



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: ROLDÁN DÍAZ, LAURA
D.N.I./PASAPORTE: ****4448F

PROGRAMA DE DOCTORADO: D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 7/7/2017, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MARÍA JOSÉ PARELLADA REDONDO // MARTA RAPADO CASTRO.

Sobre el siguiente tema: IMPACTO DE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE LA ESQUIZOTIPIA Y LAS EXPERIENCIAS PSICÓTICAS ATENUADAS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA, SUS HERMANOS Y CONTROLES SANOS

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL11 de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 7 de Julio de 2017

EL PRESIDENTE

[Signature of J-SAIB]

Fdo.: J-SAIB

EL SECRETARIO

[Signature of Maria Lopez]

Fdo.: Maria Lopez

EL VOCAL

[Signature of Pilar Lopez]

Fdo.: Pilar Lopez

Con fecha 24 de Julio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- [X] Conceder la Mención de "Cum Laude"
[] No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Signature of Secretary]

FIRMA DEL ALUMNO,

[Signature of Student]

Fdo.: [Signature]

11 La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *ROLDÁN DÍAZ, LAURA*, el día 7 de julio de 2017, titulada *IMPACTO DE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE LA ESQUIZOTIPIA Y LAS EXPERIENCIAS PSICÓTICAS ATENUADAS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA, SUS HERMANOS Y CONTROLES SANOS*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 27 julio de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO
PEREZ JUAN RAMON - DNI
03087239H
Fecha: 2017.07.30 18:54:38 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: ROLDÁN DÍAZ, LAURA

Secretario del Tribunal: MARÍA MAYORAL ARAGÓN.

Directores de Tesis: MARÍA JOSÉ PARELLADA REDONDO // MARTA RAPADO CASTRO



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

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

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**IMPACTO DE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE LA
ESQUIZOTIPIA Y LAS EXPERIENCIAS PSICÓTICAS ATENUADAS EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA, SUS HERMANOS Y
CONTROLES SANOS**

**Tesis Doctoral presentada por
Laura Roldán Díaz**

Directoras:

Dra. María José Parellada Redondo

Dra. Marta Rapado Castro

Alcalá de Henares, 2017

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Dra. M^a JOSÉ PARELLADA REDONDO, especialista en Psiquiatría y Doctora en Medicina por la Universidad de Alcalá, Profesora Asociada (acreditada a Profesora Titular por la ANECA) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, y miembro del grupo de investigación en Psiquiatría del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del Centro de Investigación en Red en Salud Mental (CIBERSAM)

Dra. MARTA RAPADO CASTRO, neuropsicóloga y Doctora en Medicina por la Universidad de Navarra, profesor colaborador del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid e investigador del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM

INFORMAN:

Que la tesis doctoral titulada **“Impacto de factores ambientales de riesgo sobre la esquizotipia y las experiencias psicóticas atenuadas en pacientes con esquizofrenia, sus hermanos y controles sanos”** que presenta la licenciada **DÑA. LAURA ROLDÁN DÍAZ** en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne los méritos de calidad y originalidad, así como los requisitos científicos y metodológicos para optar al grado de doctor, por lo que

AUTORIZAN

La presentación de la citada Tesis Doctoral

Fdo. Dra. M^a José Parellada Redondo

En Madrid a 24 de abril de 2017.

Fdo. Dra. Marta Rapado Castro



Universidad
de Alcalá

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y
ESPECIALIDADES MÉDICAS**

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Campus Científico Tecnológico
Ctra. Madrid-Barcelona, km.33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfono: 918854533 - 4707 - 4790
e.mail: dpto.medesp@uah.es

D. Melchor Alvarez de Mon Soto, Director del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que el trabajo titulado *“IMPACTO DE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE LA ESQUIZOTIPIA Y LAS EXPERIENCIAS PSICÓTICAS ATENUADAS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA, SUS HERMANOS Y CONTROLES SANOS”*, ha sido realizado por *D^a Laura Roldán Díaz* en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido en calidad de Tesis Doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, expide y firma el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.



M A de Mon S

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer el apoyo y ayuda a todas las personas que en me han acompañado y ayudado a lo largo de este proyecto.

En particular me gustaría expresar mi agradecimiento a mis directoras de tesis, la Dra. Mara Parellada y a la Dra. Marta Rapado. Gracias por “prestarme” buena parte de sus conocimientos y su sabiduría, por el esfuerzo extra que supone esta labor, por sus palabras de ánimo y confianza, pero sobre todo por su ejemplo de profesionalidad, calidad y rigurosidad a lo largo de todos estos años.

Este trabajo no hubiera sido tampoco posible sin todo el esfuerzo del extenso equipo de trabajo del proyecto EU-GEI y por supuesto sin la confianza y oportunidad prestada por parte de la dirección del proyecto, en especial del Dr. Arango, el profesor Jim va Os y el profesor Craig Morgan a los que estoy muy agradecida.

Me gustaría también agradecer a todo el equipo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón su incalculable trabajo y esfuerzo del día a día. Gracias por vuestra compañía y buenos momentos. Gracias también a José M^a y a Belén por su indispensable ayuda técnica. En especial quiero agradecerle la ayuda a mis amigos y compañeros del proyecto EU-GEI, Patri y Gonzalo. Gracias por vuestra generosidad y por “disfrutar de tan buen carácter”, pero sobre todo por ponérmelo TODO SIEMPRE TAN FÁCIL. De verdad que fue una suerte compartir esos años con vosotros.

Quería también darle las gracias a mis compañeros del Equipo de apoyo de Hortaleza. Gracias por ser un ejemplo real en mi día a día de esfuerzo, profesionalidad y entrega a la enfermedad mental. Gracias también a Miriam por su apoyo en la distancia pese a las circunstancias.

De forma especial quiero expresar mi agradecimiento a mi familia por su apoyo (logístico y emocional) gracias de verdad a todos. En especial es importante para mí dar las gracias a mis padres, por su apoyo incondicional (no sólo en este proyecto) y por ser para mí el mejor de los ejemplos.

Gracias a Lola, por ser mi alegría y motivación. Pero por supuesto, no sé cómo expresar mi agradecimiento a Nacho. No sólo por tu aguante estoico de estos últimos meses...por descontado que sin tu ayuda no habría sido posible.

FINANCIACIÓN

Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Departamento de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM.

Con el apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, Comunidad de Madrid (Ayudas I+D en Biomedicina S2010/BMD-2422 AGES), Fondos Estructurales Europeos, VII Programa Marco Europeo(HEALTH-F2-2009-241909, Project EU-GEI), Fondos FEDER de la Unión Europea "*Una manera de hacer Europa*"; Fundación Alicia Koplowitz y Fundación Mutua Madrileña.

ÍNDICE

RESUMEN.....	19
INTRODUCCIÓN	29
1. FENOTIPO DE LA PSICOSIS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUBCLÍNICAS	31
1.1. Definición y características de la psicosis	31
1.2. Fenotipo de la psicosis	36
1.2.1. Modelo dimensional de la psicosis: continuidad fenotípica y etiología	36
1.2.2. Síntomas psicóticos atenuados y el síndrome de psicosis atenuada: definición y características	41
1.2.3. Esquizotipia: definición y características	52
2. AGRUPACIÓN FAMILIAR DE LA PSICOSIS SUBCLÍNICA:	64
3. IMPACTO DE FACTORES AMBIENTALES EN LA PSICOSIS A NIVEL CLÍNICO Y SUBCLÍNICO.....	68
3.1. Trauma en la infancia como factor de riesgo ambiental	72
3.2. Acoso escolar en la infancia como factor de riesgo ambiental.....	83
3.3. Eventos vitales estresantes como factor de riesgo ambiental.....	84
3.4. Consumo de cannabis como factor de riesgo ambiental.....	88
4. ORIGINALIDAD DEL ESTUDIO	94
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	97
MATERIAL Y MÉTODOS	105
1. ESTUDIO DE REFERENCIA EU-GEI	107
2. MUESTRA	111
2.1. Descripción de la muestra:.....	111
2.2. Criterios de inclusión y exclusión:	114
2.2.1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes:.....	114
2.2.2. Criterios de inclusión y exclusión de hermanos	115
2.2.3. Criterios de inclusión y exclusión de controles	115
3. EVALUACIÓN	116
3.1. Procedimiento de evaluación y reclutamiento de los participantes	116
3.2. Instrumentos de evaluación utilizados	121
3.3. Evaluación sociodemográfica	126
3.4. Evaluación del fenotipo psicosis	127
3.5. Evaluación de factores de estrés ambiental	149
3.6. Análisis estadístico	158
4. PRINCIPIOS ÉTICOS	164
RESULTADOS	167
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	169
2. FACTORES DE RIESGO AMBIENTAL EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES	171
2.1. Presencia, frecuencia e intensidad de acoso escolar	171
2.2. Exposición a eventos traumáticos en la infancia en pacientes, hermanos y controles	174
2.3. Presencia de eventos vitales amenazantes en el último año en pacientes, hermanos y controles.....	177
2.4. Consumo de cannabis en pacientes, hermanos y controles	179

3. FENOTIPO PSICÓTICO: SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA ATENUADA, Y ESQUIZOTIPIA EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES.....	186
3.1. Sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles	186
3.2. Esquizotipia en pacientes, hermanos y controles	187
3.3. Fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles.....	187
4. RELACIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO Y SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA ATENUADA (CAPE)	190
4.1. Relación entre experiencias de acoso escolar y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles	190
4.2. Relación entre experiencias de trauma en la infancia y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles	194
4.3. Relación entre eventos vitales estresantes y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles	196
4.4. Relación y efecto entre consumo de cannabis y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles	199
4.5. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles	203
5. RELACIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO Y EL FENOTIPO PSICÓTICO.....	206
5.1. Relación entre experiencias de acoso escolar y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles.....	206
5.2. Relación entre experiencias de trauma en la infancia y el fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles	209
5.3. Relación entre eventos vitales estresantes y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles.....	211
5.4. Relación y efecto entre consumo de cannabis y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles.....	212
5.5. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles.....	214
6. TASAS DE EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES	216
7. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE EL FENOTIPO PSICÓTICO EN SU DIMENSIÓN POSITIVA EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES	218
7.1. Efecto del consumo de cannabis sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles	219
7.2. Efecto de haber sufrido acoso escolar sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.....	220
7.3. Efecto de haber sufrido abuso emocional en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	221
7.4. Efecto de haber sufrido abuso físico en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	223
7.5. Efecto de haber experimentado abuso sexual en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	224

7.6. Efecto de haber experimentado negligencia emocional en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	225
7.7. Efecto de haber experimentado negligencia física en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	227
7.8. Efecto de la puntuación total en trauma en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	228
7.9. Efecto de la presencia de eventos amenazantes en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.	229
8. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO Y EL FENOTIPO PSICÓTICO EN SU DIMENSIÓN NEGATIVA EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES	232
8.1. Efecto de haber consumido cannabis sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles	233
8.2. Efecto de haber experimentado acoso escolar en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	234
8.3. Efecto de haber experimentado abuso emocional sobre el fenotipo en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	235
8.4. Efecto de haber experimentado abuso físico en la infancia sobre el fenotipo en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	237
8.5. Efecto de haber experimentado abuso sexual en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	238
8.6. Efecto de haber sufrido negligencia emocional en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	239
8.7. Efecto de haber sufrido negligencia física en la infancia sobre el fenotipo psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	241
8.8. Efecto de haber experimentado algún trauma en la infancia sobre el fenotipo psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	242
8.9. Efecto de estar expuesto a eventos amenazantes sobre el fenotipo psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	244
9. EFECTO SUMATIVO DE LAS VARIABLES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE EL FENOTIPO PSICÓTICO.	247
9.1. Efecto sumativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS).....	247
9.2. Efecto sumativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo (CS-NEG).....	261
DISCUSIÓN.....	275
1. Sintomatología psicótica atenuada, esquizotípica y la expresión del fenotipo psicótico positivo y negativo en pacientes, hermanos y controles.	280

2. Los factores de riesgo ambiental en pacientes con esquizofrenia, hermanos y controles	282
3. Relación entre la sintomatología psicótica atenuada y la presencia de factores ambientales de riesgo en pacientes, hermanos y controles	289
4. Efecto de la exposición a factores ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo y negativo en pacientes, hermanos y controles	292
4.1. Exposición a trauma en la infancia	292
4.2. Exposición a acoso escolar	297
4.3. Exposición a eventos amenazantes en el último año	299
4.4. Exposición al consumo de cannabis	302
5. Efecto diferencial del consumo de cannabis sobre la sintomatología positiva y negativa en el grupo de pacientes, hermanos y controles.....	307
6. Efecto sumativo de los factores ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo y negativo en pacientes, hermanos y controles	309
7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....	315
CONCLUSIONES	321
BIBLIOGRAFÍA.....	327

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
INTRODUCCIÓN	
Tabla 1.1. Características de las experiencias psicóticas atenuadas	48
Tabla 1.2. Características del Síndrome de psicosis atenuada	51
Tabla 1.3. Características del Trastorno esquizotípico de la personalidad (según DSM 5)	57
Tabla 1.4. Características del Trastorno esquizotípico de la personalidad (según CIE-10)	58
MÉTODOS	
Tabla 3.1. Listado de entidades participantes en el proyecto EU-GEI: “European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions” o “Estudio de las Interacciones Genéticas y Medio-ambientales en Esquizofrenia. Red europea de grupos nacionales de esquizofrenia”.	108
Tabla 3.2. Reclutamiento de pacientes, hermanos y controles para el estudio EU-GEI por centro participante dentro de la red CIBERSAM (España).	113
Tabla 3.3. Muestra de pacientes, hermanos y controles procedentes del estudio EU-GEI utilizada en este estudio.	114
Tabla 3.4. Protocolo de evaluación sociodemográfica clínica, ambiental y cognitiva del estudio EU-GEI.	122
Tabla 3.5. Resumen de instrumentos de evaluación utilizados en el presente estudio, aplicados a pacientes, hermanos y controles	126
RESULTADOS	
Tabla 4.1. Características sociodemográficas de la muestra	170
Tabla 4.2. Frecuencia e intensidad de acoso escolar en pacientes, hermanos y controles	173
Tabla 4.3. Exposición a eventos traumáticos en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	176
Tabla 4.4. Presencia de eventos vitales amenazantes en el último año en pacientes, hermanos y controles	178
Tabla 4.5. Consumo de cannabis en pacientes, hermanos y controles	181
Tabla 4.6. Consumo de cannabis en pacientes, hermanos y controles en función de su uso en rangos de edad	184

Tabla 4.7. Sintomatología psicótica atenuada (CAPE), esquizotipia (SIS) y fenotipo psicótico (CS) en pacientes, hermanos y controles	189
Tabla 4.8. Correlación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el acoso escolar en pacientes, hermanos y controles	193
Tabla 4.9. Correlación entre las experiencias psicóticas atenuadas (CAPE), experiencias de trauma en la infancia (CTQ) y de eventos vitales amenazantes (LTE) en pacientes, hermanos y controles	198
Tabla 4.10. Relación y efecto entre el consumo de cannabis y la sintomatología psicótica atenuada (CAPE) en pacientes, hermanos y controles.	202
Tabla 4.11. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y la sintomatología psicótica atenuada (CAPE) en pacientes, hermanos y controles en función de rangos de edad	205
Tabla 4.12. Correlación entre fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) y el acoso escolar en pacientes, hermanos y controles	208
Tabla 4.13. Correlación entre fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) y el trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles	211
Tabla 4.14. Relación y efecto entre el consumo de cannabis y el fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.	214
Tabla 4.15. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y la fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles en función de rangos de edad	216
Tabla 4.16. Porcentaje de exposición a eventos de riesgo ambiental en pacientes, hermanos y controles	217
Tabla 4.17. Puntuación en CS-POS de pacientes, hermanos y controles en función de si habían consumido cannabis.	231
Tabla 4.18. Puntuación en CS-NEG de pacientes, hermanos y controles en función de si habían consumido cannabis.	246
Tabla 4.19. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo. Modelo orden cronológico sin estratificar por grupos.	249
Tabla 4.20. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en pacientes. Modelo orden cronológico.	250
Tabla 4.21. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en hermanos. Modelo orden cronológico.	252
Tabla 4.22. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en controles. Modelo orden cronológico.	253

Tabla 4.23. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico . Modelo orden alternativo, sin estratificar por grupos	255
Tabla 4.24. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en pacientes. Modelo orden alternativo	257
Tabla 4.25. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en hermanos. Modelo orden alternativo	259
Tabla 4.26. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en controles. Modelo orden alternativo.	260
Tabla 4.27. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo. Modelo orden cronológico sin estratificar por grupos.	263
Tabla 4.28. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en pacientes. Modelo orden cronológico.	264
Tabla 4.29. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en hermanos. Modelo orden cronológico.	266
Tabla 4.30. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en controles. Modelo orden cronológico.	267
Tabla 4.31. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo. Modelo orden alternativo sin estratificar por grupos.	269
Tabla 4.32. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en pacientes. Modelo orden alternativo.	270
Tabla 4.33. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en hermanos. Modelo orden alternativo	272
Tabla 4.34. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en controles. Modelo orden alternativo.	273

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 4.1. Configuración de la muestra según grupos.	169
Gráfico 4.2. Medias marginales estimadas en CS-POS en función de haber consumido cannabis o no en pacientes, hermanos y controles.	220
Gráfico 4.3. Medias en CS-POS y función de haber experimentado acoso escolar o no en pacientes, hermanos y controles.	221
Gráfico 4.4. Medias en CS-POS y función de haber experimentado abuso emocional en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	222
Gráfico 4.5. Medias en CS-POS y función de haber experimentado abuso físico en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	223
Gráfico 4.6. Medias en CS-POS y función de haber experimentado abuso sexual en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	225
Gráfico 4.7. Medias en CS-POS y función de haber experimentado negligencia emocional en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	226
Gráfico 4.8. Medias en CS-POS y función de haber experimentado negligencia física en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	227
Gráfico 4.9. Medias en CS-POS y función de haber experimentado algún trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	229
Gráfico 4.10. Medias en CS-POS y función de haber experimentado algún trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	230
Gráfico 4.11. Medias en CS-NEG y función de haber de haber consumido cannabis en pacientes, hermanos y controles.	234
Gráfico 4.12. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado acoso escolar en pacientes, hermanos y controles.	235
Gráfico 4.13. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado abuso emocional en pacientes, hermanos y controles.	236
Gráfico 4.14. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado abuso físico en pacientes, hermanos y controles.	238
Gráfico 4.15. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado abuso sexual en pacientes, hermanos y controles.	239
Gráfico 4.16. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado negligencia emocional en pacientes, hermanos y controles.	240

Gráfico 4.17. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado negligencia física en pacientes, hermanos y controles.	242
Gráfico 4.18. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado algún trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	243
Gráfico 4.19. Medias en CS-NEG y función de haber experimentar eventos amenazantes en la infancia en pacientes, hermanos y controles.	344

RESUMEN

Introducción: Es cada vez más extendida la conceptualización de la psicosis como un conjunto de síntomas, compartido no sólo por varias enfermedades mentales graves, sino que también se distribuyen y están presentes de forma más o menos atenuada en la población general (van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009a). En este sentido, se ha evidenciado que el fenotipo o expresión visible de la psicosis como resultado de la interacción entre factores biológicos/genéticos y el ambiente puede expresarse a distintos niveles por debajo de su manifestación clínicamente diagnosticada, denominados a través de distintos conceptos, entre ellos, los síntomas psicóticos atenuados (SPAs) y la esquizotipia, (Chapman, Chapman, Kwapil, Eckblad, & Zinser, 1994; Crow, 1998; Kwapil, 1998; Meehl, 1992; Siever, Kalus, & Keefe, 1993; Stefanis et al., 2002; Verdoux et al., 1998; Vollema, Sitskoorn, Appels, & Kahn, 2002; Yung et al., 2003). Ambos conceptos, esquizotipia y SPAs, se enmarcan dentro de un *continuum* que se distribuye a lo largo de la población y que va desde la presencia de rasgos de personalidad no patológicos (salud), hasta la enfermedad (trastorno franco de psicosis). Las variaciones dentro de este continuo y la vulnerabilidad al desarrollo de un trastorno psicótico (Fonseca-Pedrero et al., 2007) se relaciona con la vulnerabilidad genética o familiar compartida bajo estas expresiones fenotípicas (Fanous, Gardner, Walsh, & Kendler, 2001; Kelleher et al., 2012). Sin embargo, la relación exacta entre el fenotipo psicótico subclínico y el fenotipo clínico y si ambos fenómenos comparten una base etiológica familiar común no es del todo

Resumen

conocida. En este punto, el estudio del fenotipo psicótico en hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia se vuelve indispensable. Por otra parte, numerosos esfuerzos en investigación se han centrado en demostrar el peso de los factores ambientales en la incidencia de los trastornos psicóticos tratando de arrojar luz al modelo de interacción entre la mencionada vulnerabilidad familiar o genética y los factores de riesgo ambiental en psicosis, de manera que cada individuo se situaría en un punto del continuo de vulnerabilidad, donde la interacción con los factores de riesgo ambiental podría desplazar al individuo en su grado de riesgo a sufrir psicosis. (van Os, Kenis, & Rutten, 2010a) (Consortium, 2014).

De esta forma, el objetivo general de esta tesis es el estudio del fenotipo de psicosis (entendido como presencia de rasgos de esquizotipia y SPAs) en una muestra representativa del continuo de psicosis, esto es, en población general (control), población con riesgo genético (hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia) y población clínica (pacientes con diagnóstico de esquizofrenia) y el efecto de distintos factores ambientales sobre el mismo, estudiando la contribución de la vulnerabilidad o familiaridad (entendida como pertenencia a una misma familia con un miembro afecto de psicosis) y el efecto de factores ambientales seleccionados (uso de cannabis, presencia de trauma –abuso emocional, físico o sexual y negligencia física o emocional- en la infancia, acoso escolar -físico o emocional- y eventos vitales estresantes recientes) de forma individual y sumativa.

