
- TABAC: _____
- ALCOHOL: _____
- CANNABIS: _____
- HIPNOSEDANTS: _____
- ESTIMULANTS: _____
- OPIACIS: _____
- COCAÏNA: _____
- AL·LUCINÒGENS: _____

Annex 4. Escales Clíniques.

PANSS

1.- Absent 2.- Mínim 3.- Lleuger 4.-Moderat 5.- Moderat-sever
6.- Sever 7.- Extrem 9.- Desconegut.

▪ P1-Deliris	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ P2-Desorg. Conceptual	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ P3- Comp. al·lucinatori	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ P4- Excitació	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ P5- Grandiositat	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ P6- Suspiciàcia/Perjudici	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ P7- Hostilitat	1	2	3	4	5	6	7	9

▪ N1- Embotiment afectiu	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ N2- Retraïment emocional	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ N3- Contacte Pobre	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ N4- Retraïment social	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ N5- Dificultat pens. abst.	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ N6- Abs.d'esp. i fluïdesa	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ N7- Pens. estereotipat	1	2	3	4	5	6	7	9

▪ PG1- Preocup. Somàtiques	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG2- Ansietat	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG3- Sentiments culpa	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG4- Tensió motora	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG5- Manierismes i postur.	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG6- depressió	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG7- Retard motor	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG8- Manca col·laboració	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG9- Inusuals cont. pensam.	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG10- desorientació	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG11- Atenció deficient	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG12- Abs de judici i insight	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG13- Tr. de la volició	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG14- control def. d'impul	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG15- preocupació	1	2	3	4	5	6	7	9
▪ PG16- evitació social actv	1	2	3	4	5	6	7	9

SUMD

0= ítem no relevante 1= conciencia 3 = conciencia intermedia 5= no hay conciencia

		ACTUAL
1	Conciencia de poseer un trastorno mental	
2	Conciencia de la repercusión de los efectos secundarios	
3	Conciencia de las consecuencias sociales de poseer un trastorno mental	
4	Conciencia de poseer alucinaciones	
b	Atribución	
5	Conciencia de poseer delirios	
b	Atribución	
6	Conciencia de poseer un desorden del pensamiento	
b	Atribución	
7	Conciencia de tener un efecto inapropiado	
B	Atribución	
8	Conciencia de tener una apariencia inusual	
b	Atribución	
9	Conciencia de tener una conducta estereotipada o rituales	
b	Atribución	
10	Conciencia de tener un juicio social empobrecido	
b	Atribución	
11	Conciencia de poseer un bajo control de los impulsos agresivos	
b	Atribución	
12	Conciencia de poseer un bajo control de los impulsos sexuales	
b	Atribución	
13	Conciencia de poseer un enlentecimiento o empobrecimiento del habla (alogia)	
b	Atribución	
14	Conciencia de poseer un aplanamiento o embotamiento afectivo	

b	Atribución	
15	Conciencia de presentar síntomas abúlicos o de apatía	
b	Atribución	
16	Conciencia de presentar anhedonia o asociabilidad	
b	Atribución	
17	Conciencia de poseer un bajo nivel atencional	
b	Atribución	
18	Conciencia de presentar síntomas de confusión-desorientación	
b	Atribución	
19	Conciencia de presentar un contacto visual inusual (evitación, traspasar con la mirada...)	
b	Atribución	
20	Conciencia de poseer pobres relaciones sociales	
b	Atribución	

CONCIENCIA GLOBAL

ATRIBUCIÓN DE SINTOMAS

CONCIENCIA DE SÍNTOMAS

Annex 5. Escales Neuropsicològiques.

- *TAVEC/TAVECI*
- *STROOP*
- *TMT*
- *DÍGITOS*
- *VOCABULARIO*

TAVEC/TAVECI

RECUERDO LIBRE INMEDIATO

(Lista A – 5 ensayos)

INSTRUCCIONES

EN NINGÚN CASO SE DEJARÁN A LA VISTA DEL SUJETO LAS INSTRUCCIONES NI LAS PÁGINAS DE ESTE CUADERNILLO DE REGISTRO.

Ensayo 1

Lea al pie de la letra las siguientes instrucciones diciendo:

«Escuche atentamente porque voy a leerle lo que vamos a hacer; supongamos que va a ir a la compra el lunes. Le voy a leer la lista de las cosas que tiene que comprar.

Escuche atentamente porque, cuando haya terminado de leerle, le voy a pedir que me repita todas las cosas de esa lista que pueda recordar. Puede decir las en cualquier orden, pero ha de decir todas las que recuerde.

¿Ha comprendido bien lo que tiene que hacer?»

Si el sujeto tiene alguna duda (o si cree que podría tenerla), repítale las instrucciones; si no está seguro de que el sujeto ha comprendido lo que tiene que hacer, pregúntele:

«¿Qué tiene que hacer?»

Una vez que tenga claro que el sujeto ha comprendido, diga:

«¿Preparado/a?»

Sólo debo yo ver a intervenir para decir (una sola vez):

«¿Algo más?»

¿Está seguro de que no recuerda ninguna cosa más?»

Ensayo 2

Diga al pie de la letra:

«Voy a repetirle la lista de la compra del lunes.

Escuche atentamente porque, cuando haya terminado de leerle, le volveré a pedir que me repita todas las cosas que recuerde, en cualquier orden.

Ha de decirme también todas las cosas que ya ha dicho la primera vez. ¿Preparado/a?»

Ensayos 3 a 5

Presentará cada uno de estos tres ensayos diciendo al pie de la letra:

«Voy a repetirle la lista de la compra del lunes.

Escuche atentamente porque de nuevo, le pediré después que me diga todas las cosas que recuerde, en cualquier orden y sin dejarse las que ya me haya dicho las veces anteriores.

¿Preparado/a?»