Métodos: Se estudió una muestra de 1167 pacientes, 1181 hermanos y 1042 controles como parte de la muestra internacional de sujetos reclutados para el estudio EU-GEI (European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene-Environment, 2008). Los SPAs fueron evaluados a través de la escala CAPE (Stefanis et al., 2002) en el grupo de pacientes, hermanos y controles. Los síntomas de esquizotipia fueron evaluados a través de la escala SIS-R (Kendler, Lieberman, & Walsh, 1989b) en el grupo de hermanos y controles. Se propuso la creación de una escala para generar una medida del fenotipo global de la psicosis tanto en su dimensión positiva como negativa a lo largo de los tres grupos experimentales (escala CS-POS y CS-NEG), que combinó la puntuaciones de la escala CAPE (pacientes) con la escala SIS-R (hermanos y controles) en sus respectivas dimensiones positiva y negativa. Los factores ambientales de riesgo fueron evaluados a lo largo de los tres grupos utilizando la escala CTQ (Bernstein et al., 2003) en el caso del trauma en la infancia, el Cuestionario de *Bullying* en el caso del acoso escolar (Arseneault et al., 2006; Shakoor et al., 2011), la LTE (Brugha & Cragg, 1990) en el caso de los eventos vitales estresantes recientes, y el cuestionario de Cannabis para evaluar el consumo de cannabis. Se analizó la relación entre los factores ambientales de riesgo y el fenotipo de la psicosis y los SPAs utilizando análisis de correlación. Posteriormente se exploró la relación y el efecto de los factores ambientales sobre el fenotipo de la psicosis utilizando modelos de regresión lineal múltiple sobre las variables CS-POS y CS-NEG. Para analizar el efecto sumativo o acumulativo de las

Resumen

variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo de la psicosis se utilizó un análisis de regresión múltiple modelo anidado, aumentando por bloques.

Resultados: Los hermanos de pacientes con esquizofrenia presentan significativamente menos SPAs y síntomas de esquizotipia que los pacientes, pero más que los controles ($F = 225.88$; $p < 0.001$). En cuanto a los factores ambientales de riesgo, el grupo de pacientes muestra significativamente con más frecuencia acontecimientos traumáticos en la infancia (abuso emocional, físico y sexual y de negligencia emocional y física) que el grupo de hermanos y éstos a su vez más que el grupo de controles ($p < 0.05$). Respecto al acoso escolar, los pacientes muestran más niveles de acoso escolar que los hermanos ($p < 0.05$), sin que haya diferencias entre estos últimos y los controles. Existe una correlación positiva significativa tanto entre los eventos traumáticos en la infancia como los eventos estresantes recientes y la sintomatología psicótica atenuada positiva y negativa en todos los grupos estudiados ($p < 0.05$, en todos los grupos y análisis realizados). El acoso escolar correlaciona específicamente con la sintomatología atenuada positiva también en los tres grupos. No se observó una correlación positiva entre el consumo de cannabis (tanto actual como pasado) y los síntomas psicóticos atenuados ni en pacientes ni en sus hermanos ($p > 0.05$). La exposición a experiencias traumáticas en la infancia en los hermanos de pacientes con esquizofrenia (independientemente del tipo de abuso) resulta en un incremento del fenotipo psicótico tanto positivo como negativo (excepto

en el caso del abuso físico, que no incrementa el fenotipo psicótico negativo) respecto a hermanos no expuestos y controles expuestos ($p < 0.05$). Teniendo en cuenta el conjunto de todos los sujetos participantes, los antecedentes de trauma en la infancia y la presencia de acontecimientos amenazantes recientes explican el mayor porcentaje de varianza en fenotipo psicótico positivo y negativo ($R^2 = 0.150$ y $R^2 = 0.120$, respectivamente). En los pacientes con esquizofrenia, los factores relacionados con el abuso en la infancia explican por sí solos el mayor porcentaje de la varianza del fenotipo psicótico positivo ($R^2 = 0.153$), sin que la inclusión de los otros factores de riesgo impliquen cambios significativos. En el grupo de hermanos no afectados, el consumo de cannabis, la edad de inicio del mismo, el haber estado expuesto a abuso en la infancia y experimentar frecuentes eventos amenazantes presentan un efecto sumativo sobre el fenotipo psicótico positivo, si bien la aportación de cada una de estas variables es escasa ($R^2 = 0.067$). Respecto al fenotipo negativo, en hermanos, únicamente la presencia de negligencia emocional en la infancia y la presencia de frecuentes eventos amenazantes resultaron ser predictores de fenotipo psicótico aunque ambos con escaso peso sobre la varianza explicada ($R^2 = 0.060$). Respecto a los controles, se observa que el principal poder explicativo tanto sobre el fenotipo psicótico positivo como el negativo es la presencia de eventos amenazantes en el último año ($R^2 = 0.140$ y $R^2 = 0.070$, respectivamente). Por último, no se ha observado efecto de la pertenencia a la misma familia en la variabilidad del fenotipo psicótico.

Discusión: Los hermanos de los pacientes con esquizofrenia representan un fenotipo psicótico intermedio en comparación con pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Además, los hermanos no afectados presentaron menos acontecimientos traumáticos en la infancia que los pacientes con esquizofrenia pero, a su vez, en mayor medida que los controles sanos (salvo en el caso del acoso escolar). Tanto en pacientes como en sus hermanos no afectados y en controles, la presencia de estos acontecimientos traumáticos en la infancia y la presencia de eventos amenazantes actuales se asociaron a mayor expresión del fenotipo psicótico tanto en su dimensión positiva como negativa, así como en lo referente a la sintomatología psicótica atenuada. Sin embargo, en lo referente al consumo actual y ocasional de cannabis no se ha observado dicha asociación.

La exposición a factores ambientales de riesgo en hermanos no afectados resultó en una mayor expresión del fenotipo psicosis (puntuaciones en CS-POS y CS-NEG) que los hermanos no expuestos, los controles expuestos y en ocasiones (fundamentalmente en las variables relacionadas con el trauma) en una expresión similar o superior que en el caso de los pacientes no expuestos. Sin embargo, este efecto no ha sido observado al examinar el efecto del consumo de cannabis sobre la expresión del fenotipo psicótico positivo y negativo.

Por último, se ha evidenciado un efecto sumativo de factores específicos en relación a la expresión positiva y negativa del fenotipo psicótico. En concreto, en pacientes con esquizofrenia la presencia de

abuso en la infancia (en sus diferentes formas) explicaron la mayor parte de la varianza de la expresión fenotípica medida a través de la CS-POS y CS-NEG. Estos factores tuvieron un menor peso al considerar a los hermanos no afectados, cobrando una mayor importancia el consumo de cannabis para la dimensión positiva de la CS y la presencia de eventos amenazantes para la negativa (en cualquier caso, en ambos casos la varianza explicada fue muy limitada). Por último, en controles el principal poder explicativo sobre la expresión positiva y negativa del fenotipo psicótico fue la presencia de acontecimientos amenazantes en la actualidad.

No se ha observado un efecto de pertenencia a la misma familia en la variabilidad de la expresión del fenotipo psicótico en ninguno de los modelos analizados.

INTRODUCCIÓN

1. FENOTIPO DE LA PSICOSIS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUBCLÍNICAS

1.1. Definición y características de la psicosis

Psicosis es un término amplio y descriptivo utilizado para categorizar un conjunto de trastornos mentales caracterizados por una serie de anomalías del pensamiento, la percepción, las emociones, el lenguaje y la percepción del yo y la conducta (Organización Mundial de la Salud; OMS, 1992). Tradicionalmente se ha utilizado como un término genérico en salud mental para referirse a un estado mental descrito como una escisión o pérdida de contacto con la realidad. Las psicosis suelen ir acompañadas de alucinaciones y delirios (síntomas positivos), pero también de síntomas de abulia o falta de motivación (síntomas negativos), cambios en el estado de ánimo (depresión, manía) y alteraciones en el procesamiento de la información (déficits cognitivos) (Arango, Fraguas, & Parellada, 2013; Van Os, 2009b) por lo que pueden tener un grado elevado de interferencia con el funcionamiento cotidiano de la persona.

El trastorno más representativo, tradicionalmente asociado con los síntomas descritos del grupo de las psicosis es la esquizofrenia. Sin embargo, la psicosis no es exclusiva de la ésta y es compartida por varias categorías diagnósticas de trastornos psicóticos (van Os et al., 2009a). Así, podemos entender la psicosis como un continuo en el que se enmarcan varias enfermedades además de la esquizofrenia, como son el trastorno

Introducción

bipolar, la depresión con síntomas psicóticos, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno psicótico compartido, el trastorno psicótico inducido por sustancias y el trastorno psicótico no especificado (Lipton & Cancro, 1997; Rapado-Castro et al., 2010).

El estudio la psicosis, y en concreto de la esquizofrenia, estuvo históricamente basado en la aproximación categórica a los trastornos mentales, en la que la psicosis, según el modelo categórico de Kraepelin (1896), se entendía bajo la premisa de que existen distintos trastornos psicóticos diferenciables y etiológicamente distintos, con perfiles sintomáticos, cursos y respuestas al tratamiento diferenciables. Así las clasificaciones diagnósticas históricamente más extendidas, estuvieron diseñadas bajo la asunción de la existencia de distintos síndromes o trastornos como entidades independientes y con fronteras claras entre sí.

La esquizofrenia en su origen fue definida por Kraepelin (1896) bajo la distinción entre *dementia praecox* y enfermedad maniaco-depresiva, caracterizadas por los mismos síntomas, pero enfatizando su diferenciación en lo que a la evolución de la enfermedad se refería. Más tarde fue conceptualizada por Bleuer (1911) que enfatizaba la existencia de un conjunto de rasgos psicológicos determinantes en la definición de la enfermedad, ofreciendo una visión más amplia del cuadro. Así, según las aportaciones de los distintos estudiosos, el diagnóstico de esta patología ha ido evolucionando a lo largo de las distintas versiones de los principales manuales diagnósticos (American Psychiatry Association,

1994; 2000) hasta su conceptualización actual en el DSM-5 (2014), con cambios en los criterios diagnósticos pero bajo la misma conceptualización categorial. En este contexto, la presencia de síntomas y rasgos atenuados en diferentes grados, que se observaba además en familiares de personas con esquizofrenia (Bleuler, 1950) eran enmarcados o conceptualizados como rasgos de personalidad esquizotípica (Rado, 1953).

Sin embargo, en las últimas décadas ha comenzado a cuestionarse la validez de este modelo categorial en favor de un modelo dimensional que capture de forma más precisa las dimensiones sintomáticas que caracterizan la psicosis (Arango et al., 2013; Van Os, 2009b) , comenzando a tomar forma así otras propuestas basadas en una aproximación dimensional a la psicosis (Andrews et al., 2009; Carpenter, 2009) que tiene además en cuenta la aparición de los síntomas a lo largo de un continuo (Linscott & van Os, 2010; Van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009b).

De este modo, es cada vez más extendida la conceptualización de la psicosis como un conjunto de síntomas, compartido no sólo por varias enfermedades mentales graves, sino que también existen en la población general en forma de síntomas aislados, o como conjunto de síntomas sin la repercusión funcional como para configurar un trastorno, (van Os et al., 2009a).

Van Os et al. (2009b) recoge la propuesta de agrupación de síntomas de los trastornos psicóticos en 4 dimensiones: (1) la dimensión

Introducción

positiva (comprende principalmente delirios y alucinaciones); (2) la dimensión negativa (disminución de la volición, motivación, e interacción social); (3) la dimensión cognitiva (déficits en la memoria, la atención y funciones ejecutivas); (4) dimensión afectiva (alteraciones afectivas maníacas o depresivas).

Por su parte, las distintas definiciones de esquizofrenia recogidas en los principales manuales diagnósticos (DSM 5; American Psychiatry Association, 2014; CIE 10; Organización Mundial de la Salud, 1992; Research Diagnostic Criteria) (Insel et al., 2010) muestran una combinación de síntomas positivos, negativos, afectivos al que se suma un componente de disfunción e interferencia en la vida diaria de la persona (van Os, 2009a).

Finalmente, el DSM 5 define la esquizofrenia como un trastorno que incluye dos o más de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado y síntomas negativos. Además, uno de estos síntomas debe ser uno de los primeros tres listados: delirios, alucinaciones y habla desorganizada.

Por su parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 define la esquizofrenia como un trastorno caracterizado por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones. En general, se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, siendo frecuentes las alucinaciones (especialmente auditivas y otros trastornos de la percepción) (CIE 10; OMS, 1992).

La esquizofrenia, en el actual DSM-5 queda incluida dentro de la nueva categoría de “Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos” que incluye la esquizofrenia, otros trastornos psicóticos y el trastorno esquizotípico de la personalidad. Estos trastornos son definidos como alteraciones en uno o más de los siguientes cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento desorganizado (incluyendo catatonia) y síntomas negativos. El DSM-5 aporta una serie de modificaciones respecto del DSM-IV-TR (APA, 2000), no sólo en lo relativo al número de síntomas necesarios para el diagnóstico (en el DSM-5 se necesitan dos síntomas del criterio A para el diagnóstico de esquizofrenia, en vez de sólo uno), además, los subtipos de esquizofrenia del DSM-IV-TR son eliminados debido a su limitada estabilidad diagnóstica, baja fiabilidad y poca validez. Sin embargo, en la Sección III del DSM-5, se aporta una tentativa de aproximación dimensional, centrada en la valoración de la gravedad de los síntomas y la heterogeneidad de los mismos en los individuos con trastornos psicóticos.

Independientemente de su categorización, los trastornos psicóticos (entre ellos la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar o el trastorno psicótico inducido por sustancias), afectan aproximadamente al 2-3% de la población (Perala et al., 2007). En concreto, la prevalencia media estimada para la esquizofrenia es de 4 personas por cada 1000, siendo la incidencia media estimada de 15 personas por cada 100.000 (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). El

Introducción

momento más común de inicio de los síntomas de la psicosis suele ser la adolescencia tardía o la edad adulta temprana, siendo más frecuente la aparición de la enfermedad en hombres que en mujeres, con un ratio de 1,4:1 (McGrath et al., 2008).

El estudio de la esquizofrenia no sólo tiene relevancia por su impacto en la salud mental y los costes generados en la persona y familias que la padecen, sino que es relevante considerar factores como que las personas con un diagnóstico de esquizofrenia mueren entre 12 y 15 años antes que la población general, siendo esta diferencia creciente en las últimas décadas (Saha, Chant, & McGrath, 2007; van Os, 2009a; van Os et al., 2009a). De esta forma, el coste económico directo e indirecto estimado para la esquizofrenia y sus trastornos relacionados, fue en España (año 2002) de 1,970 millones de euros (Oliva-Moreno, Lopez-Bastida, Osuna-Guerrero, Montejo-Gonzalez, & Duque-Gonzalez, 2006).

1.2. Fenotipo de la psicosis

1.2.1. Modelo dimensional de la psicosis: continuidad fenotípica y etiológica

En las últimas décadas ha sido claramente evidenciado que el fenotipo de la psicosis puede expresarse a distintos niveles por debajo de su manifestación clínica, frecuentemente denominados a través de distintos conceptos como pueden ser la tendencia a la psicosis, experiencias psicóticas atenuadas (EP), esquizotipia o estados mentales

de riesgo (*at-risk mental states*) o de ultra alto riesgo (*ultra-high risk*, UHR por sus siglas en inglés) (Chapman et al., 1994; Crow, 1998; Kwapil, 1998; Meehl, 1992; Siever et al., 1993; Stefanis et al., 2002; Verdoux et al., 1998; Vollema et al., 2002; Yung et al., 2003). Además, se ha postulado la existencia de un continuo entre la sintomatología clínica y subclínica de la psicosis, de tal manera que determinados síntomas observados en población clínica pueden evidenciarse igualmente en población no psicótica. El fenotipo psicótico se distribuiría de esta forma a lo largo de un *continuum* psicopatológico de gravedad.

Una de las evidencias que aporta solidez a la hipótesis de continuidad entre el fenotipo clínico y no clínico es el hecho de que exista un paralelismo en las dimensiones observadas en el fenotipo subclínico de la psicosis y el fenotipo clínico. La existencia de una dimensión positiva y negativa en ambos fenotipos ha sido la más extendidamente validada, mientras que las evidencias acerca de la existencia de una tercera dimensión desorganizada compartida por ambos fenotipos es menos robusta (van Os & Verdoux, 2003).

Esta concepción implica la consideración de modelos dimensionales, en contra de lo que hasta el momento proponían modelos más tradicionales de medicina y práctica clínica psiquiátrica, que categorizaban a las personas como sanas o enfermas, y que por tanto conceptualizaban la sintomatología psicótica también como presente o ausente. Los modelos dimensionales de la psicosis entienden que cualquier persona podría situarse en un punto a lo largo de ese continuo

Introducción

dimensional del fenotipo psicótico, que encuentra en sus extremos los polos de “normalidad” y “enfermedad””. La cercanía al extremo de la gravedad o a la expresión clínica de la psicosis supondría la existencia de un mayor riesgo de superar el umbral clínico por lo que el diagnóstico de psicosis podría representar sólo una minoría de casos. Estos casos serían aquellos que quizá conlleven un deterioro que interfiere con la vida diaria y que requiere de una atención sanitaria. En otros individuos sin embargo, podríamos estar hablando de la presencia de algunos síntomas o experiencias, sin que esto constituya un problema clínicamente significativo (Johns & van Os, 2001). Así pues, la consideración como síntoma clínico (o trastorno psicótico), o síntoma subclínico, viene determinada por un lado por factores como la interferencia que genera la experiencia, la frecuencia de la misma, o la comorbilidad psicopatológica que la acompañe. Por otra parte encontramos factores personales y culturales, como el afrontamiento, la tolerancia social al respecto, o el grado de deterioro en el desarrollo que produzca el síntoma (Johns & van Os, 2001).

Linscott y van Os (2013) describen tres formas de entender la continuidad descrita en las Experiencias Psicóticas (EP) en la población normal: (1) la continuidad fenomenológica, que entiende las EP como fenómenos característicos también de los trastornos psicóticos pero que no ocurren exclusivamente en el curso de los mismos, sino que pueden ocurrir con independencia de los mismos. Las EP se diferenciarían únicamente en aspectos cuantitativos de variables o disposiciones de

personalidad que quedarían recogidas bajo el término de tendencia a la psicosis o esquizotipia; (2) la continuidad temporal o persistencia de las EP a lo largo del tiempo y (3) la continuidad estructural, relativa a la distribución de las EP en la población general; esto es, si bien la población está constituida por un solo tipo de persona (con o sin una variación cualitativa de la expresión fenotípica), o por el contrario existen dos o más tipos de personas con expresiones fenotípicas cualitativamente distintas, que podrían también variar o no en la expresión cuantitativa de los síntomas.

De esta forma, las EP comprenden fenómenos como pueden ser los delirios y alucinaciones, que pueden o no ir acompañados de factores (características suficientemente desorganizadas, malestar significativo o búsqueda de atención médica) que los constituyan como síntomas que superen el umbral clínico de la psicosis. En este sentido, las experiencias de tipo psicótico pueden resultar difícilmente diferenciables de características más estructurales propias de trastornos de la personalidad que impliquen delirios o alucinaciones. En combinación, estas características son enmarcadas dentro del concepto de personalidad esquizotípica, esquizotipia o tendencia a la psicosis (Linscott & van Os, 2013).

Según lo anteriormente expuesto, existiría una continuidad fenomenológica en cuanto a fenotipo psicótico a nivel de forma y estructura en muestras clínicas y subclínicas. Pero la existencia de un continuo no únicamente parece provenir de argumentos

Introducción

fenomenológicos (Hanssen, Krabbendam, Vollema, Delespaul, & Van Os, 2006). Los autores proponen factores epidemiológicos y etiológicos que apuntan en la misma dirección: 1) existen evidencias acerca de factores demográficos compartidos derivados de estudios poblacionales (por ej. asociación negativa con la edad y asociación positiva con el estado civil soltero) (Johns & van Os, 2001; Peters, Joseph, & Garety, 1999; van Os, Hanssen, Bijl, & Ravelli, 2000; Verdoux et al., 1998), 2) existen transiciones del fenómeno subclínico al clínico incluso transcurridos periodos de hasta 15 años (Chapman et al., 1994; Hanssen, Bak, Bijl, Vollebergh, & van Os, 2005; Poulton et al., 2000) 3) existe una agrupación familiar de la psicosis clínica y subclínica (Kendler et al., 1993); 4) existe un fuerte efecto dosis-respuesta de factores ambientales de riesgo tales como la urbanidad o el cannabis , en ambos fenotipos, clínico y subclínico (Arseneault et al., 2002; Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2003; van Os et al., 2002b; van Os, Hanssen, Bijl, & Vollebergh, 2001); 5) Existen déficits motores y de algunos dominios cognitivos compartidos entre ambos fenotipos (Krabbendam et al., 2004; Lenzenweger & Korfine, 1994; Matsui, Sumiyoshi, Kato, Yoneyama, & Kurachi, 2004; Neumann & Walker, 2003; Voglmaier et al., 2000) 6) existen genes compartidos entre ambos fenotipos (Stefanis, Van Os, et al., 2004).

1.2.2. Síntomas psicóticos atenuados y el síndrome de psicosis atenuada: definición y características

Como ha sido anteriormente expuesto y atendiendo a la concepción dimensional de la psicosis, la presencia de síntomas como delirios o alucinaciones no tendría por qué estar íntimamente asociada a la presencia de un trastorno psiquiátrico, sino que existen experiencias psicóticas (EP) que se dan con frecuencia en la población general, denominadas a través de distintos conceptos (van Os et al., 2009a).

En este contexto, el término de síntomas psicóticos atenuados (SPAs) hace referencia a aquellas experiencias por debajo del umbral clínico y que están presentes en población general. Si bien no existen datos concluyentes acerca de la prevalencia de estos SPAs, algunos estudios apuntan que entre un 5-8% de la población general refiere experiencias psicotiformes (Linscott & van Os, 2013; Nuevo et al., 2012; van Os et al., 2009a). Además, llama la atención que un porcentaje importante de éstos no consulta a salud mental.