(Lista A)

1 Taladradora	5 Uvas	9 Laurel	13 Romero
2 Limones	6 Comino	10 Mandarinas	14 Piña
3 Cazadora	7 Medias	11 Sierra	15 Tornillos
4 Azafrán	8 Pala	12 Zapatos	16 Guantes

C = Correctas I = Intrusiones P = Perseveraciones Estrat. = Uso de estrategias Sem. = Agrupación semántica Seri. = Agrupación serial

ENSAYO 1					ENSAYO 2					ENSAYO 3					ENSAYO 4					ENSAYO 5				
Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.		Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.		Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.		Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.		Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.	
1		C I P Sem Seri			1		C I P Sem Seri			1		C I P Sem Seri			1		C I P Sem Seri			1		C I P Sem Seri		
2		C I P Sem Seri			2		C I P Sem Seri			2		C I P Sem Seri			2		C I P Sem Seri			2		C I P Sem Seri		
3		C I P Sem Seri			3		C I P Sem Seri			3		C I P Sem Seri			3		C I P Sem Seri			3		C I P Sem Seri		
4		C I P Sem Seri			4		C I P Sem Seri			4		C I P Sem Seri			4		C I P Sem Seri			4		C I P Sem Seri		
5		C I P Sem Seri			5		C I P Sem Seri			5		C I P Sem Seri			5		C I P Sem Seri			5		C I P Sem Seri		
6		C I P Sem Seri			6		C I P Sem Seri			6		C I P Sem Seri			6		C I P Sem Seri			6		C I P Sem Seri		
7		C I P Sem Seri			7		C I P Sem Seri			7		C I P Sem Seri			7		C I P Sem Seri			7		C I P Sem Seri		
8		C I P Sem Seri			8		C I P Sem Seri			8		C I P Sem Seri			8		C I P Sem Seri			8		C I P Sem Seri		
9		C I P Sem Seri			9		C I P Sem Seri			9		C I P Sem Seri			9		C I P Sem Seri			9		C I P Sem Seri		
10		C I P Sem Seri			10		C I P Sem Seri			10		C I P Sem Seri			10		C I P Sem Seri			10		C I P Sem Seri		
11		C I P Sem Seri			11		C I P Sem Seri			11		C I P Sem Seri			11		C I P Sem Seri			11		C I P Sem Seri		
12		C I P Sem Seri			12		C I P Sem Seri			12		C I P Sem Seri			12		C I P Sem Seri			12		C I P Sem Seri		
13		C I P Sem Seri			13		C I P Sem Seri			13		C I P Sem Seri			13		C I P Sem Seri			13		C I P Sem Seri		
14		C I P Sem Seri			14		C I P Sem Seri			14		C I P Sem Seri			14		C I P Sem Seri			14		C I P Sem Seri		
15		C I P Sem Seri			15		C I P Sem Seri			15		C I P Sem Seri			15		C I P Sem Seri			15		C I P Sem Seri		
16		C I P Sem Seri			16		C I P Sem Seri			16		C I P Sem Seri			16		C I P Sem Seri			16		C I P Sem Seri		
17		C I P Sem Seri			17		C I P Sem Seri			17		C I P Sem Seri			17		C I P Sem Seri			17		C I P Sem Seri		
18		C I P Sem Seri			18		C I P Sem Seri			18		C I P Sem Seri			18		C I P Sem Seri			18		C I P Sem Seri		
19		C I P Sem Seri			19		C I P Sem Seri			19		C I P Sem Seri			19		C I P Sem Seri			19		C I P Sem Seri		
20		C I P Sem Seri			20		C I P Sem Seri			20		C I P Sem Seri			20		C I P Sem Seri			20		C I P Sem Seri		
TOTALES					TOTALES					TOTALES					TOTALES					TOTALES				

RECUERDO LIBRE INMEDIATO

(Lista B)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluido el quinto ensayo de aprendizaje de la lista A, diga textualmente:

«Supongamos ahora que va a ir a comprar también el martes. Voy a leerle una nueva lista de cosas que tiene que comprar. Cuando haya terminado de leerla le voy a pedir que me diga todas las cosas que recuerda, en cualquier orden.»

¡Preparado! »

1 Espumadera	5 Kiwis	9 Pimentón	13 Albaricoques
2 Cerezas	6 Batidora	10 Fresas	14 Trucha
3 Atún	7 Ajo	11 Gallos	15 Orégano
4 Hierbabuena	8 Lenguados	12 Platos	16 Cazuela

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.
1		C I P	Sem Serl
2		C I P	Sem Serl
3		C I P	Sem Serl
4		C I P	Sem Serl
5		C I P	Sem Serl
6		C I P	Sem Serl
7		C I P	Sem Serl
8		C I P	Sem Serl
9		C I P	Sem Serl
10		C I P	Sem Serl
11		C I P	Sem Serl
12		C I P	Sem Serl
13		C I P	Sem Serl
14		C I P	Sem Serl
15		C I P	Sem Serl
16		C I P	Sem Serl
17		C I P	Sem Serl
18		C I P	Sem Serl
19		C I P	Sem Serl
20		C I P	Sem Serl

ANOTACIONES

TOTALES

C = Correctas **I = Intrusiones** **P = Perseveraciones** **Estrat. = Uso de estrategias**
Sem. = Agrupación semántica **Serl. = Agrupación seral**

RECUERDO LIBRE A CORTO PLAZO

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluido el único ensayo de aprendizaje de la lista B, diga textualmente:

«Ahora dígame todas las cosas que recuerde de la lista del lunes, la que le he leído cinco veces.

¿Preparado/a?»

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.	
1		C I P	Sem	Seri
2		C I P	Sem	Seri
3		C I P	Sem	Seri
4		C I P	Sem	Seri
5		C I P	Sem	Seri
6		C I P	Sem	Seri
7		C I P	Sem	Seri
8		C I P	Sem	Seri
9		C I P	Sem	Seri
10		C I P	Sem	Seri
11		C I P	Sem	Seri
12		C I P	Sem	Seri
13		C I P	Sem	Seri
14		C I P	Sem	Seri
15		C I P	Sem	Seri
16		C I P	Sem	Seri
17		C I P	Sem	Seri
18		C I P	Sem	Seri
19		C I P	Sem	Seri
20		C I P	Sem	Seri

TOTALES

--	--	--	--	--

ANOTACIONES

C = Correctas I = Intrusiones P = Perseveraciones Estrat. = Uso de estrategias
 Sem. = Agrupación semántica Seri. = Agrupación serial



RECUERDO LIBRE A LARGO PLAZO

(Lista A)

Hora exacta: ____:____

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de transcurridos los 20 minutos, anote de nuevo la hora y diga textualmente:

«Ahora dígame todas las cosas que recuerde de la lista del lunes, la que le he leído cinco veces.

¿Preparado/a?»

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.
1		C I P	Sem. Seri.
2		C I P	Sem. Seri.
3		C I P	Sem. Seri.
4		C I P	Sem. Seri.
5		C I P	Sem. Seri.
6		C I P	Sem. Seri.
7		C I P	Sem. Seri.
8		C I P	Sem. Seri.
9		C I P	Sem. Seri.
10		C I P	Sem. Seri.
11		C I P	Sem. Seri.
12		C I P	Sem. Seri.
13		C I P	Sem. Seri.
14		C I P	Sem. Seri.
15		C I P	Sem. Seri.
16		C I P	Sem. Seri.
17		C I P	Sem. Seri.
18		C I P	Sem. Seri.
19		C I P	Sem. Seri.
20		C I P	Sem. Seri.

ANOTACIONES

TOTALES

--	--	--	--

C = Correctas | I = Intrusiones | P = Perseveraciones | Estrat. = Uso de estrategias
 Sem. = Agrupación semántica | Seri. = Agrupación serial

RECUERDO A LARGO PLAZO CON CLAVES SEMÁNTICAS

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluida la prueba de recuerdo libre a largo plazo, diga:

«Dígame todas las cosas de la lista del lunes que son prendas de vestir...; ahora las que son frutas...; ahora las que son herramientas...; ahora las que son especias...»

PRENDAS DE VESTIR		FRUTAS		HERRAMIENTAS		ESPECIAS	
Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P		C I P

TOTALES PARCIALES

TOTALES PARCIALES

TOTALES PARCIALES

TOTALES PARCIALES

TOTAL C

TOTAL I

TOTAL P

ANOTACIONES

RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluida la prueba anterior, diga:

«Voy a leerle una lista de cosas que se pueden comprar. Después de cada cosa, diga **SÍ** si esa cosa estaba en la lista del lunes, y **NO** si no estaba en ella.

¿Preparado/a?»

NOTA: Si el sujeto dice no estar seguro de si la palabra estaba o no en la lista del lunes, o si pregunta, se le dirá que no se le puede contestar y que ha de decidirlo él mismo. Se le repetirá:

«Dígame si _____ estaba en la lista del lunes.»

DÉ LA VUELTA A LA HOJA Y EN ELLA ENCONTRARÁ LA TABLA «RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO» CON LA LISTA DE PALABRAS Y CON SUS POSIBLES CONTESTACIONES

TABLA DE PUNTUACIÓN 2

Resumen de resultados de Recuerdo libre inmediato (listas A y B)

	1	2	3	4	5	Total	Ensayo B
Correctas							
Intrusiones							
Paseveraciones							
E. semántica							
E. serial							

TABLA DE PUNTUACIÓN 3

Resumen de respuestas correctas y de uso de estrategias semánticas en las pruebas de recuerdo a corto y largo plazo

	RL-CP	RCL-CP	RL-LP	RCL-LP
Correctas				
E. semántica				
E. serial				

TABLA DE PUNTUACIÓN 4

Porcentaje de palabras recordadas en cada región de la lista

	Primacia	Media	Recencia	Total
Correctas				
Fórmula	$\frac{\text{Primacia}}{\text{Total}} \times 100$	$\frac{\text{Media}}{\text{Total}} \times 100$	$\frac{\text{Recencia}}{\text{Total}} \times 100$	
Porcentaje				100%

TABLA DE PUNTUACIÓN 8

Puntuaciones directas (PD) y puntuaciones típicas (PT) en cada variable del TAVEC

	VARIABLES	PD (%)	PT
1	RI-A1		
2	RI-A5		
3	RI-A1		
4	RI-B		
5	Rg-Pr		
6	Rg-Md		
7	Rg-Rc		
8	RL-CP		
9	RCL-CP		
10	RL-LP		
11	RCL-LP		
12	ESem-RI-A		
13	ESem-RI-B		
14	ESem-RL-CP		
15	ESem-RL-LP		
16	ESer-RI-A		
17	ESer-RI-B		
18	ESer-RL-CP		
19	ESer-RL-LP		
20	P		
21	I-RL		
22	I-RCL		
23	Recon-Ac		
24	FP		
25	Discriminabilidad		
26	Seajo		
27	RI-B frente a RI-A1		
28	RL-CP frente a RI-A5		
29	RCL-CP frente a RCL-LP		
30	RL-LP frente a RL-CP		
31	RCL-LP frente a RL-LP		
32	Recon-AC frente a RL-LP		
33	Recon-AC frente a RCL-LP		

TABLA DE PUNTUACIÓN 5

Resumen de errores producidos en las pruebas de Recuerdo

TIPO DE ERROR	Lista A Ensayos 1-5	Lista B	Recuerdo a corto plazo		Recuerdo a largo plazo		TOTAL
			Libre	Claves	Libre	Claves	
Intrusiones recuerdo libre							
Intrusiones recordo con claves							
Paseveraciones							

TABLA DE PUNTUACIÓN 6

Resultados de la prueba de Reconocimiento

Total aciertos	
Total falsos positivos	
Índice 1: Discriminabilidad	
Índice 2: Sesgo de respuesta	

TABLA DE PUNTUACIÓN 7

Índices comparativos de los resultados obtenidos en diferentes pruebas del TAVEC

Índice 3: RI-B Δ frente a RI-A1	
Índice 4: RL-CP Δ frente a RI-A5	
Índice 5: RCL-CP Δ frente a RCL-LP	
Índice 6: RL-LP Δ frente a RL-CP	
Índice 7: RCL-LP Δ frente a RL-LP	
Índice 8: Recon-AC Δ frente a RL-LP	
Índice 9: Recon-AC Δ frente a RCL-LP	

Fórmula para el cálculo de los índices 3 a 9

$\frac{\text{PD del valor 2}^\circ - \text{PD del valor 1}^\circ}{\text{PD del valor 1}^\circ} \times 100$	Ejemplo
	$\text{Índice 9} = \frac{(\text{RCL-LP}) - (\text{Recon-AC})}{(\text{Recon-AC})} \times 100$

* IMPORTANTE. Las casillas sombreadas se utilizan aquí para completar la columna PD de la tabla 8.

RECUERDO LIBRE INMEDIATO

(Lista A – 5 ensayos)

INSTRUCCIONES

EN NINGÚN CASO SE DEJARÁN A LA VISTA DEL NIÑO LAS INSTRUCCIONES NI LAS PÁGINAS DE ESTE CUADERNILLO DE REGISTRO.

Ensayo 1

Lea al pie de la letra las siguientes instrucciones diciendo:

Escucha atentamente porque voy a leerle lo que vamos a hacer.