La presencia de estos SPAs en población no clínica podría ser entendida como la expresión comportamental de la vulnerabilidad latente a la psicosis (Fonseca-Pedrero, Paino, & Fraguas, 2013). Tanto las experiencias psicóticas atenuadas como la esquizotipia, se enmarcan dentro de este modelo de dimensionalidad que se extiende a lo largo de la población desde la presencia de rasgos de personalidad o rasgos no patológicos (salud), hasta la enfermedad (psicosis), representando las

Introducción

variaciones dentro de este continuo, diferentes grados de vulnerabilidad al desarrollo de un trastorno psicótico (Fonseca-Pedrero et al., 2007).

En este sentido, ha sido evidente y extendido el interés que el fenómeno de transición a la psicosis y la validez predictiva que los síntomas psicóticos atenuados en el desarrollo trastornos psicóticos, ha despertado en la comunidad científica en los últimos años. De hecho, se calcula que aproximadamente el 10-20% de la población general tendría un riesgo teórico de transitar hacia un síndrome psicótico (Linscott & van Os, 2013; van Os et al., 2009a).

Un fenómeno relacionado con lo anterior es la fase prodrómica de la esquizofrenia. Hace referencia al periodo de tiempo que precede al diagnóstico (que únicamente puede ser confirmado de forma retrospectiva), en el que un individuo manifiesta una serie de características inespecíficas como ansiedad o depresión, a la vez que síntomas atenuados de esquizofrenia (Yung & McGorry, 1996; Yung et al., 2003) y que está habitualmente asociado a un deterioro psicosocial (Yung & McGorry, 1996). La mayor parte de los individuos que desarrollan esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados, exhiben una serie de síntomas psiquiátricos en el periodo previo al desarrollo de la enfermedad, cuadro estrechamente relacionado con la presencia de SPAs. Durante este periodo muchos individuos experimentan un deterioro en su funcionamiento académico, ocupacional y social que frecuentemente no resulta reversible una vez que se produce la aparición de la enfermedad y su consecuente tratamiento (Tandon & Maj, 2008).

Dado que el término “prodrómico” hace referencia a una transición inevitable al trastorno clínico, que no sería representativo de la totalidad de los individuos que presentan estas características psicopatológicas y debido a la naturaleza inespecífica de las manifestaciones tempranas de la esquizofrenia, los términos “Estados Mentales de Alto Riesgo” (EMARs), (McGorry & Singh, 1995) o “Grupos de Ultra Alto Riesgo” (UAR o UHR) (Yung et al., 2003) fueron desarrollados.

Así, McGorry y su grupo encabezado por Alison Yung (1995) han trabajado en profundidad en la línea de identificar y diagnosticar la psicosis en sus primeras presentaciones, estados prodrómicos o incluso (previos a los estados prodrómicos), los mencionados UAR o UHR, con la intención de conseguir paliar el deterioro producido por la esquizofrenia (Nelson, McGorry, Wichers, Wigman, & Hartmann, 2017).

Así, los UAR o UHR han sido definidos en base a 3 criterios: 1) individuos con una historia familiar de trastorno psicótico o trastorno esquizotípico de la personalidad; 2) individuos con síntomas psicóticos atenuados; 3) individuos con una historia reciente de psicosis franca que remite de forma espontánea en una semana todo ello acompañado por un deterioro significativo del funcionamiento (Yung et al., 2003; Yung, Phillips, Yuen, & McGorry, 2004).

Estudios como el de Kaymaz et al. (2012) encontró que las personas que habían experimentado experiencias psicóticas atenuadas, tenían una probabilidad de transitar a un cuadro clínico 3,5 veces mayor que aquellas que no habían tenido dichas experiencias. En congruencia con

Introducción

estos datos, Zammit et al. (2013) encuentran que el valor explicativo de las experiencias psicóticas en la infancia (a la edad de 12 años), sobre la presencia de trastornos psicóticos a los 18 años, varían en una rango de 5,5% a 22,8%.

Un meta-análisis de 27 estudios de alto riesgo (UHRs/ SPAs), (Fusar-Poli et al., 2012), que comprendió 2502 sujetos de alto riesgo , mostró las siguientes tasas de conversión a la psicosis: 18 % (95% IC, 12,3% -24,9%) a los 6 meses de seguimiento; 22% (95% IC, 16,6%-27,8%) al año de seguimiento; 29% (95% IC, 23,3%-35,7%) a los dos años de seguimiento y 36% (95% IC, 29,6%-42,5%) a los 3 años de seguimiento. Estos datos recogidos acerca del riesgo de desarrollo de un trastorno psicótico en personas de alto riesgo parecen ser sustancialmente mayor que en la población general si comparamos los datos a un año de seguimiento (22%) frente a la incidencia anual de esquizofrenia (0.015%) (Fusar-Poli et al., 2012; Tandon & Maj, 2008).

En relación al diagnóstico recibido por las personas que han presentado SPA o estados de alto riesgo y han transitado a la psicosis, los datos derivados de meta-análisis al respecto (n=560 sujetos de alto riesgo con transición a la psicosis) reflejan un 73% de los sujetos que reciben un diagnóstico del espectro de la esquizofrenia (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizafectivo) y un 11% con trastornos psicóticos afectivos (depresión psicótica, psicosis bipolar) (Fusar-Poli et al., 2013). Respecto a las tasas de remisión de esta sintomatología, un estudio

sistemático (Simon et al., 2011), relata tasas de remisión desde un estatus inicial de alto riesgo en un rango de 15.4% a 54.3%.

A pesar de los grandes avances logrados durante la última mitad de siglo en lo referente al abordaje y tratamiento de la esquizofrenia, dicho trastorno continúa suponiendo un nivel de deterioro en el funcionamiento de la persona que lo padece, muy elevado (Cornblatt et al., 2007). La mayor parte del deterioro se produce en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, y se ha puesto de manifiesto cómo el resultado final del curso de la enfermedad correlaciona directamente con el funcionamiento previo a la aparición de la psicosis, e inversamente con la duración de la psicosis no tratada (DPNT). (Boonstra et al., 2012; Carpenter, 2009; Woods, Walsh, Saks, & McGlashan, 2010). Estas evidencias han favorecido el interés en mejorar la capacidad de diagnóstico temprano de la psicosis, así como la puesta en marcha del tratamiento de forma temprana tras el diagnóstico, consiguiéndose sin embargo únicamente mejoras modestas en los resultados de la persona con esquizofrenia. De esta forma adquiere mayor sentido orientar el interés hacia la intervención en estadíos incluso previos a la aparición de la enfermedad. La identificación de personas de alto riesgo o estados mentales de riesgo en el desarrollo de la psicosis, constituirían el componente esencial de la prevención primaria, tratando de reducir uno de los elementos más estudiados durante las últimas décadas de investigación clínica en psicosis: la duración de la psicosis no tratada (DPNT), que se ha constituido, avalada por la investigación científica,

Introducción

como uno de los mayores indicadores de pronóstico en esquizofrenia (a mayor DPNT mayor deterioro en el funcionamiento de la persona con esquizofrenia) (Fraguas, del Rey-Mejías, et al., 2014; Fraguas, Merchán-Naranjo, et al., 2014; Tsuang et al., 2013).

Por otra parte, si bien este tipo de estudios refuerzan la evidencia de la existencia de un continuo en la población normal en cuanto a la existencia de experiencias psicóticas, se plantea también la limitación existente en este tipo de estudios en lo referente a las variables de medida utilizadas. Meta-análisis como el de Kaymaz et al. (2012) relatan cómo la utilización en este tipo de estudios de medidas de autoinforme sobrestiman la existencia de experiencias de tipo psicótico y muestran dificultad a la hora de discriminar cuáles de dichas experiencias referidas son realmente psicóticas. Así, la prevalencia de fenómenos psicóticos en la infancia varía en un rango del 5% (según entrevista semiestructurada) (Horwood et al., 2008; Polanczyk et al., 2010) al 60% (según autoinformes) (Laurens et al., 2007). Indudablemente, dicha variabilidad en instrumentos de medida tiene implicaciones a la hora de interpretar el porcentaje de personas que relatando experiencias psicóticas atenuadas terminan realizando la transición a un trastorno psicótico. Según reportan los distintos estudios en población normal, las tasas de transición son ampliamente variables (Dominguez, Wichers, Lieb, Wittchen, & van Os, 2011; Hanssen et al., 2005; Poulton et al., 2000; Welham et al., 2009).

En relación a los instrumentos de medida utilizados, algunas de las escalas más comúnmente empleadas para la evaluación de los SPAs son:

el *Delusional Inventory* PDI-21 (versión breve)(Peters, Joseph, Day, & Garety, 2004), la *Launay-Slade Hallucination Scale* (Launay & Slade, 1981), *Paranoia Scale* (Fenigstein & Vanable, 1992) y el *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE) (Stefanis et al., 2002). Estas medidas suelen asumir el carácter no necesariamente patológico de los síntomas, que quedan comprendidos dentro del paradigma continuista y son observados y evaluados en población normal (Stefanis et al., 2002) y suelen estar basadas en la frecuencia e intensidad de dichos síntomas, así como en el grado de malestar que generan en la persona (indicativo de la relevancia clínica del síntoma y por tanto indicador también de riesgo del desarrollo de un cuadro psicótico clínico). Por otra parte, alguna de estas escalas quedan centradas en la evaluación de un síntoma o dominio más concreto, por ejemplo la *Launay-Slade Hallucination Scale* (Launay & Slade, 1981) o la *Paranoia Scale* (Fenigstein & Vanable, 1992), mientras que otras están destinadas a la evaluación del conjunto de síntomas como es el caso de la CAPE (Stefanis et al., 2002).

Fisher, Caspi, et al. (2013) plantean otra de las limitaciones del estudio de las experiencias psicóticas en la infancia como fenotipo subclínico de la esquizofrenia, relativa a la falta de especificidad de estas experiencias que en ocasiones son indicadores de transición a enfermedad mental en general y no tanto a trastornos psicóticos. Se postula que este tipo de experiencias en edades tempranas podrían ser consideradas como predictor o marcador más general de problemas de

Introducción

salud mental en la etapa adulta y no tanto de psicosis de forma específica, cuestionando su utilidad como predictor clínico de trastornos psicóticos (Kelleher & Cannon, 2016; Kelleher et al., 2014; Kelleher et al., 2013).

Parece quedar demostrada la importancia de prestar atención a los SPAs. El estudio de los mismos, en la literatura reciente, es una prioridad de cara a atender la prevención primaria de la esquizofrenia y sus implicaciones, por ejemplo la DPNT. En comparación con los trastornos psicóticos, los síntomas atenuados son menos severos y más transitorios y en ellos el *insight* está relativamente mantenido. En la tabla 1.1, se resumen algunas de las características claves de este tipo de experiencias según Fonseca-Pedrero et al. (2013).

Tabla 1. 1. Características de las experiencias psicóticas atenuadas

PUNTOS CLAVE EN EL ESTUDIO DE LAS EXPERIENCIAS PSICÓTICAS ATENUADAS
- Se encuentran distribuidas en la población general por debajo del umbral clínico, se extienden más allá del fenotipo clínico.
- La prevalencia media anual es de 7,5%, mientras que la incidencia media anual es del 2%.
- Son más frecuentes en la adolescencia (prevalencia del 7,5-17%) que en la adultez.
- Aproximadamente el 20-30% de los casos persiste en el tiempo.

- Predicen la transición a los trastornos psicóticos (tasa del 0,6% por año), particularmente si hay persistencia. De aquellos casos que persisten el 7,4 desarrolla psicosis.
- Es necesario la confluencia de otros factores asociados (p.ej., familiares con psicosis, estrategias de afrontamiento, funcionamiento social, alteración afectiva, etc...) para la transición a un cuadro clínico.
- Se asocian con los mismos factores de riesgo encontrados en pacientes con psicosis (por ejemplo edad joven, bajos ingresos económicos, consumo de cannabis, trauma en la infancia, etc.).
- Pueden tener significados clínico-patológicos y trayectorias evolutivas diferentes.

Tomado de Fonseca-Pedrero et al. (2013)

Los expertos han convenido acuñar el término “Síndrome de Psicosis Atenuada” para referirse a la presencia de una conjunto de SPAs y que a su vez guardan relación con términos como “estados mentales de alto riesgo”, esquizotipia o tendencia a la psicosis (Yung et al., 2012).

Si bien no parece existir una importante controversia en aceptar el constructo de “Síndrome de Psicosis Atenuada”, su consideración diagnóstica sí es producto de intenso debate. El debate se plasmó de forma muy clara en las vívidas discusiones sobre la pertinencia o no de incluir el Síndrome de Psicosis Atenuada en el texto principal del reciente DSM 5 (APA, 2013). La decisión final adoptada, tal y como se expresó en apartados anteriores, fue incluirlo en la sección III dentro de la

Introducción

clasificación de condiciones emergentes bajo estudio (Carpenter & van Os, 2011; Corcoran, First, & Cornblatt, 2010; Drake & Lewis, 2010; Tandon & Carpenter, 2012; Woods et al., 2010).

Finalmente, el Síndrome de Psicosis atenuada queda reflejado en el DSM 5 como un constructo no unitario, existiendo varios tipos, con distintas implicaciones clínicas y trayectorias, basado en la frecuencia, duración y progresión de síntomas, asociado a disfunción social, búsqueda de tratamiento, y/o malestar clínicamente significativo (Fonseca-Pedrero et al., 2013). En función de en qué punto se encuentre la persona en este continuo, y teniendo en cuenta la interacción con aspectos genéticos y ambientales, se podría tener una mayor o menor vulnerabilidad a los trastornos del espectro esquizofrénico. Al igual que los demás trastornos incluidos en este capítulo del DSM 5, se trata de trastornos bajo estudio que aún no disponen de la suficiente evidencia empírica como para ser incluidos en el texto principal. Fonseca-Pedrero et al. (2013), conceptualizan este constructo como la expresión fenotípica intermedia de un continuo psicopatológico con potencial transición a una psicosis franca, aunque sin riesgo seguro de tal progresión.

El Síndrome de Psicosis Atenuada, queda definido en el DSM 5 por el cumplimiento de los siguientes criterios diagnósticos:

Tabla 1.2. Características del Síndrome de psicosis atenuada

SÍNDROME DE PSICOSIS ATENUADA
<p>A. Síntomas característicos: se presenta al menos uno de los siguientes en forma atenuada, con juicio de realidad conservado, pero con la gravedad y/o frecuencia suficiente como para que no puedan ser olvidados o ignorados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delirios. 2. Alucinaciones. 3. Lenguaje desorganizado.
<p>B. Duración y frecuencia: los síntomas que cumplen el criterio A deben presentarse con una frecuencia promedio de al menos una vez a la semana en el último mes.</p>
<p>C. Progresión: los síntomas que cumplen el criterio A deben haberse iniciado o empeorado significativamente en el último año.</p>
<p>D. Malestar clínico / Disfunción / Búsqueda de tratamiento: los síntomas causan malestar clínico significativo y/o disfunción sociolaboral al paciente y/o padres/cuidadores como para llevar a buscar ayuda.</p>
<p>E. Los síntomas psicóticos atenuados característicos no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental del DSM 5, incluyendo los trastornos relacionados con sustancias.</p>
<p>F. Nunca se han cumplido criterios diagnósticos para cualquier otro trastorno psicótico</p>

1.2.3. Esquizotipia: definición y características

Retomando la concepción de dimensionalidad descrita previamente (ver apartado 1.2.1.), también en lo relativo al concepto de esquizotipia, los modelos más clínicos o categoriales tradicionales de los que derivan todas las clasificaciones modernas incluido el DSM 5 (APA, 2013) fueron contrapuestos por una visión dimensional del constructo (Raine, 2006).

Bleuler (1911) menciona por primera vez la presencia de sintomatología de tipo psicótico en familiares de personas con esquizofrenia, y es Rado (1953) quien habla también por primera vez del concepto de esquizotipia, aportando posteriormente una de las visiones preliminares del modelo continuista en torno a dicho concepto (Rado, 1960). El autor empleó en este contexto el término "fases del desarrollo del comportamiento esquizotípico", entendiendo este constructo como una tendencia o vulnerabilidad hacia la esquizofrenia y sugiriendo la existencia de una continuidad etiológica que subyace a una serie de manifestaciones clínicas que van desde la esquizotipia a la esquizofrenia.

En base al modelo de Rado, Meehl (1990) elabora su teoría, describiendo una vulnerabilidad genética específica al desarrollo de la psicosis, en forma de defecto neurointegrativo denominado esquizotaxia. Según postula Meehl, la esquizotaxia sería necesaria pero no suficiente para causar esquizofrenia, siendo además indispensable la interacción con posibles factores ambientales a lo largo de la vida de la persona que

determinarán el grado de descompensación que la persona sufra (Lenzenweger, 2006a). La organización de la personalidad esquizotípica, no estaría por tanto sólo determinada por la carga genética, sino que también el aprendizaje social tendría impacto sobre el desarrollo y la organización de la personalidad (Lenzenweger, 2006b). La esquizotipia sería pues el posible resultado de dicha interacción, presente como estructura de personalidad (no necesariamente observable (Meehl, 1962). El autor trata de establecer así un modelo integrador de la esquizotaxia, esquizotipia y esquizofrenia (Meehl, 1990), postulando la existencia de un continuo fenotípico en el que la esquizotipia puede manifestarse en distintos niveles de intensidad, desde signos y síntomas mínimos de personalidad esquizotípica, hasta el diagnóstico de esquizofrenia, sugiriendo así continuidad con la población normal (Claridge, 1994).

El término esquizotipia, representa de este modo para algunos una vulnerabilidad inherente generalizada a la psicopatología, constituida en un continuo que va desde la salud a la enfermedad mental grave (Hanssen et al., 2006; Rossi & Daneluzzo, 2002) mientras que para otros, la esquizotipia sería entendida como un rango de rasgos de personalidad que sitúan al individuo en mayor riesgo, no únicamente de esquizofrenia, sino también de otros trastornos psicóticos (Eysenck & Eysenck, 1975; Mason & Claridge, 2006).

En este sentido, la controversia existente en la literatura se ha dado en torno a si dicha continuidad, es total (modelo totalmente dimensional)

Introducción

y relativo a todas las personas (Claridge & Beech, 1995; Claridge, 1972b; Rawlings, Williams, Haslam, & Claridge, 2008) o si por el contrario, el modelo sería más bien quasi-dimensional y aplicable a individuos con esquizofrenia y esquizotipia.

Así, desde el modelo completamente dimensional, las características esquizotípicas (incluyendo las experiencias de tipo-psicótico o APSs) representarían una variación meramente cuantitativa sin discontinuidad respecto de la población normal (Claridge, 1972a, 1994). Desde el modelo quasi-dimensional (basado en paradigmas de enfermedad mental), sin embargo, sólo aquellas personas con altos niveles de esquizotipia tendrían un riesgo de desarrollar un trastorno psicótico (sugiriendo así una discontinuidad respecto la población normal) (Chapman & Chapman, 1987; Chapman & Chapman, 1980). Este último modelo quasi-dimensional sería acorde con la teoría de Meehl sobre la esquizotaxia y con su visión de la carga genética como condición necesaria (visión discontinuista) pero no suficiente para el desarrollo de la psicosis en la medida que la interacción con los factores de estrés ambiental son considerados como factores determinantes del nivel de expresión fenotípica (modelo quasi-dimensional) (Nelson, Seal, Pantelis, & Phillips, 2013). Este modelo sería considerado sólo quasi-dimensional dado que hace referencia a niveles de expresión de un proceso de enfermedad. Por el contrario, sería un modelo discontinuo y categórico en cuanto a que un sujeto es considerado como portador de una vulnerabilidad genética o no.

De esta forma, el modelo descrito, esquizotaxia-esquizotipia (Meehl, 1962), ha adquirido un peso fundamental en el estudio de la etiología de la esquizofrenia y trastornos del espectro, dado que propone un enfoque que entiende dicha enfermedad como una manifestación de síntomas con una clara presencia de vulnerabilidad latente que puede manifestarse de formas muy diversas (Lenzenweger, 2011). Así, los individuos que presentan esquizotaxia, manifestarán o no esquizotipia en un continuo de niveles desde la personalidad no patológica (salud) a las manifestaciones clínicas (enfermedad), en función de factores genéticos y biopsicosociales. De esta forma, según Meehl, el término esquizotaxia representaría el componente inherente al individuo, como déficit neurointegrativo (única consecuencia a nivel fenotípico determinada genéticamente según su modelo), resultando la interacción de ese déficit neurointegrativo, determinado genéticamente, con el entorno social del individuo, en una organización de personalidad denominada (retomando la concepción de Rado) esquizotipia, y sólo un subgrupo de esas personalidades esquizotípicas se descompensarán, desarrollando manifestaciones clínicas (esquizofrenia).

Como se puede observar, la esquizotipia, desde su origen conceptual ha estado íntimamente ligada a la psicosis, pudiendo ser entendida como una dimensión normal de la personalidad o como un indicador de predisposición a la psicosis (Claridge 1997; Cyhlarova & Claridge, 2005). Como ha sido previamente expuesto, el fenotipo psicótico está presente a lo largo de un continuo en función de la

Introducción

intensidad, gravedad de sus síntomas y deterioro funcional que conlleven (van Os et al., 2009a; Yung et al., 2009).

Desde esta conceptualización de la esquizotipia, se entiende la relevancia del estudio de los rasgos esquizotípicos, que en primer lugar y como ha sido expuesto, ofrecen una oportunidad de estudio y comprensión de las causas subyacentes a la esquizofrenia desde un acercamiento a los nexos comunes de ambas entidades. Por otro lado, permite el estudio de los individuos, libres de muchas variables que dificultan la investigación y el entendimiento de procesos, como son los efectos secundarios producidos por la medicación, los efectos de la cronicidad y la iatrogenia (Heron et al., 2003; Palacio et al., 2006).

En lo que se refiere a las características del trastorno esquizotípico de la personalidad (TEP) y su evolución conceptual en los manuales diagnósticos, el TEP fue incluido como trastorno específico de la personalidad en el DSM-III (APA, 1980) reflejando ya la sintomatología psicótica subclínica presente en familiares de personas con esquizofrenia (Rieder, 1979; Spitzer, Endicott, & Gibbon, 1979). La última versión del Manual diagnóstico de los trastornos mentales DSM 5 (APA, 2013) incluye el TEP en el apartado de Trastornos del espectro esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos (más acorde con la clasificación propuesta por la CIE 10) y lo define como:

Tabla 1.3. Características del Trastorno esquizotípico de la personalidad (según DSM 5).