Supongamos que vas a ir a la compra el lunes. Te voy a leer la lista de las cosas que tienes que comprar.

Escucha atentamente porque, cuando hayas terminado de leerla, te voy a pedir que me repitas todas las cosas que puedas recordar de esa lista.

Puedes decir las en cualquier orden, pero has de decir todas las que recuerdes.

¿Has comprendido bien lo que tienes que hacer?

Si el niño tiene alguna duda (o si cree que podría tenerla), repítale las instrucciones; si no estás seguro de que el niño haya comprendido lo que tiene que hacer, pregúntale:

¿Qué tienes que hacer?

Una vez que tenga claro que el niño ha comprendido, diga:

¡Preparado!

Le pondrá en marcha la grabadora y no se apagará hasta concluida la prueba de recuerdo a corto plazo con claves semánticas. Lea la lista y diga:

Ahora dime todas las que recuerdes.

¡Solo debe volver a intervenir para decir (una sola vez):

¿Algo más?

¿Estás seguro de que no recuerdas ninguna cosa más?

Ensayo 2

Diga al pie de la letra:

Voy a repetirte la lista de la compra del lunes.

Escucha atentamente porque, cuando haya terminado de leerla, te volveré a pedir que me repitas todas las cosas que recuerdes, en cualquier orden.

Has de decirme también todas las cosas que ya has dicho la primera vez.

¿Preparado!

Ensayos 3 a 5

Presentará cada uno de estos tres ensayos diciendo al pie de la letra:

Voy a repetirte la lista de la compra del lunes.

Escucha atentamente porque de nuevo, te pediré después que me digas todas las cosas que recuerdes, en cualquier orden y sin dejarte las que ya me hayas dicho las veces anteriores.

¿Preparado!

RECUERDO LIBRE INMEDIATO

(Lista B)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluido el quinto ensayo de aprendizaje de la lista A, diga textualmente:

Supongamos ahora que vas a ir a comprar también el martes. Voy a leerte una nueva lista de cosas que tienes que comprar. Cuando haya terminado de leerla te voy a pedir que me digas todas las cosas que recuerdes de esa nueva lista, en cualquier orden.

¿Preparado/a?

1 Periquito	5 Tortuga	9 Estantería	13 Canario
2 Plátanos	6 Cama	10 Loro	14 Albaricoques
3 Mesilla	7 Hamster	11 Sofá	15 Escritorio
4 Melocotones	8 Sandía	12 Kiwis	

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.	
1		C P	Sem Sem	ANOTACIONES
2		C P	Sem Seri	
3		C P	Sem Seri	
4		C P	Sem Seri	

RECUERDO LIBRE A CORTO PLAZO

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluido el único ensayo de aprendizaje de la lista B, diga textualmente:

Ahora dime todas las cosas que recuerdes de la lista del lunes, la que te he leído cinco veces.

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.
1		C P	Sem Seri
2		C P	Sem Seri
3		C P	Sem Seri
4		C P	Sem Seri
5		C P	Sem Seri
6		C P	Sem Seri
7		C P	Sem Seri
8		C P	Sem Seri
9		C P	Sem Seri
10		C P	Sem Seri
11		C P	Sem Seri
12		C P	Sem Seri
13		C P	Sem Seri
14		C P	Sem Seri
15		C P	Sem Seri
16		C P	Sem Seri
17		C P	Sem Seri
18		C P	Sem Seri
19		C P	Sem Seri
20		C P	Sem Seri

ANOTACIONES

TOTALES

--	--	--	--

C = Correctas | I = Intrusiones | P = Perseveraciones

Sem. = Agrupación semántica | Seri. = Agrupación serial

RECUERDO LIBRE A LARGO PLAZO

(Lista A)

Hora exacta: _____ : _____

INSTRUCCIONES

Transcurridos 20 minutos, tras las prueba de Recuerdo a corto plazo con claves semánticas, anote de nuevo la hora y diga textualmente:

¿Recuerdas la lista de la compra que te he leído antes? Me refiero a la lista del lunes, aquella que te he leído cinco veces. Repíteme otra vez todas las cosas que puedas recordar de ella.

Nº	Respuestas	TIPO	Estrat.
1		C P	Sem Seri
2		C P	Sem Seri
3		C P	Sem Seri
4		C P	Sem Seri
5		C P	Sem Seri
6		C P	Sem Seri
7		C P	Sem Seri
8		C P	Sem Seri
9		C P	Sem Seri
10		C P	Sem Seri
11		C P	Sem Seri
12		C P	Sem Seri
13		C P	Sem Seri
14		C P	Sem Seri
15		C P	Sem Seri
16		C P	Sem Seri
17		C P	Sem Seri
18		C P	Sem Seri
19		C P	Sem Seri
20		C P	Sem Seri

ANOTACIONES

TOTALES

--	--	--	--

C = Correctas I = Intrusiones P = Perseveraciones
 Sem. = Agrupación semántica SerL. = Agrupación serial

RECUERDO A LARGO PLAZO CON CLAVES SEMÁNTICAS

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluida la prueba de recuerdo libre a largo plazo, diga:

Dime todas las cosas de la lista del lunes que son para ponerse...; ahora todas las que son para trabajar en el colegio..., ahora todas las que son frutas...

PRENDAS DE VESTIR		MATERIAL ESCOLAR		FRUTAS	
Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO	Respuestas	TIPO
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P
	C I P		C I P		C I P

TOTALES PARCIALES

TOTALES PARCIALES

TOTALES PARCIALES

TOTAL C

TOTAL I

TOTAL P

ANOTACIONES

C = Correctas I = Intrusiones P = Perseveraciones
Sem. = Agrupación semántica Seri. = Agrupación serial

RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO

(Lista A)

INSTRUCCIONES

Inmediatamente después de concluida la prueba anterior, diga textualmente:

Antes te he leído dos listas de la compra: la lista del lunes, que te leí cinco veces, y la lista del martes, que te leí una sola vez. ¿Recuerdas?

Ahora voy a leerte otra lista de cosas que se puedan comprar.

Después de cada cosa di SÍ si esa cosa estaba en la lista del lunes y di NO si no estaba en ella.

¿Has comprendido?

Asegúrese de que el niño ha comprendido y diga:

¿Preparado/a?

NOTA: Si el niño dice no estar seguro de si la palabra estaba o no en la lista del lunes, o si pregunta, se le dirá que no se le puede contestar y que ha de decidirlo él mismo. Se le repetirá:

«Dime si _____ estaba en la lista del lunes.»