TRASTORNO ESQUIZOTÍPICO DE LA PERSONALIDAD (según DSM 5)
<p>A. Un patrón general de déficit sociales e interpersonales asociados a malestar agudo y una capacidad reducida para las relaciones personales, así como distorsiones cognoscitivas o perceptivas y excentricidades del comportamiento, que comienzan al principio de la edad adulta y se dan en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes puntos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ideas de referencia (excluidas las ideas delirantes de referencia).2. Creencias raras o pensamiento mágico que influye en el comportamiento y no es consistente con las normas subculturales (p. ej., superstición, creer en la clarividencia, telepatía o "sexto sentido"; en niños y adolescentes, fantasías o preocupaciones extrañas).3. Experiencias perceptivas inhabituales, incluidas las ilusiones corporales.4. Pensamiento y lenguaje raros (p. ej., vago, circunstancial, metafórico, sobreelaborado o estereotipado).5. Susplicacia o ideación paranoide.6. Afectividad inapropiada o restringida.7. Comportamiento o apariencia raros, excéntricos o peculiares.8. Falta de amigos íntimos o desconfianza aparte de los familiares de primer grado.

9. Ansiedad social excesiva que no disminuye con la familiarización y que tiende a asociarse con los temores paranoides más que con juicios negativos sobre uno mismo.

B. Estas características no aparecen exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia, un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos u otro trastorno psicótico o de un trastorno generalizado del desarrollo.

La Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 (OMS, 1993) utiliza el nombre de Trastorno esquizotípico (F21) y lo define como:

Tabla 1. 4. Características del Trastorno esquizotípico de la personalidad (según CIE-10).

TRASTORNO ESQUIZOTÍPICO DE LA PERSONALIDAD (según CIE-10)

Trastorno caracterizado por un comportamiento excéntrico y por anomalías del pensamiento y de la afectividad que se asemejan a las de la esquizofrenia, a pesar de que no se presentan, ni se han presentado, las anomalías características y definidas de este trastorno. No hay síntomas predominantes o característicos, pero pueden aparecer algunos de los siguientes rasgos:

A. La afectividad es fría y vacía de contenido, y a menudo se acompaña de anhedonia.

- B. El comportamiento o la apariencia son extraños, excéntricos o peculiares.
- C. Empobrecimiento de las relaciones personales y una tendencia al retraimiento social.
- D. Ideas de referencia, ideas paranoides o extravagantes, creencias fantásticas y preocupaciones autísticas que no conforman claras ideas delirantes.
- E. Ideas paranoides o suspicacia.
- F. Rumiaciones obsesivas sin resistencia interna, a menudo sobre contenidos dismórficos, sexuales o agresivos.
- G. Experiencias perceptivas extraordinarias como ilusiones corporales somato-sensoriales u otras ilusiones o manifestaciones de despersonalización o desrealización ocasionales.
- H. Pensamiento y lenguaje vagos, circunstanciales, metafóricos, extraordinariamente elaborados y a menudo estereotipados, sin llegar a una clara incoherencia o divagación del pensamiento.
- I. Episodios, casi psicóticos, ocasionales y transitorios, con ' alucinaciones visuales y auditivas intensas e ideas pseudo-delirantes, que normalmente se desencadenan sin provocación externa.

Este trastorno tiene un curso crónico con fluctuaciones de intensidad. Ocasionalmente evoluciona hacia una esquizofrenia clara. Es más frecuente en individuos genéticamente emparentados con

Introducción

esquizofrénicos y se cree que es una parte del espectro genético de la esquizofrenia.

En cuanto a los datos medios de prevalencia del TEP, estudios en población general relatan porcentajes como un 0,9% en población internacional (Torgersen, 2014), o 0,6% en población noruega (Torgersen, Kringlen, & Cramer, 2001). En población americana las cifras van del 4,6% (APA, 2013) a 0,6% (Samuels et al., 2002). En población clínica la prevalencia estimada del TEP es de 3,9% (APA, 2013).

Específicamente, el concepto de esquizotipia describe un conjunto de rasgos de personalidad que incluyen comportamiento y discurso extraño, pensamiento mágico, experiencias perceptivas anormales, y anhedonia social. Del mismo modo que la esquizofrenia, la esquizotipia se ha propuesto como un constructo multidimensional, si bien existe controversia acerca de la estructura factorial que subyace a la esquizotipia (Fonseca-Pedrero, Paino, Lemos-Giráldez, Sierra-Baigrie, & Muñiz, 2011; Mason & Claridge, 2006; Stefanis, Smyrnis, et al., 2004a). Al igual que en la esquizofrenia, parece existir debate y controversia respecto del número de dimensiones existentes, pero la mayoría de los estudios reflejan de forma consistente una estructura multidimensional de la esquizotipia, constituida por tres factores o dimensiones que a grandes rasgos coinciden con las tres dimensiones descritas en la esquizofrenia (positiva, negativa y desorganizada) (Fonseca-Pedrero et al., 2011; Wuthrich & Bates, 2006). Este paralelismo fenotípico evidenciado entre la

esquizofrenia y la esquizotipia, parece también apuntar hacia la hipótesis expuesta con anterioridad, de la existencia de una etiología común entre ambas entidades (Meehl, 1962), si bien esta visión no es defendida desde otras posturas teóricas (Venables & Rector, 2000).

De forma original, se postuló la existencia de dos únicas dimensiones para la esquizotipia: la cognitiva/positiva (equivalente a los síntomas positivos de la esquizofrenia en forma atenuada) y otra dimensión interpersonal negativa equivalente a los síntomas negativos de la esquizofrenia (Crow, 1980; Kendler et al., 1991; Siever & Gunderson, 1983). Algunos estudios a su vez propusieron la multidimensionalidad de la dimensión positiva, compuesta por dos e incluso tres factores (Cicero & Kerns, 2010; Raine et al., 1994; Stefanis, Smyrnis, et al., 2004a). Finalmente, esta estructura bifactorial fue puesta en duda por algunos autores, (Chen, Hsiao, & Lin, 1997; Raine et al., 1994; Reynolds, Raine, Mellinger, Venables, & Mednick, 2000), llegándose en un mayor consenso acerca de una estructura tridimensional.

Los rasgos esquizotípicos podrían de esta forma estar agrupados en tres factores o dimensiones: 1) la dimensión positiva o factor cognitivo-perceptivo (que incluye experiencias perceptivas anómalas/inusuales, alucinaciones, ideación paranoide, ideas de referencia, trastornos del pensamiento (Raine, 1991, 2006); 2) la dimensión negativa o factor interpersonal (anhedonia, afecto restringido, déficits interpersonales, aislamiento social); 3) la dimensión desorganizada o factor

Introducción

desorganizado (problemas en el pensamiento, lenguaje extraño o inusual y conducta extraña).

La estabilidad de prevalencia esta estructura tridimensional a través de distintas nacionalidades, religiones, factores de adversidad familiar y diferencias psicopatológica , ha sido contrastada y evidenciada (Chen et al., 1997; Gruzelier & Kaiser, 1996; Reynolds et al., 2000), así como se ha mostrado invariante en cuanto a edad y sexo (Fossati, Raine, Carretta, Leonardi, & Maffei, 2003), composición muestral y modelos estadísticos empleados (Vollema & Hoijtink, 2000).

A pesar de todo lo expuesto y quizás debido a la heterogeneidad de los instrumentos utilizados para medir el constructo que genera resultados poco congruentes, también han sido propuestas estructuras del constructo basadas en cuatro factores, introduciéndose el factor de No conformidad/impulsivo como cuarta dimensión (Mason, Claridge, & Jackson, 1995; Paíno-Piñeiro, Fonseca-Pedrero, Lemos-Giráldez, & Muñiz, 2008; Rawlings, Claridge, & Freeman, 2001; Stefanis, Smyrnis, et al., 2004a; Suhr & Spitznagel, 2001; Venables & Bailes, 1994; Vollema & van den Bosch, 1995). Sin embargo, actualmente existen numerosos estudios que avalan y consolidan la estructura tridimensional como la más adecuada y estable (Chen et al., 1997; Suhr & Spitznagel, 2001).

Fonseca-Pedrero et al. (2007) resumen en tres periodos el estudio de la esquizotipia e instrumentos de medida utilizados, en cuanto a su estructura, naturaleza y relación con otros constructos. 1) En un primer periodo la investigación sobre esquizotipia y por tanto los instrumentos de

medida utilizados se centraron en estudiar rasgos semejantes a la esquizofrenia a través de escalas como las desarrolladas por el grupo de la Universidad de Wisconsin- Madison, como la *Perceptual-Aberration Scale* (Chapman, Chapman, & Raulin, 1978), *Magical Ideation Scale* (Eckblad & Chapman, 1983), *Physical and Social Anhedonia Scales* (Chapman et al., 1978) y *Revised Social Anhedonia Scale* (Eckblad, Chapman, Chapman, & Mishlove, 1982), todas ellas acordes con una concepción de la esquizotipia como constructo que refleja una variedad de manifestaciones no clínicas de la esquizofrenia (Bergida & Lenzenweger, 2006; Gooding, Tallent, & Matts, 2005; Vollema & Hoijtink, 2000); 2) Más adelante, las escalas de medida adoptaron más una visión de la esquizotipia desde una perspectiva multidimensional, conceptualizando la esquizotipia como un indicador de la tendencia a la psicosis, como en la *Oxford Liverpool Inventory of Feeling and Experiences* (O-LIFE) (Mason, Claridge and Jackson, 1995), *Schizophrenism scale* (Nielsen & Petersen, 1976), *Rust Inventory of Schizotypal cognitions* (Rust, 1988), *Schizophrenia Proneness scale of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (Butcher, 1989) y la *Structured Interview for Schizotypy* (Kendler, Lieberman, & Walsh, 1989a); 3) Un tercer periodo de la investigación en esquizotipia se ha centrado en análisis que evalúan las dimensiones de la esquizotipia a través de análisis factoriales. La medida psicométrica más utilizada en estudios factoriales es el *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ) en sus dos versiones (Raine et al., 1994; Raine, 1991).

2. AGRUPACIÓN FAMILIAR DE LA PSICOSIS SUBCLÍNICA:

Históricamente ha sido descrito cómo los familiares de las personas con esquizofrenia presentaban características de personalidad extrañas, como aislamiento social, pobreza en las relaciones interpersonales, contenidos extraños de pensamiento y discurso extraño (Kendler, 1985). Ya Kraepelin y Bleuler describieron este fenómeno desde sus perspectivas teóricas respectivas (Bleuler, 1950; Kraepelin, 1971). Spitzer et al. (1979) diferenciaron entre pacientes que se parecían a los familiares de personas con esquizofrenia y aquellos con trastorno límite de la personalidad no pertenecientes al espectro familiar de la esquizofrenia, sentando así las bases de los criterios diagnósticos de la esquizotipia y el trastorno límite de la personalidad en el DSM –III (APA, 1980). Parece que existe sobrada evidencia en la literatura acerca de la existencia de determinantes genéticos subyacentes a la esquizofrenia (Kendler et al., 1999), vinculados a la presencia de elevados rasgos esquizotípicos observados en parientes de pacientes con esquizofrenia (Baron et al., 1985; Chang et al., 2002; Kendler & Gruenberg, 1984; Torgersen et al., 1995). La literatura describe cómo la esquizotipia tiene una heredabilidad de alrededor del 50% (Franke, 2008), existiendo datos que muestran la existencia de una vulnerabilidad genética compartida entre el fenotipo clínico (trastornos psicóticos) y el fenotipo subclínico (esquizotipia) (Fanous et al., 2001; Kelleher et al., 2012). Sin embargo, pese a que las evidencias parecen apuntar hacia una clara relación familiar entre la

esquizotipia y la esquizofrenia que sugeriría la existencia de una base etiológica común a nivel genético entre ambos constructos, la relación exacta entre el fenotipo psicótico subclínico y el fenotipo clínico y si ambos fenómenos comparten una base etiológica familiar común no es del todo conocida.

Como ha sido previamente descrito, tanto el fenotipo clínico de la esquizofrenia como el fenotipo subclínico de la esquizotipia son de naturaleza multidimensional y heterogénea, existiendo un paralelismo entre sus dimensiones (positiva, negativa y desorganizada) que podría ser indicativo de la existencia de un continuo de propensión a la esquizofrenia a nivel familiar. Algunos estudios así lo señalan, mostrando una correlación entre la sintomatología negativa entre familiares y probandos con esquizofrenia (Tsuang, 1993). Fanous et al. (2001) señalan cómo los síntomas negativos de la esquizofrenia muestran asociación con más factores esquizotípicos que los síntomas positivos, sugiriendo la existencia de una mayor base genética para los síntomas negativos que para los síntomas positivos. No obstante, en términos generales, existe una correspondencia tanto a nivel de síntomas positivos como a nivel de síntomas negativos entre pacientes con esquizofrenia y sus hermanos, indicativa de que ambos constructos (esquizofrenia y esquizotipia) comparten factores etiológicos familiares comunes para ambas dimensiones.

Resultan relevantes en este sentido los hallazgos de Torgersen et al. (2002), quien hizo una distinción entre perfiles de personalidad

Introducción

esquizotípica dentro y fuera del espectro de la esquizofrenia, proponiendo dos subtipos de Trastorno Esquizotípico de la Personalidad, uno vinculado genéticamente con la esquizofrenia y el otro no. Mostró cómo las personas con trastorno esquizotípico de la personalidad con una vinculación genética a la esquizofrenia (con un hermano gemelo con esquizofrenia), mostraban mayores rasgos negativos de esquizotipia (especialmente comunicación extraña, contacto inadecuado y aislamiento social, síntomas que pasarían a representar el núcleo genético de la esquizotipia en relación con la esquizofrenia) que aquellos pertenecientes al grupo de Trastorno esquizotípico sin una historia familiar vinculada con la esquizofrenia, que sin embargo mostraban una mayor frecuencia de sintomatología positiva.

Se entendería por tanto la importancia de estudiar en profundidad la variación fenotípica intrafamiliar, como por ejemplo la existencia de una variación o una relación intrafamiliar a nivel de las distintas dimensiones de la esquizotipia y la esquizofrenia, que podría arrojar luz a la existencia de una base etiológica compartida o la presencia de un continuo etiológico a este nivel. Sería por tanto relevante profundizar en el grado en que las dimensiones del fenotipo subclínico de la psicosis se transmiten también de forma independiente en las familias con algún miembro afecto. Es decir, examinar la correlación familiar de experiencias de tipo psicótico entre parientes de una misma familia con un miembro afecto.

Por último, es importante señalar que la esquizotipia y los síntomas psicóticos atenuados representan fenotipos conceptualmente relacionados. De hecho, ambos constructos presentan correlaciones elevadas en cuanto a sus respectivos instrumentos de medida en sus dimensiones positivas y negativas. (Konings, Bak, Hanssen, van Os, & Krabbendam, 2006). Además, ambos conceptos comparten una tendencia a la agrupación familiar respecto de los trastornos psicóticos (Fanous et al., 2001; Genetic, 2011; Investigators, 2011; Vollema et al., 2002), por lo que la diferenciación conceptual entre ambos constructos no siempre es clara. De hecho en la literatura se pueden observar frecuentes solapamientos entre ambos conceptos que a menudo son intercambiados (Bedwell & Donnelly, 2005) lo que ha llevado a algunos autores a la propuesta de un único instrumento de medida que englobe ambos fenómenos en una única escala que explore el fenotipo de la psicosis desde la perspectiva dimensional (van Winkel, 2015).

Distintos autores han estudiado los síntomas cercanos a la psicosis sin repercusión clínica, (entendidos bajo términos muy diversos), algunos desde la perspectiva de la personalidad y otros desde los cuadros subsindrómicos o prepsicóticos. Así podemos ver como a nivel teórico la esquizotipia refleja sintomatología más crónica y estable, mientras que los síntomas psicóticos atenuados están frecuentemente asociados (no siempre) a las fases prodrómicas de la esquizofrenia con una aparición más temprana (Miller et al., 2003). La principal diferencia en lo referente a los instrumentos de medida utilizados para evaluar ambos constructos

es que parten de un punto de vista diferente con respecto del modelo continuista de la psicosis. Aunque ambos conceptos captan la expresión subclínica de la psicosis, la esquizotipia quedaría más enmarcada bajo la hipótesis continuista de la psicosis, mientras que los síntomas psicóticos atenuados mide síntomas que reflejan fenómenos psicóticos definidos clínicamente (Konings et al., 2006).

3. IMPACTO DE FACTORES AMBIENTALES EN LA PSICOSIS A NIVEL CLÍNICO Y SUBCLÍNICO.

Como ha sido previamente desarrollado, los datos de heredabilidad tanto del fenotipo clínico de la psicosis (esquizofrenia y trastornos del espectro) (Lichtenstein, Yip, Bjork, et al., 2009), como del fenotipo subclínico (esquizotipia y APSs) (Freyberg, Ferrando, & Javitch, 2009; Kelleher & Cannon, 2011) (Fanous et al., 2001), apuntan hacia la existencia de un componente de familiaridad importante relacionado con la existencia de los trastornos psicóticos. Actualmente, la heredabilidad de la esquizofrenia se estima en alrededor de un 60 % (Lichtenstein, Yip, Bjork, et al., 2009; Lichtenstein, Yip, Björk, et al., 2009). En esta misma línea, estudios de gemelos monocigóticos refieren cómo el riesgo de desarrollar psicosis de un gemelo monocigótico no afecto de una persona con esquizofrenia es del 50% (Harrison & Weinberger, 2005; Mittal, Ellman, & Cannon, 2008) y que hasta el 85 % de los pacientes con esquizofrenia no tienen un pariente de primer o segundo grado con un

trastorno psicótico (Mason & Beavan-Pearson, 2005). La búsqueda de genes candidatos en psicosis es difícil debido a la existencia de múltiples genes que interactúan con factores ambientales a través de procesos epigenéticos. Ninguno de los genes candidatos descubiertos hasta ahora parece ser suficiente o necesario para precipitar la enfermedad por sí mismo, estando la investigación en este sentido cargada de limitaciones metodológicas (Collier, 2008; Crow, 2008; Harrison & Weinberger, 2005; Norton, Williams, & Owen, 2006; O'Donovan, Craddock, & Owen, 2008; Sullivan, 2008).

Parece de esta manera que la alta heredabilidad de la esquizofrenia es evidente y se torna uno de los factores fundamentales a la hora de entender las causas de esta enfermedad. Sin embargo, han sido hasta la fecha muy numerosos los intentos poco fructíferos de descubrir alelos comunes relacionados directamente con la esquizofrenia (O'donovan, Craddock, Norton, et al., 2008). La aplicación de estudios de GWAS (Estudios de Asociación del Genoma Completo) y estudios epidemiológicos describen un modelo poligénico de la esquizofrenia, con gran cantidad de loci presentes en el genoma humano, con un efecto individual no significativo e incluso imperceptible, que en conjunto maximizan el riesgo de padecer la enfermedad de manera significativa, (lo que explica una parte importante de la heredabilidad de la esquizofrenia)(Consortium, 2014; Richards et al., 2012). Por otra parte, también son relevantes los estudios sobre ciertas inserciones o deleciones cromosomales como causas de predisposición a la esquizofrenia,(CNVs,

Introducción

Copy Number Variations) cuyos efectos fenotípicos tienden a ser más profundos que los efectos fenotípicos producidos por cambios puntuales ya que afectan uno o más genes, además, suelen tener un frecuencia alélica baja.

Partiríamos pues entonces de un modelo de riesgo poligenético en el que cada individuo se situaría en un punto del continuo de vulnerabilidad, donde la interacción con los factores de riesgo ambiental podría desplazar al individuo en su grado de riesgo a sufrir psicosis. En definitiva aunque la arquitectura de la esquizofrenia a nivel genético está todavía poco definida, sí parece claro que hay una clara combinación de factores genéticos y ambientales en juego (Consortium, 2014; van Os, Kenis, & Rutten, 2010b) .

Así, como sabemos, el bien conocido modelo “vulnerabilidad-estrés” postula que los factores genéticos actúan haciendo a la persona más vulnerable a los factores de riesgo ambientales (interacción genética x ambiente, GxA en adelante), asumiendo el peso de la epigenética y de cómo la búsqueda de genes candidatos resulta difícil debido a la existencia de procesos de interacción con factores ambientales. Parece de esta forma que, tanto los genes como el ambiente actúan con poca probabilidad de forma aislada (van Os et al., 2010a).

Durante las últimas décadas de investigación, numerosos esfuerzos se han centrado en demostrar el peso de los factores ambientales en la incidencia de los trastornos psicóticos, tratando de arrojar luz al modelo

de interacción GxA en psicosis, que no se limita a proponer una simple relación causal entre genes y ambiente por separado respecto de la aparición de la psicosis, sino una coparticipación sinérgica entre ambos componentes, en la que el efecto de uno está condicionado al otro, existiendo cada vez más evidencia al respecto (Van Os, Rutten, & Poulton, 2008; van Winkel, 2011; Van Winkel, Stefanis, & Myin-Germeys, 2008).

Son numerosas y complejas las investigaciones que aportan evidencia acerca de la influencia que distintos factores ambientales, como el haber crecido en áreas urbanas, la emigración, el consumo de cannabis o la vivencia de experiencias traumáticas durante el desarrollo, tienen en la aparición de trastornos psicóticos (van Os et al., 2010a). Sin embargo, la relación entre estos factores ambientales y la aparición de la psicosis no deja de presentar dificultades vinculadas con distintas limitaciones y sesgos a la hora de esclarecer esta relación (van Os et al., 2010b).

La gran mayoría de la investigación se ha orientado hacia la identificación de las interacciones genéticas y ambientales que dan lugar al desarrollo del fenotipo clínico de la esquizofrenia. Sin embargo, no ha sido tan amplio el análisis de esta relación GxA a otros niveles del fenotipo de la psicosis como por ejemplo el impacto de dicha interacción según las diferentes fases de una enfermedad o su relación con los distintos endofenotipos, siendo este aspecto fundamental para profundizar en la etiología de la esquizofrenia (Van Os et al., 2008).

Introducción

En este sentido, un fenómeno de gran relevancia para el estudio de la interacción GxA en psicosis es el estudio de las experiencias de tipo psicótico por debajo del umbral clínico, que como ha sido previamente expuesto, ofrece una oportunidad de acercarse a la vulnerabilidad genética subyacente y compartida entre el fenotipo clínico y subclínico (Kelleher et al., 2012; Lataster, Myin-Germeys, Derom, Thiery, & van Os, 2009), además de aportar la oportunidad de estudiar el fenómeno psicótico, libre de sesgos o factores contaminantes como los efectos secundarios de la enfermedad o su tratamiento (van Os et al., 2009a; van Winkel, 2011).

3.1. Trauma en la infancia como factor de riesgo ambiental

La presencia de experiencias traumáticas en la infancia ha sido el fenómeno más extensamente estudiado en su relación con el desarrollo posterior de psicosis, existiendo evidencia en la literatura de su relación tanto con la transición al fenotipo clínico en individuos de alto riesgo (Bechdolf et al., 2010), como con la aparición de un diagnóstico de esquizofrenia o trastorno psicótico en la edad adulta (Cutajar et al., 2010; Daruy-Filho, Brietzke, Lafer, & Grassi-Oliveira, 2011). Cada vez parece existir más evidencia por tanto de la asociación entre una historia de trauma en la infancia y un incremento del riesgo de sufrir síntomas psicóticos en la edad adulta (Gearon, Kaltman, Brown, & Bellack, 2003; Morrison, Frame, & Larkin, 2003; Read, Os, Morrison, & Ross, 2005). El trauma

en la infancia también ha sido relacionado en la literatura con el curso de las experiencias psicóticas subclínicas, en concreto con la persistencia de las mismas (Arseneault et al., 2011; De Loore et al., 2007; Kelleher et al., 2008; Lataster et al., 2006; Schreier et al., 2009; Spauwen, Krabbendam, Lieb, Wittchen, & Van Os, 2006; Wigman et al., 2012).

Por otra parte, se han evidenciado asociaciones entre psicosis y experiencias de abuso emocional, físico y sexual, observándose también asociaciones más fuertes en las formas más graves de trauma como el abuso sexual (Mynard & Joseph, 2000; Read et al., 2005), así como en función de la intensidad y frecuencia de las experiencias (Arseneault et al., 2011; Bebbington et al., 1993; Lataster et al., 2006; Read et al., 2005). Además, existen otras evidencias relevantes acerca de factores como la intencionalidad de dañar en el trauma (Arseneault et al., 2011), o el impacto del trauma en la infancia en lo que se refiere a la vulnerabilidad para ser sujeto de posteriores o repetidas experiencias traumáticas como factor clave en relación al desarrollo de trastornos psicóticos (Lataster, Myin-Germeys, Lieb, Wittchen, & van Os, 2012).

En relación a la existencia de un periodo de mayor vulnerabilidad a la hora de experimentar trauma, parece no existir un consenso claro. Algunos estudios apuntan hacia una mayor época de vulnerabilidad previa a los 12 años (Fisher et al., 2010), evidenciando otros estudios resultados contradictorios que revelan un mayor impacto del trauma cuando éste es vivido en etapas posteriores a los 12 años (Mynard &

Introducción

Joseph, 2000). Otros estudios no han encontrado efectos de la edad sobre el impacto del trauma (Arseneault et al., 2011).

El estudio meta-analítico de Varese et al. (2012a) trata de sintetizar las evidencias que asocian el trauma en la infancia con los síntomas de tipo psicótico y los trastornos psicóticos. Los análisis incluyeron 18 estudios de caso-control, 10 estudios prospectivos y quasi-prospectivos y 8 estudios poblacionales trasversales. Los análisis reportan asociaciones significativas entre adversidad y psicosis en todos los diseños de investigación, con un efecto global de $OR = 2.78$ (95% CI 5 2.34–3.31). El resumen de los estudios de caso-control analizados indican en definitiva que los pacientes con psicosis tienen 2.72 veces más probabilidad de haber estado expuestos a experiencias de adversidad en la infancia que los controles (95% CI 5 1.90–3.88). Respecto a la magnitud del efecto sumativo de las diferentes experiencias adversas sobre la psicosis (entendidas como experiencias de trauma en la infancia del tipo abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligencia física, negligencia emocional, *bullying*, muerte de un padre o separación parental) parece que es también homogénea a lo largo de todos los distintos tipos de estudio analizados: ($OR = 2.72$ [95% CI = 1.90–3.88] para estudios de caso-control; $OR = 2.99$ [95% CI = 2.12–4.20] para estudios poblacionales trasversales; $OR = 2.75$ [95% CI = 2.17–3.47] para estudios prospectivos). Por último, los análisis centrados en el efecto de tipos específicos de trauma revelan que, con excepción de la muerte de un padre, todos los tipos de experiencias adversas en general estaban relacionadas con un

incremento de riesgo de psicosis, independientemente de la naturaleza exacta de la adversidad. Tampoco se encontró evidencia acerca del hecho de que algún tipo específico de trauma fuese mejor predictor de psicosis que cualquier otro. Otras variables relacionadas con las experiencias adversas y el trauma como la edad de exposición al trauma o la multi-victimización, sin embargo, sí parecían más relacionadas con la psicosis que el tipo de experiencia al que se expone la persona.

Acercándonos de forma más específica a la relación entre el trauma en la infancia y la esquizotipia, Meehl en su teoría sobre la esquizotipia (Meehl, 1992) previamente expuesta, ya postulaba acerca de cómo la expresión de la esquizotaxia dependía de la exposición o no de la persona a factores ambientales o del entorno. La literatura aporta también en este sentido evidencia robusta sobre la asociación entre esquizotipia y trauma en la infancia. Numerosos estudios nos hablan de mayor frecuencia de trauma en la infancia en sujetos con esquizotipia que en controles (Afifi et al., 2011b; Raine, Fung, & Lam, 2011b; Schürhoff et al., 2009). De la misma forma, estudios en población general también apuntan datos similares en cuanto a la presencia de experiencias traumáticas en la infancia y la presencia de experiencias psicóticas subclínicas (Berenbaum, 1999; Janssen et al., 2003; Shevlin, Dorahy, & Adamson, 2007), si bien se trata de estudios retrospectivos que asocian ambos factores, apoyando pero no probando la hipótesis de causalidad entre trauma y esquizotipia. Como ha sido expuesto, tanto la asociación entre trauma y esquizotipia o experiencias atenuadas, como entre

Introducción

trauma y psicosis ha sido ampliamente estudiada, sin embargo continúa siendo poco clara la relación de causalidad entre ambos fenómenos (Morgan & Fisher, 2007; Read et al., 2005). El conflicto de la temporalidad (estudios longitudinales que evidencian experiencias traumáticas evaluadas de forma previa a la aparición de síntomas psicóticos, pero sin constatar que estos síntomas no estuvieran presentes antes de evaluarse dichas experiencias) (Arseneault et al., 2011; Fisher, Schreier, et al., 2013; Schreier et al., 2009; Spauwen et al., 2006), o el tema de la direccionalidad de esa relación (estudios que no descartan la bidireccionalidad en la relación trauma psicosis, siendo las experiencias traumáticas causa y a la vez consecuencia de la psicosis), constituyen una de las principales asignaturas pendientes en el estudio de estos fenómenos.

Por todo lo previamente expuesto, de nuevo el estudio del fenotipo subclínico resulta de vital importancia de cara a esclarecer la posible interacción entre factores de vulnerabilidad genética o posible carga familiar y el ambiente en el contexto de la psicosis. En este sentido, tal como ya ha sido expuesto, tanto la esquizotipia como las experiencias psicóticas subclínicas han sido conceptualizadas como la expresión fenotípica de la posible vulnerabilidad genética compartida entre el fenómeno psicótico clínico y subclínico (Iain, Jenner, & Cannon, 2010), ofreciendo un contexto de estudio más libre de algunos sesgos contaminantes derivados del trastorno o su tratamiento. En este punto, el estudio de familiares no afectados se torna indispensable.

Así, algunos estudios han tratado de analizar la contribución de la vulnerabilidad genética, considerando la presencia de psicopatología en los padres como medida indirecta de dicha vulnerabilidad hacia la psicosis, en el análisis de las interacciones con el ambiente. Como ya ha sido descrito, ha sido sobradamente evidenciado cómo la presencia de mayores niveles de esquizotipia y síntomas atenuados está relacionadas con la exposición a factores ambientales como experiencias de maltrato en la infancia. Algunos estudios muestran cómo esa relación no debería ser atribuida únicamente a la presencia de psicopatología en los padres (vulnerabilidad genética) (Fisher et al., 2014; Johnson, Cohen, Brown, Smailes, & Bernstein, 1999), sino que dicha psicopatología no tiene por qué reflejar únicamente una vinculación genética, siendo también el reflejo de otros factores psicosociales. Estudios que analizan el perfil de dichos “padres abusivos”, resaltan la importancia de factores detectados también en ellos como la baja autoestima, pobres habilidades de afrontamiento, hostilidad, impulsividad (Friedrich & Wheeler, 1982), problemas de pareja (Rutter & Quinton, 1984), bajo estatus socio-económico (Whipple & Webster-Stratton, 1991), déficits en la relación paterno-filial o consumo de sustancias en los padres (Kelleher, Chaffin, Hollenberg, & Fischer, 1994), que podrían estar actuando como factores de confusión en la interacción de experiencias de abuso y esquizotipia.

Otro ejemplo de análisis de la contribución de la vulnerabilidad genética utilizando la psicopatología en los padres como indicador indirecto de vulnerabilidad, es el estudio de Wigman et al. (2012) sobre

Introducción

una muestra de adolescentes. Estos resultados muestran que las experiencias traumáticas predecían las experiencias psicóticas subclínicas, así como diferentes patrones de persistencia y desarrollo de dichas experiencias a lo largo del tiempo. También observaron asociación entre la psicopatología en los padres y experiencias psicóticas subclínicas, sin embargo no se observó interacción entre el trauma y psicopatología en los padres (o vulnerabilidad genética), en contra de los resultados observados en estudios parecidos que sí señalaban interacciones significativas Genes x Trauma utilizando genes candidatos en el análisis de dicha interacción (Alemany, Arias, Aguilera, Villa, Moya, Ibanez, et al., 2011).

Arseneault et al. (2011) también reportaron ausencia de interacción en este sentido, concluyendo que el efecto del trauma en el posterior desarrollo de síntomas psicóticos era independiente de la vulnerabilidad genética a la psicosis. Se postula así el hecho de que los potenciales efectos causales del trauma en la infancia sobre la psicosis actúen de forma independiente de la preexistente vulnerabilidad genética de riesgo a la psicosis, jugando un papel determinante el tipo, gravedad y frecuencia del trauma en este riesgo (Wigman et al., 2012).

En esta misma línea, Heins et al. (2011) estudia la asociación de dos tipos de trauma (abuso y negligencia) y sintomatología psicótica en una muestra de personas que presenten un trastorno psicótico (pacientes con esquizofrenia), un perfil de alta vulnerabilidad a la psicosis (hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia) y un perfil de vulnerabilidad

media a la psicosis (controles sanos). Este estudio muestra cómo la asociación entre trauma y psicopatología fue constante, independientemente de si se examinaba el grupo de pacientes, el grupo de alto riesgo genético o el grupo de riesgo genético medio, haciendo improbable que dichos hallazgos se deban a la correlación GxA. Por otro lado, sí se encuentra una asociación dosis-respuesta entre el trauma en la infancia y la sintomatología psicótica, hallándose niveles progresivamente más altos de abuso en participantes con mayores niveles de síntomas clínicos y subclínicos (apoyando, aunque no probando este hecho, la hipótesis de causalidad entre ambos factores). Además, este estudio muestra cómo el abuso en la infancia (pero no la negligencia), estaba asociado a los síntomas positivos (pero no a los negativos), también siguiendo un patrón de dosis-respuesta para los 3 grupos.

Sin embargo, estos hallazgos no son del todo concluyentes dado que existen conclusiones contradictorias cuando se analiza el campo específico de la esquizotipia. De forma contraria a lo anteriormente expuesto, existen evidencias que resaltan que sí existe una asociación más fuerte entre trauma en la infancia y rasgos esquizotípicos en personas con una mayor predisposición genética a la psicosis (personas con historia familiar de psicosis), sugiriendo la existencia de una vulnerabilidad subyacente en la interacción entre genes y trauma en la infancia en la expresión de rasgos esquizotípicos, especialmente en cuanto a rasgos positivos de esquizotipia (Schurhoff, Szoke, et al., 2007) y de forma menos

Introducción

clara para los rasgos negativos (Read, Agar, Argyle, & Aderhold, 2003; Resnick, Bond, & Mueser, 2003; Schenkel, Spaulding, DiLillo, & Silverstein, 2005).

Las conclusiones halladas por Schurhoff, Laguerre, et al. (2007) vendrían a reforzar la hipótesis de que la asociación entre trauma en la infancia y esquizotipia podría operar de forma específica en personas con historia familiar de psicosis (genéticamente vulnerables), dado que no encuentran dicha asociación entre trauma y esquizotipia en personas con historia familiar de trastorno bipolar o depresión.

Parece claro que numerosos y crecientes esfuerzos han sido dedicados al análisis de esta relación trauma-esquizotipia en las últimas décadas, aunque dichas asociaciones parecen no quedar claras del todo en el campo de la esquizotipia. Velikonja, Fisher, Mason y Johnson (2015) realizan una revisión sistemática sobre la asociación entre trauma en la infancia y esquizotipia. De los 25 estudios que recoge analizando dicha relación, podría resumirse que encuentran una asociación positiva entre trauma y esquizotipia incrementada en función de la gravedad del trauma con una relación dosis-respuesta (Berenbaum, Thompson, Milanek, Boden, & Bredemeier, 2008; Myin-Germeys, Birchwood, & Kwapil, 2011) y que se enmarca en un rango de 2.01 (Afifi et al., 2011a) a 4.15 odds-ratio (Lentz, Robinson, & Bolton, 2010) (considerando tanto el trauma como la esquizotipia como medida general).

En relación a cada tipo de trauma analizado por separado, se encuentran resultados más contradictorios. En relación al abuso físico por

ejemplo, algunos estudios reportan asociaciones de 5.84 *odds ratio* (Steel, Marzillier, Fearon, & Ruddle, 2009), mientras que otros estudios relatan asociaciones menos fuertes (OR=1.62) (Afifi et al., 2011a).

De la misma manera, resultados contradictorios se encuentran respecto de la negligencia o el abuso sexual, encontrándose *odds ratio* en un rango de 1.35 (Afifi et al., 2011a) a 6.7 (Rossler et al., 2007) y de 2.05 (Afifi et al., 2011a) a 4.15 (Lentz et al., 2010), respectivamente. Sin embargo, el abuso emocional en la infancia parece tener una asociación estable con la esquizotipia pese a ajustes según diferentes tipos de trauma con un *odds ratio* de 1.76 (Afifi et al., 2011a). Parece que el abuso emocional por sí sólo predice cinco de ocho síntomas del Trastorno esquizotípico de la personalidad (ideas de referencia, ansiedad social excesiva, falta de amigos íntimos, experiencias perceptivas extrañas y comportamiento o apariencia extraña) (Powers, Thomas, Ressler, & Bradley, 2011).

En esta misma línea y estudiando de forma más específica el efecto del trauma sobre dimensiones o rasgos específicos de la esquizotipia, Berenbaum, Valera y Kerns (2003) encontraron asociaciones significativas entre el abuso en la infancia y el trastorno de estrés posttraumático (TEP) y el factor cognitivo perceptivo de la esquizotipia. Resultados contrastados por Powers et al. (2011), que observan en su muestra que son las experiencias perceptivas anómalas y el comportamiento excéntrico los rasgos del trastorno esquizotípico de la personalidad más vinculados al abuso en la infancia y al TEP. También parecen cumplir un

Introducción

papel importante en esta relación la ansiedad social excesiva y la ausencia de amistades íntimas.

En cuanto a las dimensiones de la esquizotipia (positiva, negativa y desorganizada), parece existir una asociación particularmente fuerte con la dimensión positiva de la esquizotipia, según la cual los sujetos que relataban experiencias de abuso en la infancia presentaban 4,82 veces mayor probabilidad de presentar rasgos de esquizotipia que sujetos que no las reportaban, presentando el abuso emocional, físico y sexual (OR 5,53) una asociación más fuerte que la negligencia (física y emocional) (OR 3,57) (Myin-Germeys et al., 2011).

También existe en la literatura evidencia acerca de la relación entre trauma y la dimensión negativa de la esquizotipia, por ejemplo en la relación entre el abuso físico y la ansiedad social, así como en relación a la dimensión desorganizada, en concreto en relación al rasgo de comportamiento excéntrico en su asociación con el *bullying* o acoso escolar, el abuso emocional y físico, y la negligencia emocional y física (Powers et al., 2011; Raine, Fung, & Lam, 2011a). No obstante, este tipo de estudios no quedan exentos de limitaciones metodológicas, dado que la heterogeneidad de las muestras, la inconsistencia en instrumentos de medida tanto de trauma como de esquizotipia y las limitaciones relativas al relato retrospectivo de las experiencias, dificultan la extracción de conclusiones robustas.

3.2. Acoso escolar en la infancia como factor de riesgo ambiental

En cuanto a tipos específicos de trauma, se ha dedicado especial atención en los últimos años al estudio concreto de las experiencias de acoso escolar como experiencia traumática en la infancia. En este sentido, la literatura ha mostrado evidencias de su fuerte asociación con los niveles de esquizotipia en cuanto a sus tres dimensiones en adultos (Raine et al., 2011b). Estos resultados fueron replicados en una muestra de niños y adolescentes por Fung y Raine (2012), evidenciándose cómo todas las formas de agresión entre iguales (física, verbal, manipulación social o ataque a la propiedad) fueron asociadas con la personalidad esquizotípica tanto en hombres como en mujeres, en todos los grupos de edad. Hipotetizan también cómo este tipo de experiencias pueden predisponer hacia la ideación paranoide, la ansiedad social, la falta de amigos cercanos, acentuando así la personalidad esquizotípica. También se han encontrado evidencias acerca de cómo no sólo ser víctima, sino también ser perpetrador de acoso al mismo tiempo, guardaba relación con altos niveles de psicoticismo como rasgo de esquizotipia (Mynard & Joseph, 2000) así como a la combinación de varios efectos adversos en la edad adulta como trastornos internalizantes, trastornos externalizantes y criminalidad (Klomek, Sourander, & Elonheimo, 2015).

Retomando el conflicto acerca de la direccionalidad de esta relación, de nuevo son escasas las investigaciones que logren salvar las

Introducción

dificultades para establecer una dirección clara entre las experiencias de acoso escolar en la infancia y la esquizotipia, las experiencias psicóticas atenuadas o la psicosis. En la investigación en el campo de las experiencias de acoso escolar como en el resto de experiencias de trauma en la infancia, no podemos descartar que sean los síntomas de psicosis los que incrementen el riesgo a sufrir experiencias de tipo psicótico o viceversa. Han sido escasos los estudios que han tratado de profundizar en este conflicto encontrando resultados no del todo concluyentes. De Loore et al. (2007) reportó cómo las experiencias de tipo psicótico no eran explicativas de trauma (acoso escolar o abuso sexual) a lo largo del tiempo. Sin embargo, sí encontraron cómo las experiencias psicóticas observadas en la evaluación basal predecían mayor número de experiencias futuras que los participantes calificaban como "desagradables". En esta línea, Kelleher et al. (2013), encontraron que las experiencias de acoso escolar continuaban prediciendo las experiencias de tipo psicótico incluso cuando se tenía en cuenta la bidireccionalidad de esta relación.

3.3. Eventos vitales estresantes como factor de riesgo ambiental

Los eventos vitales estresantes (entendidos como experiencias de vitales como haber sufrido la muerte de una persona cercana, haber sido víctima o testigo de algún evento traumático, haber sido despedido del trabajo, sufrir problemas graves de dinero etc...) han sido también

identificados de forma consistente como uno de los factores que influye en el curso y resultado de los trastornos psicóticos. Si bien el mecanismo de acción a través del cual estos fenómenos influyen en el curso de la psicosis no es del todo conocido todavía, sí parece claro que un aumento en el número de eventos vitales estresantes sufridos por la persona, está relacionado con niveles más altos de sintomatología y tasas más altas de recaídas (Bebbington et al., 1993; Lukoff, Snyder, Ventura, & Nuechterlein, 1984).

Las limitaciones metodológicas a la hora de evaluar y medir estos eventos vitales son muy numerosas. A pesar de esto, parece existir consenso generalizado a la hora de afirmar que dichos eventos pueden jugar un papel importante a nivel etiológico en los trastornos afectivos (Bebbington & Kuipers, 1988; Brown, Harris, & Peto, 1973). En el caso de la esquizofrenia, Bebbington y Kuipers (1988) realizaron una revisión de siete estudios encontrando resultados que sugieren una mayor presencia de eventos vitales estresantes durante las tres semanas previas a la aparición de la enfermedad. En esta misma línea, otros tres estudios sugieren la asociación entre eventos vitales estresantes y la aparición de esquizofrenia, aportando algunas mejoras metodológicas en el estudio de estos fenómenos (Malla, Cortese, Shaw, & Ginsberg, 1990; Ventura, Nuechterlein, Lukoff, & Hardesty, 1989). No se han encontrado asociaciones específicas con ninguna categoría diagnóstica concreta, si bien sí parecen observarse mayores tamaños del efecto en las psicosis

Introducción

afectivas que en la esquizofrenia (Brown et al., 1973; Dohrenwend, Shrout, Link, Skodol, & Stueve, 1995; Paykel, 1978).

Más recientemente, Raune, Kuipers y Bebbington (2009), estudiaron una muestra de cuarenta y un pacientes con primer episodio psicótico, analizando la presencia de eventos vitales estresantes durante el año previo a la aparición de la enfermedad, encontrando que los eventos vitales estresantes e intrusivos eran muy frecuentes en el año previo a la aparición de la enfermedad y además eran más frecuentes en los 3 meses previos al primer episodio que en los meses anteriores. Los pacientes con primer episodio psicótico informaban con bastante mayor probabilidad de un evento estresante en los tres meses anteriores a la aparición del episodio (OR = 17.1, 34% v 3%) frente al grupo control.