DÉ LA VUELTA A LA HOJA Y ENCONTRARÁ LA TABLA
«RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO» CON LA
LISTA DE PALABRAS Y CON SUS POSIBLES CONTESTACIONES

RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO

ÍTEM	SNV?	DESGLOSE
Bragas		A
Flores		NR
Cama		BSO
Carpeta		A
Camiseta		PR
Platanos		BC
Lechuga		NR
Limonos		A
Raqueta		RF
Libros		A
Canario		NC
Manzanas		PR
Estanteria		BSO
Peluche		RF
Sal		NR
Calcefines		A
Melones		A
Tortuga		NC
Goma		PR
Sofá		BSO
Uvas		A
Aspirinas		RF
Cucharillas		NR
Estuche		A
Peras		PR
Falda		A
Hamster		NC
Muequito		RF
Sandía		BC
Zapatos		A
Fresas		A
Regla		A
Albaricoques		BC
Boligratos		PR
Pajillos		NR
Kwai		BC
Manilla		RF
Rotuladores		A
Periquito		NC
Escritorio		BSO
Clavos		NR
Mandarinas		A
Chaqueta		A
Jersey		PR
Sifones		RF
TOTALES		<input type="text"/> A <input type="text"/> BC <input type="text"/> BSO <input type="text"/> NC <input type="text"/> PR <input type="text"/> RF <input type="text"/> NR

LEYENDA:

- A = Lista A
- BC = Lista B compartidas
- BSO = Lista B supraordenadas
- NC = Lista B no compartidas
- PR = Prototípicas
- RF = Relación fonética
- NR = No relacionadas

Discrim. = $1 - \frac{\text{Falsos positivos} + \text{Omissiones}}{45} \times 100$

$1 - \frac{\text{ } + \text{ }}{45} \times 100 = \text{ }$

Sesgo = $\frac{\text{Falsos positivos} - \text{Omissiones}}{\text{Falsos positivos} + \text{Omissiones}}$

$\frac{\text{ } - \text{ }}{\text{ } + \text{ }} = \text{ }$

NOTA: Para el cálculo del sesgo, si Omissiones o Falsos positivos es igual a 0, sustituya el 0 por un 1.

TABLA DE PUNTUACIÓN 1
Estabilidad del aprendizaje y regiones de primacia, media y recencia

RECUERDO INMEDIATO						Corto plazo	Largo plazo
LISTA A	1	2	3	4	5		
Limones							
Bragas							
Carpeta							
Calcefines							
Mandarinas							
Libros							
Melones							
Falda							
Estuche							
Uvas							
Regla							
Zapatos							
Fresas							
Chaqueta							
Rotuladores							
TOTALES							
Sem							
Ser							

Omissiones: $15 - A =$

Falsos positivos: $BC + BSO + NC + PR + RF + NR =$

TABLA DE PUNTUACIÓN 2

Resumen de resultados de Recuerdo libre inmediato (listas A y B)

	1	2	3	4	5	Total	Ensayo B
Correctas	1				1	2	2
Intrusiones							
Perseveraciones							
Semántica					1	1	1
Serial					1	1	1

TABLA DE PUNTUACIÓN 3

Resumen de respuestas correctas y de uso de estrategia semánticas en las pruebas de recuerdo a corto y largo plazo

	RL-CP	RCI-CP	RL-LP	RCI-LP
Correctas	2	1	1	1
Semántica	1		1	
Serial	1		1	

TABLA DE PUNTUACIÓN 4

Porcentaje de palabras recordadas de cada región de la lista

	Primacia	Media	Recencia	Total
Correctas	1	1	1	3
Fórmula	$\frac{\text{Primacia}}{\text{Total}} \times 100$	$\frac{\text{Media}}{\text{Total}} \times 100$	$\frac{\text{Recencia}}{\text{Total}} \times 100$	
Porcentaje	33%	33%	33%	100%

TABLA DE PUNTUACIÓN 5

Resumen de errores producidos en las pruebas de Recuerdo

TIPO DE ERROR	Lista A Ensayos 1-5		Lista B		Recuerdo a corto plazo		Recuerdo a largo plazo		TOTAL
	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves	
Intrusiones recuerdo libre					1		1		2
Intrusiones recuerdo con claves	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Perseveraciones									1

TABLA DE PUNTUACIÓN 6
Resultados de la prueba de Reconocimiento

Total aciertos	12
Total falsos positivos	10
Índice 1: Discriminabilidad	10
Índice 2: Sesgo de respuesta	10

TABLA DE PUNTUACIÓN 7
Índices comparativos de los resultados obtenidos en diferentes pruebas del TAVECI

Índice 3: RI-B frente a RI-A1	10
Índice 4: RL-CP frente a RI-A5	10
Índice 5: RCI-CP frente a RCI-LP	10
Índice 6: RL-LP frente a RL-CP	10
Índice 7: RCI-LP frente a RL-LP	10
Índice 8: Recon-AC frente a RL-LP	10
Índice 9: Recon-AC frente a RCI-LP	10

TABLA DE PUNTUACIÓN 8

Puntuaciones directas (PD) y puntuaciones típicas (PT) en cada variable del TAVECI

VARIABLES	PD (*)	PT
1 RI-A1	1	
2 RI-A5	2	
3 RI-A1	3	
4 RI-B	4	
5 Rg-Pr	5	
6 Rg-Md	6	
7 Rg-Rc	7	
8 Cv-As**	8	
9 RL-CP	9	
10 RCI-CP	10	
11 RL-LP	11	
12 RCI-LP	12	
13 Sem-RI-A	13	
14 Sem-RI-B	14	
15 Sem-RL-CP	15	
16 Sem-RL-LP	16	
17 Ser-RI-A	17	
18 Ser-RI-B	18	
19 Ser-RL-CP	19	
20 Ser-RL-LP	20	
21 P	21	
22 I-RL	22	
23 I-RCI	23	
24 Recon-AC	24	
25 FP	25	
26 Discriminabilidad	26	
27 Sesgo	27	
28 RI-B frente a RI-A1	28	
29 RL-CP frente a RI-A5	29	
30 RCI-CP frente a RCI-LP	30	
31 RL-LP frente a RL-CP	31	
32 RCI-LP frente a RL-LP	32	
33 Recon-AC frente a RL-LP	33	
34 Recon-AC frente a RCI-LP	34	

* Ante en la columna PD de la tabla 8 los valores obtenidos en las casillas sombreadas y numeradas (tablas 2 a 7).