Los estudios acerca de la relación entre eventos vitales estresantes y la evolución de la enfermedad, no han sido sin embargo tan concluyentes. En este sentido, algunos estudios reportan una asociación positiva entre ambos fenómenos (mejor evolución de la enfermedad tras eventos vitales estresantes (Day et al., 1987; Stephens, Mangrum, & Astrup, 1966), mientras que otros estudios relatan resultados poco concluyentes al respecto (Cole, Swenson, & Pascal, 1954; Serban, 1975).

En el "Estudio colaborativo de psicosis de Camberwell" (Van Os et al., 1994), se estudió una muestra de 59 pacientes con esquizofrenia de corta evolución. La mitad de los participantes habían experimentado un evento vital estresante previo a la aparición del episodio. En dicha mitad de la muestra se observó una probabilidad 10 veces mayor de presentar

síntomas leves o recuperación durante los cuatro años de seguimiento. El hecho de que los eventos vitales estresantes sean predictores de buen pronóstico de la enfermedad en seguimientos de varios años, no resulta a priori congruentes con las líneas de investigación que sugieren los eventos vitales estresantes y otros factores psicosociales de estrés como elementos asociados a mayores tasas de recaída durante la evolución de la enfermedad. (Van Os, Jones, Sham, Bebbington, & Murray, 1998).

Como ha sido expuesto previamente, tanto las experiencias traumáticas como los eventos vitales estresantes han sido ampliamente reconocidas como factores de riesgo, no sólo del desarrollo de síntomas psicóticos (Bebbington et al., 2004; Hardy et al., 2005; Spauwen et al., 2006), sino que también están relacionadas con altos niveles de esquizotipia. (Kocsis-Bogár, Miklósi, & Forintos, 2013; Startup, 1999). En un estudio reciente, Kocsis-Bogár et al. (2013) estudia en una muestra de 198 estudiantes en qué grado los eventos vitales adversos estaban relacionados con el desarrollo de la personalidad esquizotípica, encontrando que el número de eventos vitales adversos estaba significativamente relacionado con la medida de esquizotipia en general, además de con la dimensión positiva de la esquizotipia.

Un área emergente de investigación surge alrededor de los mecanismos que subyacen a esta relación entre síntomas psicóticos tanto clínicos como subclínicos y la mayor vivencia de eventos estresantes y traumáticos. En esta línea, propuestas como la de Myin-Germeys, Krabbendam, Delespaul y Van Os (2003), sugieren que los

Introducción

eventos vitales estresantes producen su efecto en los pacientes con psicosis a través de un incremento de la reactividad emocional ante el estrés diario, sugiriendo así una relación entre ambos fenómenos mediada por mecanismos biológicos generales.

Bebbington et al. (2004), sugieren que las personas que desarrollan un trastorno esquizofreniforme en la vida, suelen haber sido víctimas de distintos sucesos adversos como el acoso escolar, atribuyéndolo a su pobreza en habilidades sociales y de afrontamiento. En esta misma línea, podría sugerirse que las personas con niveles más altos de esquizotipia, a los que se les presupone menos habilidades de afrontamiento como la búsqueda de apoyo social, sería esperable que sufriesen mayor número de eventos vitales adversos con una peor vivencia subjetiva de los mismos (Kocsis-Bogár et al., 2013).

3.4. Consumo de cannabis como factor de riesgo ambiental

Numerosos trabajos han mostrado la asociación entre el uso de cannabis y la esquizofrenia (Matheson, Shepherd, Laurens, & Carr, 2011; Varese et al., 2012b), vinculando el cannabis y su componente con mayor carga psicotrópica (delta-9-tetrahidrocannabinol) con el inicio de primeros episodios psicóticos (Andreasson, Allebeck, Engstrom, & Rydberg, 1987; Casadio, Fernandes, Murray, & Di Forti, 2011; Evins, Green, Kane, & Murray, 2012; Evins, Green, Kane, & Murray, 2013; Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg, & Lewis, 2002). Parece que en general

existe una mayor prevalencia de consumo de cannabis (abuso y dependencia) en pacientes con trastornos psicóticos (40-60% de pacientes con psicosis consumen cannabis)(Barnett et al., 2007), quedando también demostrado que, tanto el inicio de trastornos psicóticos como su mantenimiento, tiene mayor incidencia en la población que consume cannabis (Kuepper et al., 2011; Parakh & Basu, 2013; van Os et al., 2002b). De tal forma que el cannabis es considerado como un factor de riesgo en la aparición y desarrollo de sintomatología psicótica y la esquizofrenia (Andreasson et al., 1987; Di Forti, Lappin, & Murray, 2007), así como también en el empeoramiento del pronóstico en los casos de pacientes diagnosticados con un consumo continuado de cannabis (van Os et al., 2002b), un aumento de las tasas de recaída y un efecto atenuante de la eficacia de los neurolépticos (Breakey, Goodell, Lorenz, & McHugh, 1974; Knudsen & Vilmar, 1984; Linszen, Dingemans, & Lenior, 1994).

El uso de cannabis ha sido de esta forma descrito como uno de los factores a tener en cuenta dentro de la constelación de elementos que contribuye a la aparición de psicosis (Arseneault, Cannon, Witton, & Murray, 2004; Di Forti, Iyegbe, Falcone, Powell, & Murray, 2014), siendo el intervalo de riesgo de entre 2-3% más alto en sujetos consumidores (Hall, 2006) que en no consumidores. El consumo a largo plazo por su parte, podría duplicar el riesgo de desarrollar esquizofrenia en sujetos biológica o genéticamente vulnerables (Arseneault et al., 2002).

Introducción

Pese a todas las evidencias que aporta la literatura, la relación entre cannabis y psicosis no es del todo clara. Metodológicamente, resulta difícil establecer cuál es la direccionalidad en la relación entre ambos fenómenos. Con el objetivo de esclarecer el tipo de relación existente, los estudios al respecto han planteado 3 hipótesis explicativas: en primer lugar, la hipótesis de la automedicación, postula que el consumo de cannabis se produce principalmente para aliviar la presencia de sintomatología psicótica negativa, la ansiedad y los síntomas afectivos producidos por el trastorno psicótico (Boys, Marsden, & Strang, 2001; Gregg, Barrowclough, & Haddock, 2009; Kolliakou, Joseph, Ismail, Atakan, & Murray, 2011); En segundo lugar, la hipótesis causal propone el consumo de cannabis como factor causal en la aparición de un primer episodio psicótico (Ambos sucesos podrían ser producto de un mismo factor causal, relacionado en último término con las bases neurobiológicas compartidas por ambos fenómenos, con base en el sistema endocannabinoide y su relación con la actividad dopaminérgica (Leweke & Koethe, 2008), y por último el modelo de vulnerabilidad-estrés, propone el consumo de cannabis como un factor de riesgo que agrava y acelera la aparición de psicosis en pacientes predispuestos a ello (Fernandez-Artamendi, Fernandez-Hermida, Secades-Villa, & Garcia-Portilla, 2011; Henquet, Di Forti, Morrison, Kuepper, & Murray, 2008; Henquet et al., 2005; van Os et al., 2010a).

En relación al efecto diferencial que el consumo de cannabis pudiera tener sobre las distintas dimensiones del fenotipo psicótico

(síntomas positivos y negativos), parece que el inicio de consumo de cannabis en la adolescencia aumenta la expresión de síntomas psicóticos subclínicos, sobre todo positivos (Caspari, 1999; Gonzalez-Pinto et al., 2011; Pencer & Addington, 2003; Stefanis, Delespaul, et al., 2004; van Os et al., 2002b). Un metanálisis con 356 pacientes adultos consumidores de cannabis reporta también una mayor prevalencia de sintomatología positiva que en pacientes no consumidores (Rabin, Zakzanis, & George, 2011). Por otra parte, existen estudios que reportan una disminución de los síntomas negativos en pacientes consumidores con respecto a los pacientes no consumidores (Baeza et al., 2009; Burns, Jhazbhay, & Emsley, 2010; Lev-Ran, Imtiaz, & Le Foll, 2012).

La asociación entre el consumo de cannabis y los síntomas depresivos no ha sido tan clara. Ningún estudio ha reportado una asociación clara entre el cannabis y la dimensión de depresión de la psicosis sub-clínica (Nunn, Rizza, & Peters, 2001; Patton et al., 2002; Verdoux, Gindre, Sorbara, Tournier, & Swendsen, 2003), mientras que un amplio estudio poblacional sí reportó una asociación positiva entre el cannabis y estados de ansiedad y depresión (Patton et al., 2002), otro estudio obtuvo resultados contradictorios (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2001).

En general, ha sido extendido el uso del estudio de la esquizotipia y los síntomas psicóticos atenuados en muestras no clínicas como índice de vulnerabilidad a la psicosis, con el objeto de entender mejor la relación entre el cannabis y psicosis. En esta línea la literatura reporta datos como

Introducción

que las personas consumidoras de cannabis presentan puntuaciones más elevadas de esquizotipia que las no consumidoras, ((Dumas et al., 2002; Williams, Wellman, & Rawlins, 1996) o como el hecho de que las personas que son consumidoras actualmente también presentan índices más elevados de esquizotipia que las que han consumido en el pasado (Skosnik, Spatz-Glenn, & Park, 2001).

En otro amplio estudio poblacional que estudiaba el efecto del cannabis sobre la expresión subclínica de la psicosis medida a través de la CAPE (*Community Assessment of Psychic Experiences*), (Stefanis, Delespaul, et al., 2004; Stefanis et al., 2002), concluyó que el cannabis está asociado con experiencias tanto de tipo positivo como negativo de la psicosis, de forma independiente entre sí y con respecto también a la dimensión depresiva. En concordancia con trabajos previos (Nunn et al., 2001; Verdoux et al., 2003), parece que la asociación encontrada fue específica para las dimensiones positiva y negativa de la psicosis pero no se extendía a la dimensión de la depresión.

Parece pues clara la vinculación del uso del cannabis con la esquizofrenia así como con el fenotipo de la psicosis y su efecto diferencial sobre las distintas dimensiones de este constructo. Sin embargo, resulta de especial importancia el acercamiento más exhaustivo a esta relación cannabis-psicosis en parientes sanos de personas con trastornos psicóticos, así como en controles sanos. En este sentido resulta especialmente interesante el estudio del fenotipo de vulnerabilidad a la psicosis entendido como esquizotipia y síntomas

psicóticos atenuados, presente en familiares no afectados de personas con esquizofrenia y trastornos del espectro de la esquizofrenia. Tratando de entender mejor cómo las diferencias en fenotipo psicótico entre miembros de una misma familia varían en función de la presencia o ausencia de variables ambientales de riesgo como el uso del cannabis, podremos entender mejor la contribución de los genes, el ambiente y sus efectos sinérgicos sobre el desarrollo de la psicosis (van Winkel, 2015). Si efectivamente las interacciones GxA tienen peso en el desarrollo de experiencias de tipo psicótico, las correlaciones familiares en cuanto a experiencias psicóticas se refiere serían diferentes entre ambientes de alto y bajo riesgo (van Winkel, 2015).

Trabajos previos en esta línea (Risk, 2011), reportan cómo parientes no afectados de pacientes con esquizofrenia muestran mayor sensibilidad a los efectos del consumo de cannabis que los controles sanos, así como se parecen más a sus parientes afectados en la dimensión positiva de la escala CAPE en comparación con sus hermanos no afectados. van Winkel (2015) replican estos resultados encontrando que la correlación familiar en cuanto a experiencias vinculadas a la psicosis en individuos con vulnerabilidad familiar a la psicosis (padres y hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia), estaba moderada por la exposición al uso de cannabis, confirmando que existe un mayor impacto de esta relación sobre la sintomatología positiva. La correlación familiar sobre estas experiencias psicóticas positivas es de 2 a 3 veces mayor en el contexto de uso de cannabis, sugiriendo que una proporción considerable de la

variación fenotípica de las experiencias relacionadas con la psicosis puede ser explicada por las interacciones GxA con el cannabis (van Winkel, 2015).

4. ORIGINALIDAD DEL ESTUDIO

En resumen este estudio pretende realizar un acercamiento exhaustivo al impacto de los factores de riesgo ambiental a lo largo del fenotipo de la psicosis (entendido como rasgos de esquizotipia y síntomas psicóticos atenuados) en tres grupos de diferente riesgo o vulnerabilidad familiar a la psicosis, analizando de forma particular los efectos diferenciales de cada uno de los factores de riesgo sobre dicho fenotipo (tanto sobre la sintomatología positiva como negativa), de forma aislada y también de forma sumativa o sinérgica.

En este sentido, y de forma diferencial con respecto a estudios anteriores, el estudio pretende beneficiarse de, en primer lugar, un amplio tamaño muestral, que representa además el continuo de la psicosis, (pacientes con esquizofrenia, sus hermanos no afectados y controles). Y en segundo lugar, ofrece por un lado una amplia muestra para la que se dispone de una misma medida del fenotipo psicótico transgrupal, y por otro, además se dispone a lo largo de los distintos grupos de vulnerabilidad de la medida de los distintos factores de riesgo ambiental. De esta forma, el diseño de este estudio permite realizar un acercamiento exhaustivo y comparativo que ofrece la oportunidad de analizar de

forma pormenorizada 1) los efectos diferenciales de cada uno de los factores de riesgo ambiental (permitiendo detectar predictores más potentes del riesgo de psicosis); 2) los efectos diferenciales sobre cada uno de los grupos de riesgo (permitiendo observar la interacción entre la vulnerabilidad familiar y el efecto del ambiente), y 3) el efecto sinérgico de varios factores de estrés ambiental (permitiendo observar si es la combinación de varios factores de riesgo ambiental lo que predice el riesgo de psicosis).

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo general:

El objetivo general de esta tesis es el estudio del **fenotipo de psicosis** (entendido como presencia de rasgos de esquizotipia y síntomas psicóticos atenuados) en una muestra representativa del continuo de la psicosis, esto es, en población general (control), población con riesgo genético (hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia) y población clínica (pacientes con diagnóstico de esquizofrenia) y el efecto de distintos factores ambientales sobre el mismo. Específicamente, estudiaremos la **“sintomatología psicótica atenuada”** medida a través de la escala CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences), los **“síntomas de esquizotipia”** a través de la escala SIS-R (Structured Interview Schizotypy- revised) y el **“fenotipo de psicosis”** (como combinación de los dos anteriores) analizando su variación fenotípica en los tres grupos muestrales, estudiando la contribución de la vulnerabilidad o familiaridad (entendida como pertenencia a una misma familia con un miembro afecto de psicosis) y el efecto de factores ambientales seleccionados (uso de cannabis, presencia de trauma –abuso emocional, físico o sexual y negligencia física o emocional- en la infancia, acoso escolar -físico o emocional- y eventos vitales estresantes recientes) de forma individual y sinérgica.

Objetivos específicos:

2. Estudiar la presencia y distribución de los síntomas en relación al **fenotipo psicótico** (entendido como presencia de rasgos de esquizotipia y síntomas psicóticos atenuados) en una muestra muy

Objetivos e hipótesis

- amplia de sujetos pacientes con esquizofrenia, hermanos y controles sanos.
3. Estudiar si los pacientes presentan mayor exposición a factores ambientales de riesgo que sus hermanos no afectados y que controles sanos.
 4. Estudiar la presencia y relación entre **factores ambientales de riesgo** (uso de cannabis, experiencias de trauma y de acoso escolar en la infancia y experiencias vitales estresantes) y la presencia de sintomatología psicótica atenuada en una muestra que represente un continuo entre población clínica y población general. En concreto, 2.a) valorar la presencia e intensidad de sintomatología psicótica atenuada medida a través de la CAPE y la relación de estos síntomas con factores de estrés o riesgo ambiental en una muestra de pacientes, hermanos y controles con el objetivo último de entender cómo las diferencias entre los tres grupos varían en su expresión fenotípica en presencia de factores ambientales estresantes. Para ello, se propone 2.c.) la construcción de una **medida de fenotipo psicótico** combinando los síntomas psicóticos atenuados y la sintomatología esquizotípica (escala CS o CAPE-SIS).
 5. Estudiar cómo la **presencia de factores ambientales de riesgo potencia** la expresión de la vulnerabilidad a la psicosis (medida por la intensidad del **fenotipo psicótico**). Analizar cómo este fenotipo psicótico varía entre pacientes con esquizofrenia, sus hermanos no afectados y los controles en función de la presencia de factores

ambientales de riesgo y de la vulnerabilidad familiar, analizando así la contribución del riesgo familiar, el ambiente y sus efectos sinérgicos.

6. Analizar, en los grupos de estudio (pacientes con esquizofrenia, hermanos y controles) el impacto diferencial de la exposición a cannabis y otros factores de riesgo ambiental sobre las dimensiones positiva y negativa del fenotipo psicótico intermedio.

Hipótesis:

1. Los hermanos de pacientes con esquizofrenia presentarán un **fenotipo psicótico intermedio** entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos, entendido como mayor presencia de síntomas en las dimensiones positiva y negativa del fenotipo psicótico medido a través de la escala CS.
2. Los pacientes con esquizofrenia presentarán **más frecuencia de exposición** a eventos traumáticos en la infancia, acoso escolar y eventos vitales amenazantes recientes que el grupo de hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia y que el grupo de controles.
3. Existirá una relación positiva entre la intensidad de la **expresión del fenotipo psicosis** (en sus dimensiones positiva y negativa) y la presencia de factores ambientales de riesgo en pacientes con esquizofrenia, en sus hermanos no afectados y en controles sanos.

2.a. Específicamente, la intensidad de la sintomatología psicótica atenuada (medida a través de la CAPE) se asociará con la

Objetivos e hipótesis

presencia de factores ambientales de riesgo tanto en el grupo de pacientes, como el de hermanos y controles.

4. El fenotipo psicótico de los hermanos no afectados se verá potenciado en presencia de factores de riesgo ambiental
 3. a. Los hermanos (no afectados), expuestos a factores ambientales de riesgo, presentarán más puntuación en la escala de fenotipo intermedio de psicosis (CS) que aquellos no expuestos a factores de riesgo ambiental.
 3. b. Los hermanos (no afectados) expuestos a factores ambientales de riesgo tienen más puntuación en la escala de fenotipo intermedio de psicosis (CS) que los controles expuestos a los mismos factores ambientales de riesgo.
 3. c. Los hermanos no expuestos presentarán más fenotipo psicótico que los controles expuestos a factores ambientales de riesgo.
4. El consumo de cannabis y la exposición a otros factores de riesgo ambiental tendrá mayor efecto sobre la sintomatología positiva que sobre la negativa tanto en el grupo de pacientes como en el de hermanos y en el de controles.
5. Los síntomas de tipo psicótico serán más intensos en presencia de varios factores ambientales de riesgo, actuando de forma acumulativa, que en presencia de cualquiera de estos factores de riesgo por separado.

Todo ello parte de la idea de que, en aquellos familiares no expuestos a factores ambientales de riesgo, la vulnerabilidad o presencia del fenotipo psicosis (en sus dimensiones positiva y negativa) se mantendrá en una forma de expresión “latente”, mientras que en el caso de exposición a factores de riesgo, la vulnerabilidad o fenotipo psicótico latente se expresará en forma de mayor presencia de síntomas en las dimensiones positiva y negativa (que incluyen la presencia de síntomas psicóticos atenuados y esquizotipia). De esta forma, las diferencias entre pacientes y hermanos expuestos serán menores que entre pacientes y hermanos no expuestos, así como en relación con controles. Por lo tanto la relación existente entre hermanos y pacientes será especialmente visible en presencia de factores ambientales de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ESTUDIO DE REFERENCIA EU-GEI

Los sujetos fueron reclutados como parte del “*European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI)*” (EU-GEI) (European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene-Environment, 2008) o “Estudio de las Interacciones Genéticas y Medio-ambientales en Esquizofrenia. Red europea de grupos nacionales de esquizofrenia”, financiado por el VII Programa Marco (Fondos Comisión Europea) y dirigido a nivel europeo por profesor Jim van Os de la Escuela de Salud Mental y Neurociencias (MEeNS) del Hospital Universitario de Maastricht (MUMC, Países Bajos). El estudio EU-GEI fue coordinado en España por el Dr. Celso Arango del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, (IISGM), CIBERSAM www.hggm.es/ua.

Dicho estudio contó con la participación multidisciplinar de investigadores de prestigio en esquizofrenia de diferentes países: Reino Unido, Países Bajos, Francia, España, Turquía, Alemania. Colaboraron también otros institutos de investigación de Australia, Austria, Bélgica, Hong Kong/China, Irlanda, Serbia, Italia y Suiza. Todas las entidades participantes quedan recogidas en la tabla 3.1. La muestra utilizada en el presente trabajo se obtuvo a partir de los sujetos reclutados en España, Turquía y Serbia.

Material y métodos

Tabla 3.1. Listado de entidades participantes en el proyecto EU-GEL: “European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions” o “Estudio de las Interacciones Genéticas y Medio-ambientales en Esquizofrenia. Red europea de grupos nacionales de esquizofrenia”.

	Participantes	Abreviatura	País
1 (Coordinador)	Maastricht University	MUMC	Países Bajos
2	Institute of Psychiatry / King's College London	IoP	Reino Unido
3	Cardiff University	CU	Reino Unido
4	Central Institute of Mental Health	CIMH	Alemania
5	Ankara University	AU	Turquía
7	Servicio Madrileño de Salud	SERMAS	España
8	University of Amsterdam	AMC	Países Bajos
9	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	INSERM	Francia
10	Katholieke Universiteit Leuven, for the purpose of this Consortium Agreement represented by K.U. Leuven	K.U. Leu- ven	Bélgica
11	University Mental Health	UMHRI	Grecia
12	Medizinische Universitaet Wien	MUW	Austria
13	University of Basel	UB	Suiza
14	University of Cologne	UK	Alemania
15	SERMES planificación	SERMES	España
17	WINGZ b.v. High Tech Campus	Wingz	Países Bajos
18	Emonds Cum Suis International	EIB	Países Bajos
19	Omega Contract Research	Omega Pro	Turquía
20	Mediamens BV	Mediamens	Países Bajos
21	University of Hong Kong	UHK	China
22	University of Basque Country	UPV/EHU	España
23	The Chancellor, Master and Scholars of the University of Royal College of Surgeons in	CMSUC	Reino Unido
24		RCSI	Irlanda
25	Ludwig-Maximilians-University	LMU	Alemania
26	Alma Mater Studiorum	UNIBO	Italia
27	University of Palermo	UNIPA	Italia
28	University of Melbourne	UOM	Australia

El EU-GEI es un estudio observacional prospectivo de 5 años de duración cuyo objetivo fue identificar la interacción de determinantes genéticos, clínicos y ambientales, implicados en el desarrollo, gravedad y pronóstico de la esquizofrenia con la intención de posibilitar 1) la identificación de mecanismos y pautas cognitivas y biológicas modificables y 2) el desarrollo de herramientas para la creación de tablas de valoración de riesgos y tecnologías de valoración puntual, que puedan ser empleadas para 2.1) la predicción temprana de transición a trastornos psicóticos en individuos en riesgo que buscan atención médica, 2.2) diagnóstico y 2.3) monitorización de resultados.