** Este índice no resulta fácil de calcular. Para ello lee al dorso el procedimiento correcto.

Fórmula para el cálculo de los índices 3 a 9

$$\frac{PD \text{ del valor } 2^{\circ} - PD \text{ del valor } 1^{\circ}}{PD \text{ del valor } 1^{\circ}} \times 100$$

Ejemplo

$$\text{Índice 9} = \frac{(RCI-LP) - (Recon-AC)}{(Recon-AC)} \times 100$$

STROOP

PARAULES				
1 ROJO	21 AZUL	41 VERDE	61 ROJO	81 AZUL
2 VERDE	22 VERDE	42 ROJO	62 AZUL	82 VERDE
3 AZUL	23 ROJO	43 AZUL	63 VERDE	83 ROJO
4 VERDE	24 AZUL	44 ROJO	64 ROJO	84 AZUL
5 ROJO	25 ROJO	45 VERDE	65 AZUL	85 VERDE
6 AZUL	26 VERDE	46 AZUL	66 VERDE	86 ROJO
7 ROJO	27 AZUL	47 VERDE	67 AZUL	87 VERDE
8 AZUL	28 VERDE	48 ROJO	68 VERDE	88 ROJO
9 VERDE	29 ROJO	49 AZUL	69 ROJO	89 AZUL
10 AZUL	30 VERDE	50 VERDE	70 AZUL	90 VERDE
11 VERDE	31 ROJO	51 AZUL	71 ROJO	91 ROJO
12 ROJO	32 AZUL	52 ROJO	72 VERDE	92 AZUL
13 VERDE	33 ROJO	53 AZUL	73 ROJO	93 VERDE
14 AZUL	34 AZUL	54 ROJO	74 VERDE	94 ROJO
15 ROJO	35 VERDE	55 VERDE	75 AZUL	95 AZUL
16 AZUL	36 AZUL	56 ROJO	76 VERDE	96 ROJO
17 ROJO	37 VERDE	57 AZUL	77 ROJO	97 VERDE
18 VERDE	38 ROJO	58 VERDE	78 AZUL	98 AZUL
19 ROJO	39 AZUL	59 ROJO	79 VERDE	99 ROJO
20 VERDE	40 ROJO	60 VERDE	80 AZUL	100 VERDE
COLORS				
1 AZUL	21 ROJO	41 AZUL	61 VERDE	81 ROJO
2 ROJO	22 AZUL	42 VERDE	62 ROJO	82 AZUL
3 VERDE	23 VERDE	43 ROJO	63 AZUL	83 VERDE
4 AZUL	24 ROJO	44 AZUL	64 VERDE	84 ROJO
5 VERDE	25 VERDE	45 ROJO	65 ROJO	85 AZUL
6 ROJO	26 AZUL	46 VERDE	66 AZUL	86 VERDE
7 VERDE	27 VERDE	47 ROJO	67 VERDE	87 ROJO
8 ROJO	28 ROJO	48 AZUL	68 ROJO	88 AZUL
9 AZUL	29 AZUL	49 VERDE	69 AZUL	89 VERDE
10 ROJO	30 ROJO	50 ROJO	70 VERDE	90 AZUL
11 AZUL	31 AZUL	51 VERDE	71 AZUL	91 VERDE
12 VERDE	32 VERDE	52 AZUL	72 ROJO	92 ROJO
13 ROJO	33 AZUL	53 ROJO	73 AZUL	93 AZUL
14 VERDE	34 VERDE	54 VERDE	74 ROJO	94 VERDE
15 AZUL	35 ROJO	55 AZUL	75 VERDE	95 ROJO
16 VERDE	36 VERDE	56 VERDE	76 AZUL	96 AZUL
17 AZUL	37 ROJO	57 ROJO	77 VERDE	97 ROJO
18 ROJO	38 AZUL	58 AZUL	78 ROJO	98 VERDE
19 VERDE	39 ROJO	59 VERDE	79 AZUL	99 AZUL
20 AZUL	40 VERDE	60 AZUL	80 ROJO	100 ROJO

PARAULES I COLORES				
1 AZUL	21 ROJO	41 AZUL	61 VERDE	81 ROJO
2 ROJO	22 AZUL	42 VERDE	62 ROJO	82 AZUL
3 VERDE	23 VERDE	43 ROJO	63 AZUL	83 VERDE
4 AZUL	24 ROJO	44 AZUL	64 VERDE	84 ROJO
5 VERDE	25 VERDE	45 ROJO	65 ROJO	85 AZUL
6 ROJO	26 AZUL	46 VERDE	66 AZUL	86 VERDE
7 VERDE	27 VERDE	47 ROJO	67 VERDE	87 ROJO
8 ROJO	28 ROJO	48 AZUL	68 ROJO	88 AZUL
9 AZUL	29 AZUL	49 VERDE	69 AZUL	89 VERDE
10 ROJO	30 ROJO	50 ROJO	70 VERDE	90 AZUL
11 AZUL	31 AZUL	51 VERDE	71 AZUL	91 VERDE
12 VERDE	32 VERDE	52 AZUL	72 ROJO	92 ROJO
13 ROJO	33 AZUL	53 ROJO	73 AZUL	93 AZUL
14 VERDE	34 VERDE	54 VERDE	74 ROJO	94 VERDE
15 AZUL	35 ROJO	55 AZUL	75 VERDE	95 ROJO
16 VERDE	36 VERDE	56 VERDE	76 AZUL	96 AZUL
17 AZUL	37 ROJO	57 ROJO	77 VERDE	97 ROJO
18 ROJO	38 AZUL	58 AZUL	78 ROJO	98 VERDE
19 VERDE	39 ROJO	59 VERDE	79 AZUL	99 AZUL
20 AZUL	40 VERDE	60 AZUL	80 ROJO	100 ROJO

	PD	PI
F		
C		
PC		
$(F^*C)/(F+C) = PC$		
$PC - PC^* = INTERF.$		

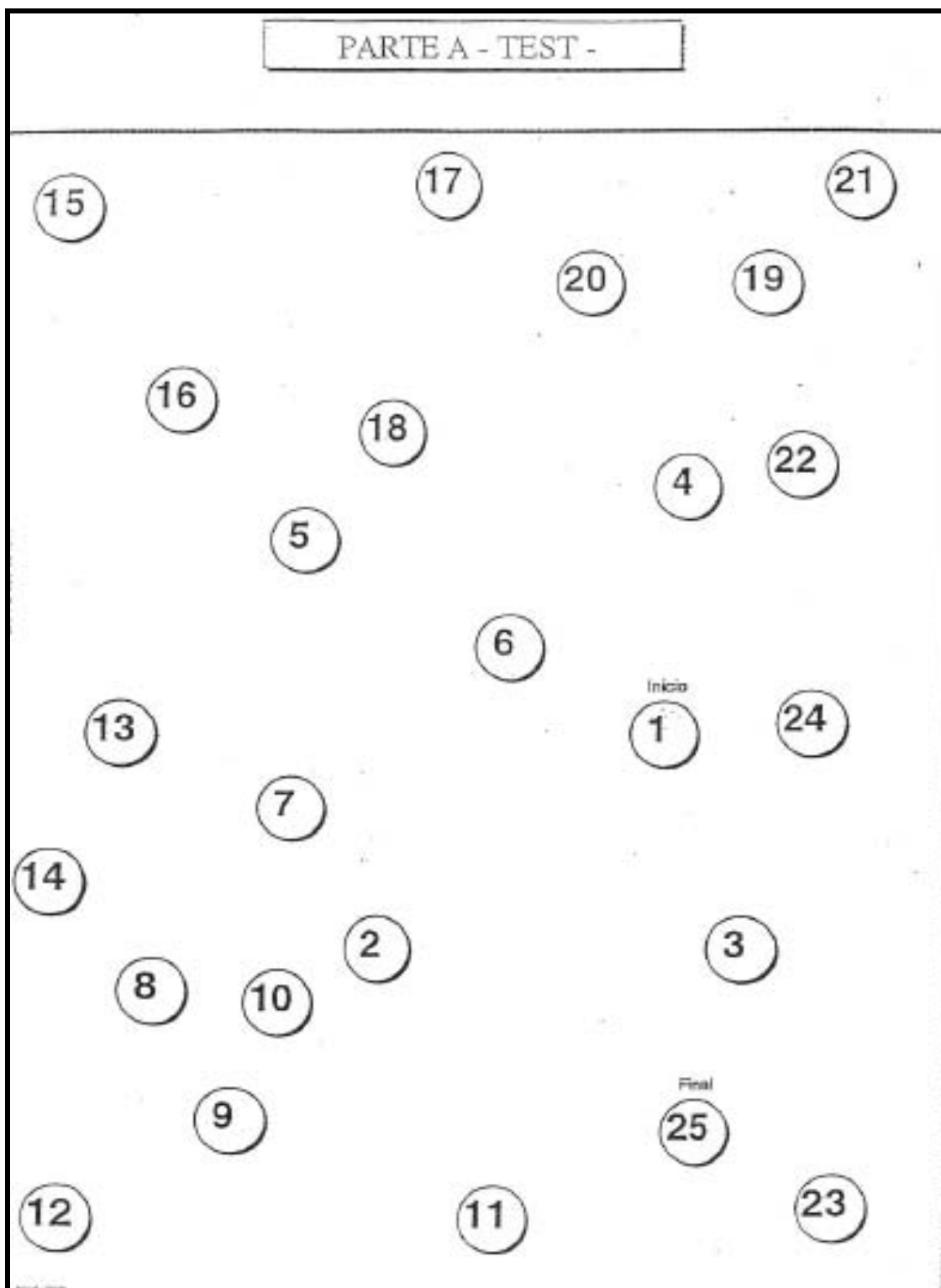
TMT

NOMBRE: _____
EDAD: _____ Nº HISTORIA: _____

TRAIL MAKING TEST (A)

PRACTICA

The diagram shows a rectangular box containing eight numbered circles (1-8) arranged in a sequence. Circle 1 is labeled 'Inicio' (Start) and circle 8 is labeled 'Final' (End). The sequence starts at 1, goes to 2, then 4, 3, 5, 6, 7, and ends at 8.



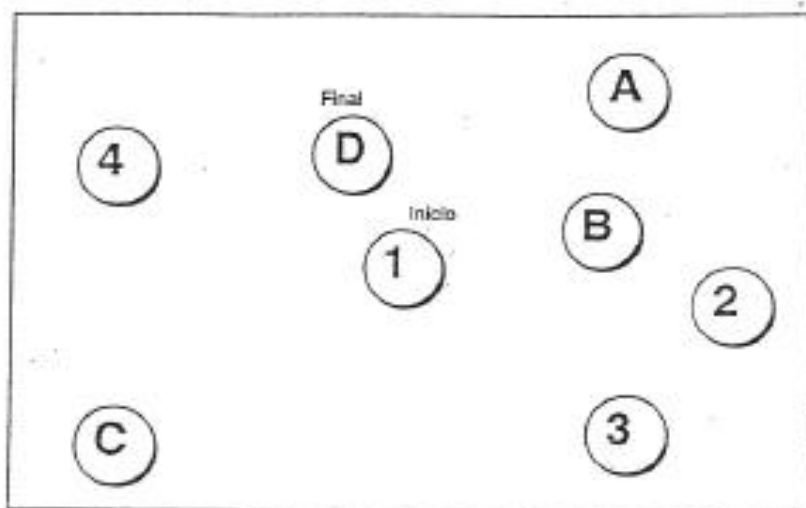
NOMBRE:

EDAD:

Nº HISTORIA:

TRAIL MAKING TEST (B)

PRACTICA



DÍGITOS (VERSIÓN ADULTOS/VERSIÓN NIÑOS)

TERMINACIÓN: puntuación 0 en los dos intentos de cada elemento. Aplicar los dos intentos de cada elemento aunque se haga bien el primero. Aplicar el orden inverso aunque se falle en el orden directo.