De esta forma, el grupo EU-GEI se estableció en torno a 11 subproyectos con objeto de alcanzar los objetivos descritos, reuniendo un equipo multidisciplinar de investigadores, miembros de grupos nacionales de esquizofrenia así como distintos institutos de investigación internacionales. Los proyectos se enmarcaron en tres áreas:

1. Identificación de factores genéticos y medioambientales, y sus mecanismos de acción subyacentes.
2. Análisis de las interacciones de los factores genéticos ya los medioambientales, y el desarrollo de herramientas de diagnóstico.
3. Soporte en la gestión, control ético, generalización de resultados a largo plazo y la creación de un entorno formativo multidisciplinar.

Material y métodos

El grupo de trabajo de España liderado por el Dr. Arango, y del que participa la doctoranda, contribuyó al reclutamiento y difusión del estudio en dos subproyectos enmarcados en la primera área:

1. Exposición ambiental funcional (Paquete de trabajo o *workpackage* 2, WP2).
2. Vulnerabilidad y gravedad causada por la interacción gen-ambiente (Paquete de trabajo o *workpackage* 6, WP6).

La muestra utilizada para la presente tesis doctoral fue obtenida únicamente a partir del paquete de trabajo o *workpackage* 6 “Vulnerabilidad y gravedad causada por la interacción gen-ambiente”. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico e incluye tres grupos (pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastornos del espectro, hermanos no afectados y controles), pareados (en edad, raza y estatus socioeconómico).

Los objetivos del *workpackage* 6 se describen a continuación:

1. Evaluar los fenotipos asociados con la vulnerabilidad (neurocognición, cognición social, tendencia hacia psicosis y volúmenes de estructural cerebral) y gravedad (neurocognición, volúmenes de estructural cerebral) en una muestra de pacientes con esquizofrenia.
2. Cuantificar la correlación:
 - a. inter-hermanos intra-rasgos
 - b. inter-hermanos inter-rasgos
 - c. intra-hermanos inter-rasgos de estos fenotipos

3. Identificar las variaciones genéticas moleculares con impacto sobre estos fenotipos.
4. Identificar los factores ambientales con impacto sobre estos fenotipos.
5. Identificar interacciones genéticas y ambientales con impacto sobre estos fenotipos.

2. MUESTRA

2.1. Descripción de la muestra:

A continuación se describe la muestra global del proyecto EU-GEI de la que se deriva la submuestra de sujetos que se incluyen en el estudio que se presenta:

La muestra que general que compuso el estudio EU-GEI, WP 6, fue recogida a través de cuatro redes nacionales de esquizofrenia bien establecidas en Europa:

1. En Holanda, se tuvo como objetivo de reclutamiento 1000 pacientes y sus 1000 hermanos, 700 padres y 1000 controles emparejados por etnia.
2. En España, el objetivo fue recoger una muestra prevalente de 500 pacientes con sus 500 hermanos y 500 controles emparejados por etnia a través de la red CIBERSAM. La red CIBERSAM está representada por su coordinador, Dr. Celso Arango, con participación de la Universidad de Valencia (Dr. Julio Sanjuán),

Material y métodos

Hospital Clinic de Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) (Dr. Miquel Bernardo), Universidad de Oviedo (Dr. Julio Bobes), Fundación Pública Galega de Medicina Xenómina en Santiago de Compostela (Dr. Angel Carracedo).

3. En Turquía una muestra prevalente de 1000 pacientes y sus 1000 hermanos y 1000 controles emparejados por etnia a través de la Red Nacional de Esquizofrenia. Esta Red está compuesta por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad Dokuz Eylul en Izmir (Dr. Köksal Alptekin, Dr. Halis Ulas) y el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Estambul (Dr. Alp Üçok).

4. En Serbia, se tuvo como objetivo una muestra prevalente de 50 pacientes, 50 hermanos y 50 controles, reclutados a través de la Facultad de Medicina de la Universidad de Belgrado.

De la muestra internacional de pacientes reclutados para el estudio EU-GEI, se seleccionaron para su inclusión en el estudio que ahora se presenta una muestra de **1167 pacientes, 1181 hermanos y 1042 controles**, procedentes de los centros de reclutamiento de España, Turquía y Serbia como parte de la muestra reclutada para el grupo de trabajo **WP 6 “Vulnerabilidad y gravedad causada por la interacción gen-ambiente”**. La muestra aportada al proyecto por la red en Holanda (Universidad de Maastricht) no fue incluida en el estudio por razones de disponibilidad de los datos en el momento en el que este estudio fue

iniciado. En la tabla 3.2, se describe la configuración de la muestra, según país, utilizada en este estudio. En concreto, a través de la red de CIBERSAM en España en la que participaba la doctoranda como coordinadora general del reclutamiento y del grupo de evaluadores clínicos, se reclutó una muestra de **463 pacientes, 511 hermanos y 450 controles (un total de 1424 sujetos)**. En la tabla 3.3, se describe la participación en el reclutamiento de pacientes, hermanos y controles de la red Cibersam en España, por centros.

Tabla 3.2. Reclutamiento de pacientes, hermanos y controles para el estudio EU-GEI por centro participante dentro de la red CIBERSAM (España).

Institución	Pacientes N	Hermanos N	Controles N	Excluidos N	Total
HGU Gregorio Marañón de Madrid	110	146	132	0	388
Hospital Clinic de Barcelona	69	74	75	0	218
Universidad de Oviedo	89	87	55	5	231
FPG Medicina Xenómina Santiago de Compostela	86	101	80	25	267
Universidad de Valencia	65	64	48	1	177
Hospital de Cuenca	44	39	60	0	143
Total	463	511	450	31	1424

Material y métodos

Tabla 3.3. Muestra de pacientes, hermanos y controles procedentes del estudio EU-GEI utilizada en este estudio.

País	Pacientes N	Hermanos N	Controles N	TOTAL
España	333	398	332	1063
Turquía	597	614	649	1860
Serbia	51	55	47	153
Procedencia no codificada	186	114	14	314
Total	1167	1181	1042	3390

2.2. Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes fueron:

2.2.1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes que presenten diagnóstico de esquizofrenia o trastornos del espectro de la esquizofrenia: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno delirante, diagnóstico que puede haber sido establecido en cualquier momento y con un tiempo ilimitado de duración y ii) que tengan un hermano/a dispuesto a colaborar en el estudio. CIE-10: F20-29
- Edad entre 16 y 50 años.
- Firma del Consentimiento Informado del paciente o tutores según corresponda a la edad y capacidad.

Criterios de exclusión:

- Edad por debajo de 16, y por encima de 50.
- Que no tengan un hermano dispuesto a participar en el estudio.
- Causa orgánica como principal desencadenante de la psicosis (enfermedades neurodegenerativas u otros trastornos progresivos primarios del sistema nervioso central).
- Síntomas psicóticos transitorios derivados de intoxicación aguda según CIE-10.

2.2.2. Criterios de inclusión y exclusión de hermanos

Criterios de inclusión

- Hermanos o hermanastros de casos (pueden ser sin diagnóstico psiquiátrico previo o haber tenido un diagnóstico previo que no sea de trastorno psicótico).
- Edad entre 16 y 50 años.

Criterios de exclusión

- Edad por debajo de 16 años o por encima de 50.
- Trastorno psicótico actual o pasado.
- Tratamiento con antipsicóticos actual o pasado.

2.2.3. Criterios de inclusión y exclusión de controles

Criterios de inclusión

- Voluntarios sanos entre 16 y 50 años.

Material y métodos

- Sin evidencia de trastorno psicótico previo o actual (incluyendo tratamiento con antipsicóticos).

Criterios de exclusión

- Edad por debajo de 16 o por encima de 50 años.

3. EVALUACIÓN

3.1. Procedimiento de evaluación y reclutamiento de los participantes

Los participantes incluidos en el presente estudio fueron reclutados desde febrero de 2011 hasta diciembre de 2014 en las consultas ambulatorias y unidades de hospitalización de los centros que participaron en el estudio, tanto en España (Universidad de Valencia, Hospital Clinic de Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Universidad de Oviedo, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica en Santiago de Compostela, Hospital de Cuenca), como en Turquía (Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Estambul) y Serbia (Facultad de Medicina de la Universidad de Belgrado).

La muestra de controles fue obtenida a través de la difusión del estudio por medio del boca a boca y la colocación de carteles y anuncios informativos sobre el estudio en asociaciones y consultas ambulatorias de los centros participantes, así como la difusión directa del proyecto en distintas asociaciones de familiares, recursos de

rehabilitación psicosocial etc...Para asegurar la homogeneidad de factores sociodemográficos, las muestras de pacientes y controles fueron pareados por edad (en un rango de 3 años por encima o por debajo), sexo y años de educación. Así, se pretendía un pareado grupal, donde las medias de los grupos no fueran diferentes estadísticamente.

Tanto los controles como los hermanos recibieron una compensación económica por el esfuerzo realizado y el tiempo dedicado al estudio (ver apartado de principios éticos).

En el caso de los pacientes procedentes del centro de reclutamiento principal –aquellos que participan como centros colaboradores de referencia en el estudio EU-GEI (ver tabla 3.2.), el/la psicólogo/a, licenciada en psicología y especialista en psicología clínica, mantuvo contacto permanente con los psiquiatras clínicos del centro, ofreciendo la participación en el estudio a aquellos pacientes que cumplieran criterios de inclusión. Una vez aceptada la participación, el psicólogo estableció contacto telefónico con los familiares del participante para concretar día y hora con objeto de completar las evaluaciones. En el caso de los pacientes derivados a través de centros colaboradores de dichos centros de reclutamiento principal, un psicólogo estableció el primer contacto telefónico con los participantes, explicando las características del estudio y estudiando la idoneidad del participante según criterios de inclusión o exclusión, tanto del paciente como con sus familiares. El reclutamiento de pacientes también se realizó a través de otros recursos de rehabilitación psicosocial destinados a

Material y métodos

pacientes con enfermedad mental grave y duradera. En estos casos el paciente era derivado por su psiquiatra de referencia en el momento que se consideraba más idóneo.

Los participantes fueron evaluados a través de una amplia batería de test, que conformó el protocolo del estudio EU-GEI (European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene-Environment, 2008) descrita en profundidad en el presente apartado y que se agrupa en un protocolo más extenso de evaluación sociodemográfica, clínica, ambiental y cognitiva.

Todos los sujetos cumplieron las evaluaciones correspondientes, sociodemográfica, clínica, ambiental y cognitiva, además de una extracción de sangre para los correspondientes exámenes genéticos, en el momento de la evaluación basal.

El procedimiento de evaluación se llevó a cabo únicamente en el momento de la evaluación basal y en una sola visita en la mayor parte de los casos. En el caso de pacientes ingresados en la unidad de ingreso hospitalario, la evaluación se adaptó a las necesidades o limitaciones del paciente, realizándose la valoración en días consecutivos cuando fue necesario. En estos casos, las valoraciones se realizaron siempre después de un periodo de estabilización, supervisado e indicado por el psiquiatra de referencia (aproximadamente entre una y dos semanas después del ingreso), no siendo necesaria la remisión de la sintomatología psicótica para realizar la valoración. No obstante, dicha información (estado del

paciente psicótico/ no psicótico y sintomatología) era recogida por el psicólogo que realizaba las valoraciones.

Una vez el participante era informado del estudio y proporcionaba su consentimiento, éste fue entrevistado por un psicólogo entrenado y experimentado en la administración de los instrumentos de evaluación clínica y ambiental utilizados en este estudio (ver apartado 3.2).

Los evaluadores especializados siguieron instrucciones estandarizadas en la administración de las pruebas, además de ser específicamente formados y entrenados para la administración de las mismas. El periodo de formación de los evaluadores se produjo durante la fase inicial del proyecto de forma previa al inicio del reclutamiento. Durante este primer periodo, se realizaron varias reuniones internacionales convocadas por la coordinación general del proyecto (Universidad de Maastricht), de las que tomaron parte todos los investigadores de los centros participantes y futuros evaluadores. Durante estas reuniones de entrenamiento se pusieron en común las claves generales para la administración de las pruebas así como se compartieron las dudas existentes. Además de estas reuniones iniciales, todos los evaluadores fueron sometidos a un proceso de entrenamiento *on line*, a través de la página web del proyecto EU-GEI (<http://www.eu-gei.eu/>) (*European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene-Environment*, 2008), mediante videos que simulaban a través de *role-play* situaciones de evaluación real y evaluación posterior de la fiabilidad. De esta forma, se aseguraba la administración homogénea de

Material y métodos

las escalas. Estos entrenamientos no sólo se realizaron al inicio del proyecto, sino que debían ser periódicamente superados por los evaluadores para garantizar el mantenimiento de la fiabilidad interjueces (con una frecuencia bianual aproximadamente). El orden de administración de las distintas pruebas también fue el mismo, con el objetivo controlar efectos derivados del cansancio.

La recogida de datos se realizaba por escrito, en el cuaderno de recogida de datos (CRD) de cada sujeto. Los procedimientos y evaluaciones complementarias (como por ejemplo, la recogida y análisis de muestras para la obtención de datos de genética) no se detallarán dado que se alejan de los objetivos del presente trabajo.

La gestión de datos fue centralizada a través de una empresa de monitorización externa CRO (Contract Research Organization) y almacenada a través de un sistema computarizado central gestionado desde la coordinación global del proyecto en Holanda (Universidad de Maastricht) y encargado del almacenamiento, revisión y gestión de todos los datos recogidos. A partir de ese sistema central, los datos podían ser solicitados y exportados por cada uno de los centros participantes. En este sentido, la doctoranda, en coordinación continua con la CRO, estuvo al cargo de la gestión y resolución de incidencias y mejora de los datos obtenidos desde el centro coordinador del proyecto en España, el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Así mismo la doctoranda formó parte del desarrollo y coordinación general del estudio en España desde su puesta en marcha y durante los tres años de periodo de reclutamiento de participantes, estando también posteriormente a cargo de la gestión de los datos, en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM. Durante este tiempo contribuyó a la coordinación interna del proyecto, entre los diferentes centros participantes de la red CIBERSAM en España. Participó también en la elaboración de los protocolos de evaluación, así como en el reclutamiento de participantes y en la difusión del proyecto por distintos centros y recursos de Salud Mental y sociocomunitarios para el reclutamiento de participantes. También, se encargó de realizar las valoraciones clínicas, de factores ambientales y neuropsicológicas de los participantes, contribuyendo además en la elaboración de propuestas científicas para el futuro análisis y difusión de los resultados obtenidos en el proyecto. En concreto, la doctoranda contribuyó al diseño y realizó el completo desarrollo del proyecto que se presenta en esta tesis incluyendo la recogida de los datos y evaluación de una parte mayoritaria de la muestra análisis de datos y discusión de resultados.

3.2. Instrumentos de evaluación utilizados

Como se ha señalado anteriormente, todos los sujetos cumplieron las evaluaciones correspondientes, sociodemográfica,

Material y métodos

clínica, ambiental y cognitiva, además de una extracción de sangre para los correspondientes exámenes genéticos, en el momento de la evaluación basal. A continuación, en la tabla 3.4 se resumen todos los instrumentos de evaluación incluidos en el protocolo general del estudio EU-GEI. En ella se señalan en negrita los instrumentos que recogen los datos utilizados en el presente trabajo.

Tabla 3.4. Protocolo de evaluación sociodemográfica clínica, ambiental y cognitiva del estudio EU-GEI.

Instrumento de Evaluación	Objetivo
Información general	
Entrevista MRC	<ul style="list-style-type: none">• Datos sociodemográficos género, fecha y lugar de nacimiento, raza, estado civil, estado laboral, estado de convivencia.• Lista de eventos amenazantes y dificultades (LTE) (Brugha & Cragg, 1990)• Experiencias en la niñez de abuso y cuidado (CECA) (Smith, Lam, Bifulco, & Checkley, 2002)• Breve impacto de los eventos (IES-6) (Thoresen et al., 2010)• Discordia parental (Bifulco, Brown, & Harris, 1994)• Abuso psicológico, físico y sexual (Bifulco et al., 1994)• Questionario de Bullying : experiencias de bullying (violencia emocional, psicológica, o física infringida al sujeto antes de los 17 años por iguales (adaptado del Environmental Risk (E-Risk) longitudinal twin study (Arseneault et al., 2006; Shakoor et al., 2011)• Cuestionario de discriminación: escala de 12 items que evalúa elementos cotidianos de discriminación interpersonal. (Williams, Yan, Jackson, & Anderson, 1997)

Nottingham Onset Schedule Modified (NOS)Singh et al. (2005)

Cuestionario de Verificación de los Criterios Operativos para el diagnóstico de los trastornos psicóticos y afectivos (OPCRIT) (McGuffin, Farmer, & Harvey, 1991)
Intervención Familiar para Estudios Genéticos (FIGS) NIMH Genetics Initiative: Family Interview for Genetic Studies (FIGS). Rockville: National Institute of Mental Health, 1992.

Lista de la medicación

Evaluación comunitaria de experiencias psíquicas (CAPE) (Stefanis et al., 2002)

Evaluación del funcionamiento psicosocial general (GAF) , (Eje V DSM IV) (Association, 1994)

Entrevista estructurada para esquizotipia-revisada (SIS-R)(Vollema & Ormel, 2000)

Cuestionario del trauma infantil (CTQ) (Bernstein, Ahluvalia, Pogge, & Handelsman, 1997)

Escala de devaluación de la relación de los usuarios (DCS)(Struening et al., 2001)

- Herramienta de Evaluación del entorno social(Araya et al., 2007)

- Examina la duración de la psicosis no tratada

- Fecha de nacimiento y defunciones: familiares de 1º grado: padres, hermanos, hijos

- Árbol genealógico

- Exploración de antecedentes familiares psiquiátricos

- Medicación actual, motivo de la prescripción, fecha de inicio, dosis y pauta

- **Autoaplicada**

- **Exploración de experiencias psicóticas en la población general; síntomas: positivos, negativos y depresivos**

Durante el último mes

- GAF síntomas

- GAF discapacidad / alteración

- **Evaluación de rasgos de personalidad esquizotípica: aislamiento social, introversión, hipersensibilidad, pensamiento referencial (sentirse observado y sentirse objeto de comentarios), suspicacia, afecto restringido, pensamiento mágico, ilusiones, síntomas psicóticos, desrealización / despersonalización**

- **Exploración experiencias traumáticas antes de los 17 años**

- Evaluación de la percepción del usuario del estigma social

Material y métodos

Escala de devaluación de la relación familiar de los usuarios (DCFS) (Struening et al., 2001)	<ul style="list-style-type: none">• Evaluación de la percepción de la familia del usuario del estigma social
Cuestionario de la historia de migración y entrevista de integración social (BO-MHQ) (Morgan, Charalambides, Hutchinson, & Murray, 2010)	<ul style="list-style-type: none">• Estudio de la historia de migración y experiencias relacionadas
Escala para el síndrome deficitario (SDS) (Kirkpatrick, Buchanan, McKenney, Alphas, & Carpenter, 1989)	<ul style="list-style-type: none">• Evalúa los siguientes dominios: aplanamiento afectivo, rango emocional disminuido, alogia, pérdida de interés, falta de objetivos y pérdida de interés en actividades sociales
Evaluación del ajuste premórbido (PAS) (Cannon-Spoor, Potkin, & Wyatt, 1982)	<ul style="list-style-type: none">• Rangos de edad: infancia (hasta los 11), adolescencia temprana (12-15) y tardía (16-18). Exploración: sociabilidad e introversión, relación con compañeros, rendimiento escolar, adaptación escolar, aspectos socio-sexuales...
Escala breve de esquemas nucleares (BCSS) (Fowler et al., 2006)	<ul style="list-style-type: none">• Evalúa la percepción positiva y negativa de uno mismo y de los demás.
Cuestionario sobre la experiencia del Cannabis (CEQ) (Barkus, Stirling, Hopkins, & Lewis, 2006)	<ul style="list-style-type: none">• Actualidad / Historia del consumo de cannabis (rangos de edad: 0-11, 12-16 y a partir de los 17 años) y experiencia subjetiva resultante• Screening: dependencia y abuso• Inhalantes, Crack, Cocaína, Anfetaminas / Estimulantes, Sedantes, Opiáceos, Alucinógenos, Ketamina
Tabaco y Alcohol	<ul style="list-style-type: none">• Exploración consumo del último año

ESCALAS NEUROPSICOLÓGICAS

Tarea de bolas (The BEADS task) (Phillips & Edwards, 1966)	<ul style="list-style-type: none">• Examinar el estilo en la toma de decisiones.
---	--

<p>Reconocimiento afectivo en caras degradadas (DFAR) Degraded facial & Benton recognition task(van 't Wout, Aleman, Kessels, Laroi, & Kahn, 2004)</p> <p>White Noise Task(Galdos et al., 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examinar déficits en el reconocimiento afectivo en caras • Examinar la tendencia a otorgar un significado afectivo a estímulos neutros
<p>Reconocimiento facial de BENTON(Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983)</p> <p>Versión breve del Wais III (Información, Aritmética, Cubos y Clave de números)(Velthorst et al., 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examinar déficits en el reconocimiento de caras • Cálculo de CI estimado

Así, de entre todos los datos recogidos en la entrevista sociodemográfica, clínica, ambiental y neuropsicológica para el estudio EU-GEI, se seleccionaron algunas de las variables e instrumentos de medida, para conformar el conjunto de variables sociodemográficas, clínicas y ambientales consideradas de interés para la realización del subestudio que corresponde a este trabajo de tesis doctoral.