PUNTUACIÓN:

En cada intento: 0 ó 1 por cada respuesta

Puntuación del elemento: Intento 1 + Intento 2

ORDRE DIRECTE	Punt
1-7	0-1
6-3	0-1
5-8-2	0-1
6-9-4	0-1
6-4-3-9	0-1
7-2-8-6	0-1
4-2-7-3-1	0-1
7-5-8-3-6	0-1
6-1-9-4-7-3	0-1
3-9-2-4-8-7	0-1
5-9-1-7-4-2-8	0-1
4-1-7-9-3-8-6	0-1
5-8-1-9-2-6-4-7	0-1
3-8-2-9-5-1-7-4	0-1
2-7-5-8-6-2-5-8-4	0-1
7-1-3-9-4-2-5-6-8	0-1
Puntuación Total:	

ORDRE INVERS	Punt
2-4	0-1
5-7	0-1
6-2-9	0-1
4-1-5	0-1
3-2-7-9	0-1
4-9-6-8	0-1
1-5-2-8-6	0-1
6-1-8-4-3	0-1
5-3-9-4-1-8	0-1
7-2-4-8-5-6	0-1
8-1-2-9-3-6-5	0-1
4-7-3-9-1-2-8	0-1
9-4-3-7-6-2-5-8	0-1
7-2-8-1-9-6-5-3	0-1
2-7-5-8-6-2-5-8-4	0-1
7-1-3-9-4-2-5-6-8	0-1
Puntuación Total:	

DÍGITOS

INICIO: Elemento 1.

TERMINACIÓN:

Orden Directo: Punt. 0 en los dos intentos de cualquier elemento.

Orden Inverso: Punt. 0 en los dos intentos de cualquier elemento.

PUNTUACIÓN:

En cada intento: 0 ó 1 por cada respuesta

Puntuación del elemento: Intento 1 + Intento 2

	ORDEN DIRECTO	Punt. intento	Punt. elemento		ORDEN INVERSO	Punt.intentot	Punt.elemento.
1	2-9	0-1	0-1-2	E	8-2		
	4-6	0-1			5-6		
2	3-8-6	0-1	0-1-2	1	2-1	0-1	0-1-2
	6-1-2	0-1		1-3	0-1		
3	3-4-1-7	0-1	0-1-2	2	3-5	0-1	0-1-2
	6-1-5-8	0-1		6-4	0-1		
4	8-4-2-3-9	0-1	0-1-2	3	5-7-4	0-1	0-1-2
	5-2-1-8-6	0-1		2-5-9	0-1		
5	3-8-9-1-7-4	0-1	0-1-2	4	7-2-9-6	0-1	0-1-2
	7-9-6-4-8-3	0-1		8-4-9-3	0-1		
6	5-1-7-4-2-3-8	0-1	0-1-2	5	4-1-3-5-7	0-1	0-1-2
	9-8-5-2-1-6-3	0-1		9-7-8-5-2	0-1		
7	1-8-4-5-9-7-6-3	0-1	0-1-2	6	1-6-5-2-9-8	0-1	0-1-2
	2-9-7-6-3-1-5-4	0-1		3-6-7-1-9-4	0-1		
8	5-3-8-7-1-2-4-6-9	0-1	0-1-2	7	8-5-9-2-3-4-6	0-1	0-1-2
	4-2-6-9-1-7-8-3-5	0-1		4-5-7-9-2-8-1	0-1		
				8	6-9-1-7-3-2-5-8	0-1	0-1-2
					3-1-7-9-5-4-8-2	0-1	
	PUNT. TOTAL(máxima = 16)				PUNT.TOTAL(máxima=16)		

VOCABULARIO (VERSIÓN ADULTOS/VERSIÓN NIÑOS)

RETORNO: con 0 y 1 en los ítems 4 ó 5 aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos

TERMINACIÓN: 6 puntuaciones consecutivas de 0

PUNTUACIÓN: Todos los elementos: 0,1 ó 2.

ELEMENTO	RESPUESTA	Punt
1. Cama		0 1 2
2. Barco		0 1 2
3. Desayuno		0 1 2
4. Invierno		0 1 2
5. Reunir		0 1 2
6. Reparar		0 1 2
7. Ayer		0 1 2
8. Meditar		0 1 2
9. Consumir		0 1 2
10. Santuario		0 1 2
11. Impedir		0 1 2
12. Repugnancia		0 1 2
13. Rechazo		0 1 2
14. Confiar		0 1 2
15. Generar		0 1 2
16. Fortaleza		0 1 2
17. Evolucionar		0 1 2
18. Manada		0 1 2

19. Moroso		0 1 2
20. Sentencia		0 1 2
21. Perímetro		0 1 2
22. Compasión		0 1 2
23. Remordimiento		0 1 2
24. Peculiar		0 1 2
25. Designar		0 1 2
26. Reacio		0 1 2
27. Tangible		0 1 2
28. Plagiar		0 1 2
29. Distinción		0 1 2
30. Audaz		0 1 2
31. Épico		0 1 2
32. Panegírico		0 1 2
33. Ominoso		0 1 2
	TOTAL (Punt. máxima = 66)	

VOCABULARIO**COMIENZO:**

6 a 8 años – elemento 5;

9 a 11 años – elemento 7;

12 a 16 años: elemento 9.

TERMINACIÓN: 5 puntuaciones consecutivas de 0**RETORNO:** Edad: 6- 16 años - : con 0 y 1 en los dos primeros elementos, aplicar los elementos anteriores en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos.**PUNTUACIÓN:**

Elementos 1 a 4, 0 ó 1 punto

Elementos 5 a 36, 0 ó 1 puntos

ELEMENTO	RESPUESTA	Punt
34. Coche		0 1 2
35. Flor		0 1 2
36. Tren		0 1 2
37. Cubo		0 1 2
Elementos verbales		
38. Reloj		0 1 2
39. Vaca		0 1 2
40. Ladrón		0 1 2
41. Obedecer		0 1 2
42. Paraguas		0 1 2
43. Bicicleta		0 1 2
44. Imitar		0 1 2
45. Isla		0 1 2
46. Abandonar		0 1 2



47. Abecedario		0 1 2
48. Valiente		0 1 2
49. Aterrador		0 1 2
50. Antiguo		0 1 2
51. Emigrar		0 1 2
52. Obligar		0 1 2
53. Disparate		0 1 2
54. Fábula		0 1 2
55. Habitual		0 1 2
56. Agotador		0 1 2
57. Molestia		0 1 2
58. Transparente		0 1 2
59. Rivalidad		0 1 2
60. Previsión		0 1 2
61. Preciso		0 1 2
62. Absorber		0 1 2
63. Alardear		0 1 2
64. Inminente		0 1 2
65. Unánime		0 1 2
66. Aflicción		0 1 2
67. Locuaz		0 1 2
ELEMENTO	RESPUESTA	Punt
68. Enmienda		0 1 2
69. Dilación		0 1 2
	TOTAL (máxima = 68)	