En resumen, la tabla 3.5 detalla las medidas de evaluación seleccionadas del protocolo completo del estudio EU-GEI, para su utilización en este trabajo de tesis doctoral, y se especifica cuáles de ellas fueron administradas a pacientes, hermanos y controles o sólo a uno o varios de estos grupos. Posteriormente se describirá con detalle las variables incluidas en cada una de las escalas.

Material y métodos

Tabla 3.5. Resumen de instrumentos de evaluación utilizados en el presente estudio, aplicados a pacientes, hermanos y controles

	Pacientes	Hermanos	Controles
Datos sociodemográficos	Entrevista MRC: género, fecha y lugar de nacimiento, raza, estado civil, estado laboral, estado de convivencia		
Variables ambientales de riesgo			
Lista de eventos amenazantes y dificultades	Lista de eventos amenazantes y dificultades (LTE)		
Acoso escolar	Cuestionario de Bullying		
Experiencias traumáticas en la infancia	Cuestionario del trauma infantil (CTQ)		
Consumo de Cannabis	Cuestionario sobre la experiencia del Cannabis (CEQ)		
Variables Clínicas			
Esquizotipia	Entrevista estructurada para esquizotipia-revisada (SIS-R)		
Experiencias Psicóticas Atenuadas	Evaluación comunitaria de experiencias psíquicas (CAPE)		

3.3. Evaluación sociodemográfica

La información sociodemográfica de los participantes, fue recogida a través de la entrevista MRS Sociodemographic Schedule (Mallett, 1997). En su primera parte, esta entrevista incluye información completa acerca del perfil sociodemográfico de la persona: género, edad, raza, país de nacimiento (edad de migración cuando procede), así como la clase social tanto del participante como de sus padres, tanto del momento presente como la principal.

En su parte 2, la entrevista recoge información acerca del entorno social de la persona: lugar de residencia, tipo de convivencia, tipo de vivienda, estado civil, número de hijos, nivel de formación, situación laboral, nivel de ingresos y religiosidad.

De toda la información recabada, se seleccionaron para el presente estudio (por su relevancia y potencial efecto de confusión en relación a los objetivos e hipótesis trazados), la edad, el sexo, la raza y la clase social de los participantes.

Además, la variable "Familiaridad" fue codificada asignando un valor numérico a cada pareja/conjunto de hermanos (afecto y no afectos) para determinar la familia a la que pertenecían los sujetos (pacientes y sus respectivos hermanos) y estudiar así la influencia de la familiaridad o pertenencia a un grupo con mayor carga genética compartida.

3.4. Evaluación del fenotipo psicosis

En este apartado, se describen únicamente las escalas que fueron seleccionadas para la presente tesis doctoral de aquellos que se incluyen en el protocolo global de evaluación clínica del estudio EU-GEI.

- Diagnóstico clínico:

El **diagnóstico clínico** fue recogido por el psicólogo evaluador entrenado en la recogida de datos del estudio para el grupo de pacientes, según la información aportada por el psiquiatra de referencia, quien también informó sobre la ausencia o presencia de algún trastorno psicótico en los hermanos de los pacientes (según la información recogida en su historia clínica). La ausencia de trastornos psicóticos en

Material y métodos

controles sanos fue recogida por el psicólogo según la información aportada por los propios participantes.

- Esquizotipia

La evaluación de los rasgos de **esquizotipia** se realizó a través de una versión abreviada de la Entrevista Estructurada para Esquizotipia-revisada la *Structured Interview for Schizotypy Revised* (SIS-R) (Kendler, Lieberman, & Walsh, 1989c)

- Descripción de la escala SIS-R:

Esta escala fue diseñada para la evaluación de síntomas y signos de esquizotipia en familiares de pacientes con esquizofrenia. La entrevista original SIS fue desarrollada por (Kendler, 1989).

Esta entrevista fue elaborada a raíz de las limitaciones encontradas en otros instrumentos de medida de la esquizotipia (como los cuestionarios de autoinforme Kendler et al 1996b). Los síntomas y signos medidos por la escala SIS, discriminaban ya entre parientes de pacientes con esquizofrenia y parientes de controles, aportando una serie de características diferenciales (Kendler et al., 1989a) frente a instrumentos previos como:

- Fue desarrollada en base a una valoración contextual de la naturaleza psicopatológica de los síntomas de la esquizotipia (susplicacia, pensamiento referencial etc...)
- Está constituida por múltiples items puntuados independientemente con opciones de respuesta cerradas

(adaptadas de instrumentos previos) (Chapman & Chapman, 1980; Eckblad & Chapman, 1983).

- Aporta una valoración extensa de los signos además de los síntomas considerados como característicos de esquizotipia (comportamiento o discurso desorganizado) basado en la observación de la persona durante la entrevista.

La valoración comprende síntomas y signos relevantes, que van más allá de la definición de Trastorno Esquizotípico de la Personalidad según DSM-5, reflejando el continuum de la psicosis (aproximación dimensional de la psicosis, tal como se detalla en el correspondiente apartado de la introducción de este trabajo).

Los participantes fueron evaluados a través de la versión revisada de la escala SIS, que incorpora procedimientos mejorados de evaluación (Vollema & Ormel, 2000). Así, esta versión revisada, ofrece un sistema 0-4 de puntuación de los ítems, facilitando una mayor estandarización del sistema de puntuación (Vollema & Hoijtink, 2000), frente a la escala original (Kendler et al., 1989a), constituida por un sistema de puntuación 0-7 que ampliaba el rango de valores sujetos a la subjetividad del evaluador. De esta forma, la entrevista aplicada ofrece 4 niveles de puntuación de los síntomas y signos: Ausente, leve, moderado y grave. Tomando como ejemplo el ítem de Aislamiento social, quedaría puntuado de la siguiente manera (SIS-R, manual de instrucciones; p 9):

0= Ausente: la persona muestra ningún o mínimos indicadores de evitación social y ningún indicador de aislamiento social. Por

Material y métodos

ejemplo: una persona que tenga un amplio círculo de amistades, hable y contacte con ellos a menudo y/o forme parte de una amplia red social como un club social, o algún tipo de organización.

1= Leve: en ocasiones existen leves (incidentales, menos de una vez al mes) y breves (horas) de comportamientos sociales evitativos. Como por ejemplo una persona que ve, no sólo a sus familiares con menos frecuencia, si no también asiste a reuniones sociales con menos frecuencia. La persona se muestra dubitativa a la hora de conocer gente nueva. Continúan existiendo buenos contactos con amigos. La persona en ocasiones tiene la necesidad de estar sola algunas horas.

2 = Moderado. Existen a menudo periodos de conductas moderadas de aislamiento social pero de corta duración (horas y no días). También existen episodios puntuales de aislamiento social severo. Por ejemplo, alguien que se encierra en su casa durante unos pocos días al año. La reducción de la actividad social es razón para el inicio de aislamiento social. En éste nivel encontraríamos a la persona que ya no está activa socialmente pero sin embargo no rechaza las opciones de contacto social (como sería el caso del nivel 3). En este caso la persona por ejemplo asistiría a una actividad social, si es invitado por alguien significativo (por ejemplo un cumpleaños) pero casi nunca iniciaría contacto social por sí mismo.

3= Severo: Existen formas graves de la conducta de retraimiento social (es decir, frecuente y prolongada). Esto puede durar días o

incluso semanas algunas veces. La reducción de la actividad social es siempre motivo de aislamiento social. En estos casos, la persona no sólo se muestra socialmente aislada, sino que también rechaza cualquier propuesta de contacto social. La persona es entonces no sólo socialmente inactiva, pero también se niega ofreció contactos. Por ejemplo, casos en los que la persona sólo contacta con una o dos familiares muy cercanos y se niega a otro tipo de contacto.

Además, la versión revisada ofrece parámetros destinados a aumentar la objetividad en la evaluación de la gravedad de los síntomas como son la valoración de la frecuencia y duración de los síntomas y los signos, o la valoración del nivel de convicción de los sujetos en sus pensamientos, en la valoración de los síntomas psicóticos esquizotípicos de carácter subclínico (el: pensamiento referencial, ilusiones), a la hora de evaluar también la gravedad de los síntomas. (Chapman & Chapman, 1980). También, la cuarta revisión de la escala, añade el nivel de disfunción asociado a cada síntoma.

De esta forma, esta herramienta es considerada un buen instrumento de medida de los síntomas de esquizotipia (familiar), dado que comprende la multidimensionalidad del concepto (cubriendo las tres dimensiones de la esquizotipia) y es sensible a la hora de detectar la expresión leve de los síntomas. De acuerdo con la descripción aportada de la forma de evaluar la sintomatología, se observa como está diseñada para la valoración de los rasgos de esquizotipia y no tanto del trastorno esquizotípico de la personalidad crónico como ya se ha comentado. Este

Material y métodos

hecho hace que la SIS-R sea una herramienta destinada más al ámbito de la investigación y no tanto al ámbito clínico, ya no ofrece un resultado de la evaluación dicotomizado, en términos de “presente-ausente” si no por el contrario una visión más dimensional del síntoma destinada a valorar más las diferencias en grado en niveles subclínicos del rasgo (Vollema & Ormel, 2000).

Además, los estudios sugieren un nivel suficiente de fiabilidad test-retest (Vollema & Ormel, 2000). La entrevista también diferencia entre los síntomas (sobre los que informa el entrevistado) y los signos (observados por el entrevistador).

Estructura de la escala SIS-R:

En primer lugar la SIS-R puede ser descompuesta en tres dimensiones: la dimensión positiva, la dimensión negativa y la desorganizada.

- La dimensión de esquizotipia positiva está compuesta por 7 ítems: pensamiento referencial parte 1 (ser observado), pensamiento referencial parte 2 (haciendo comentarios), suspicacia, pensamiento mágico, ilusiones, síntomas psicóticos, desrealización/despersonalización.
- La dimensión de esquizotipia negativa está compuesta por 4 ítems: aislamiento social, introversión, hipersensibilidad, afecto restringido.
- La dimensión de esquizotipia desorganizada está compuesta por 4 ítems que hacen referencia a los siguientes signos: habla/pensamiento sin objetivo, elevada asociabilidad, pobreza del discurso y comportamiento extraño o excéntrico.

Como ha sido comentado previamente, el evaluador ofrece una descripción de cada síntoma y puntúa la gravedad del mismo en función de 4 niveles de respuesta: Ausente, leve, moderado y grave.

La puntuación total máxima de la escala SIS-R es de 60 puntos, 28 para la escala positiva y 32 para la negativa/desorganizada. La aplicación de la entrevista, realizada por un profesional entrenado puede durar unos 30 minutos aproximadamente en los que se pregunta de manera directa y específica al entrevistado por cada una de las cuestiones evaluadas.

Composición de la entrevista SIS-R:

La SIS-R está compuesta por 15 secciones, 11 de las cuales evalúan síntomas/rasgos de esquizotipia y en las 4 últimas secciones el entrevistador valora 4 signos de esquizotipia en base a las observaciones durante la entrevista (Kendler et al., 1989a; Vollema & Ormel, 2000).

1. Aislamiento social:

Este ítem hace referencia a la cantidad de actividades sociales en las que una persona se ha visto involucrada a lo largo de su vida. Las puntuaciones más leves hacen referencia a la evitación o escape de situaciones sociales. Las formas más severas representarían el aislamiento social. Este constructo considera los casos en los que la actividad social supone cierto tipo de esfuerzo para la persona, teniendo un menor peso a la hora de puntuar, los casos en los que por ejemplo la persona vive lejos de otras personas o el aislamiento pueda ser explicado por algún otro tipo de factor externo. Una persona que vive en aislamiento con su

Material y métodos

madre sin ninguna causa ajena que lo explique por ejemplo, vendría a representar una puntuación “severa” en este ítem. Algunas de las preguntas para valorar esta dimensión son: “¿Con qué frecuencia tienes contacto con tu familia o amigos? ¿Con qué frecuencia participas de reuniones o club sociales u otras organizaciones?”

2. Introversión

Valora el grado en que la persona está dirigida hacia sí misma. Al contrario que el extrovertido, el introvertido no necesita la atención de su entorno social. La persona que puntúa alto en esta dimensión es autónoma en su auto-regulación, en su autoimagen y en la gestión de sus sentimientos, de manera que es independiente y no necesita de su entorno a nivel emocional. Esto se expresa en la falta de necesidad de contactos sociales y en una cantidad limitada de interacciones sociales. Para examinar la necesidad de contacto se utilizan las siguientes preguntas:

-¿Te consideras una persona parlanchina, o tiendes a permanecer en segundo plano/estar tranquilo, en compañía de otras personas?

-¿Te gusta tener un montón de acción y emoción a tu alrededor?

3. Hipersensibilidad:

El grado en el que la persona es hipersensible a la crítica, pertinente o supuesta de otros (es muy susceptible, se siente fácilmente ofendido o

insultado). La sensación de malestar de la persona puede persistir mucho tiempo. Se evalúa con preguntas como:

- *¿Te consideras una persona que se ofende con facilidad?*
- *¿Si alguien hiciera un comentario desagradable sobre ti que no mereces, cuánto tiempo tardarías en dejar de pensar en ello*

4. Pensamiento referencial (ser observado)

La persona tiene la sensación o la idea de que la gente a su alrededor le está observando más de lo esperable. Esto puede ocurrir especialmente en lugares públicos, como el autobús, el tren, un restaurante o una tienda. La persona es además generalmente capaz de reconocer que esos pensamientos vienen de uno mismos y es capaz de manejarlos bien. Para evaluarlo se utilizan preguntas como:

- En un grupo de personas, ¿tienes alguna vez la sensación de estar siendo objeto de alguna atención especial? ¿cuál podría ser la razón y con cuánta frecuencia ocurre?*

5. Pensamiento referencial (haciendo comentarios)

La persona tiene la sensación o la idea de que la gente de su alrededor hace comentarios frecuentes o está hablando sobre él o ella. Es el caso de personas que sienten que la gente tiende a criticarles a sus espaldas. Esto puede ocurrir especialmente en lugares públicos como el autobús, una tienda, o un restaurante. La persona habitualmente es capaz de reconocer estos sentimientos como algo propio y es capaz de manejarlos. Se evalúa a través de preguntas como: *¿Alguna vez has*

Material y métodos

tenido la sensación de que la gente se reía de ti en un lugar público? ¿La gente se ríe o comenta sobre ti más que sobre el resto?

6. Susplicacia

Esta sección recoge la percepción que la persona tiene de sí misma como alguien que tiende a ser confiado/a vs desconfiado/a, la percepción que tiene de los demás como egoístas vs altruistas o como elementos amenazantes o de los que protegerse...las preguntas que se utilizan para evaluar este aspecto son por ejemplo:

-¿Sientes que realmente no puedes confiar en la gente que conoces? ¿sientes que debes protegerte de la gente?

7. Afecto Restringido

Esta sección incluye 6 afirmaciones en las que la persona puede o no sentir determinadas emociones. El grado de afecto restringido presente se define en función de si el individuo no puede expresar las emociones positivas referidas en más del 50% de las situaciones.

8. Pensamiento mágico

Esta sección incluye la valoración distintos aspectos del pensamiento mágico como por ejemplo si la persona siente que podría leer los pensamientos de otra persona si quisiera, fenómenos como la magia negra, los horóscopos, hechizos de buena suerte etc. También contempla fenómenos como la telepatía, premoniciones, fenómenos paranormales, supersticiones etc. Afirmaciones utilizadas en esta sección

serían: Creo que podría leer los pensamientos de otras personas si quisiera,

Un hechizo de buena suerte mantiene a distancia al mal,

“Puedo sentir cuando algo malo va a ocurrirle a gente que está cerca de mí”.

9. Ilusiones

Esta sección aporta información acerca de experiencias de alucinaciones visuales y auditivas a través de preguntas como:

“La gente algunas veces tiene la experiencia de confundir un objeto con una persona o animal. Por ejemplo, mientras das un paseo a la noche podrías confundir el tronco de un árbol con una persona (o un palo en el suelo con una serpiente). O cuando conduces al atardecer podrías ver una farola y creer que es un hombre apoyado en la carretera. ¿Te ha ocurrido esto alguna vez?”

“También hay gente que algunas veces oye crujidos o golpes o campanas sonando, sonidos que probablemente no son reales. ¿Has experimentado alguna vez esto?”

“¿Con qué frecuencia has tenido la experiencia de que digan tu nombre pero después te has dado cuenta de que te lo has imaginado?”

10. Fenómenos psicóticos:

Esta sección evalúa diferentes tipos de experiencias de tipo psicótico como: *“¿Con qué frecuencia tus pensamientos se vuelven*

Material y métodos

confusos?” “¿Con qué frecuencia tus pensamientos de repente se paran, provocándote una pérdida del hilo de tus pensamientos completamente?” Una respuesta positiva a este tipo de preguntas implica la exploración de los síntomas en profundidad.

11. Desrealización/despersonalización

Esta sección, evalúa sensaciones de “irrealidad” o “sentirse fuera del propio cuerpo” como por ejemplo: *¿Alguna vez has tenido la sensación de que los alrededores y la gente de tu alrededor no es real, como si miraras a través de una especie de niebla? ¿Alguna vez has tenido una sensación irreal sobre ti mismo, como si no estuvieras realmente vivo? ¿Cómo si fueras un robot o una máquina? ¿Has tenido alguna vez la sensación de estar fuera de tu cuerpo?*

Las cuatro últimas secciones de la entrevista están destinadas a la evaluación de Signos/ observación durante la entrevista: esta sección es rellenada por el entrevistador basándose en la valoración del comportamiento del sujeto durante la entrevista.

12. Habla/ Pensamiento sin objetivo dirección

El entrevistador evalúa anomalías en el objetivo y dirección del discurso (si la forma de responder del sujeto guarda lógica o se aleja del tema con facilidad), incluyendo verborrea y vaguedad (incapacidad de seguir el hilo de pensamiento del sujeto con claridad).

13. Elevado nivel de asociaciones de pensamiento

Esta sección incluye las observaciones del entrevistador en relación a las dificultades de sujeto en asociaciones del pensamiento, en concreto si el hilo del pensamiento de la persona puede seguirse.

14. Pobreza en el lenguaje

El entrevistador valora la cantidad de palabras que el sujeto emplea para dar una respuesta y en número de ocasiones en las que el entrevistador necesita animar al sujeto a dar una respuesta.

15. Comportamiento extraño/excéntrico

Esta sección está compuesta por una dimensión de comportamiento motor (conducta no verbal extraña, postura física, tics u otros movimientos extraños), una dimensión de comportamiento social (demasiada familiaridad, comportamiento intrusivo, comportamiento demasiado seductor y hostil) y forma de vestir (ropa y aspecto adecuado o inadecuado).

Validez y fiabilidad de la escala SIS-R:

Respecto de la validez y fiabilidad de la escala, los datos muestran una fiabilidad interjueces buena-excelente (Kendler et al., 1989a), a pesar de que existen algunos ítems más problemáticos. La SIS muestra niveles de correlación interclase satisfactorios, con un coeficiente (ICC) para las escalas de síntomas de 0.87 (SD=0.12). El ítem de "pensamiento mágico" presenta la puntuación más baja (0.75). Conforme a lo esperado, la fiabilidad en la evaluación de los signos (ICC 0.69) fue más baja que en los síntomas. Considerando los ítems que ofrecen opciones de respuesta

Material y métodos

cerradas únicamente, el ICC es 0.97 (SD=0.07). Para los “*Four field-code ítems*” de la SIS la media de ICC era de 0.76, con sólo un ítem puntuando por debajo de 0.75. La media de ICC para las 12 puntuaciones totales fue 0.74. Kendler indica que, la forma más útil de validación de la SIS, proviene de estudios sobre familiares no psicóticos de pacientes con esquizofrenia y controles sanos como dos grupos de comparación. En esta línea, tres estudios independientes mostraron que la escala SIS discriminaba entre familiares de personas con esquizofrenia y familiares de grupo control (Tsuang, Stone, Tarbox, & Faraone, 2002).

En cuanto a la versión revisada de la SIS, los siguientes ítems/rasgos mostraron niveles suficientes de fiabilidad interjueces y test-retest: aislamiento social, Introversión, hipersensibilidad, pensamiento referencial, suspicacia, afecto restringido, pensamiento mágico, síntomas psicóticos, desrealización/despersonalización y conducta antisocial. Algunos otros ítems mostraron ser más dependientes del contexto, y como tal más problemáticos: ansiedad social, pensamiento referencial (viendo significados), ilusiones, irritabilidad, impulsividad, y disfunción (Vollema & Ormel, 2000). El ítem de ilusiones tuvo un valor kappa de 0,39 y aunque los ítems con un valor kappa más bajo de 0,40 fueron excluidos, la SIS-R continuó conservando la evaluación de dichos rasgos dado que habían sido considerados como rasgos elementales de la esquizotipia (Meehl, 1962; Raine et al., 1994). De la misma forma, sólo cuatro signos de esquizotipia (pensamiento sin objetivo/dirección, pérdida de asociaciones, cantidad y rareza del discurso), mostraron buenos niveles

de fiabilidad interjueces y fiabilidad test-retest, y son los únicos que se incluyen en la versión adaptada del instrumento utilizada en el presente estudio.

Algunas de las limitaciones de la SIS-R son su longitud, el periodo vital que evalúa, y el formato de cuatro opciones de respuesta. También se argumenta que aunque la SIS incluye un amplio rango de síntomas y signos, todavía cubre un espectro estrecho en comparación con otros instrumentos generales de personalidad (e.g. *Structured Instrument for DSM-III Personality Disorders*) (Pfohl, Stangl, & Zimmerman, 1982). También se sugiere que este instrumento evalúa mejor los factores de riesgo familiar que las medidas de autoinforme, (Catts, Fox, Ward, & McConaghy, 2000), lo que supone una de las razones por las que la SIS-R ha sido utilizada en investigaciones epidemiológicas clínicas y genéticas. (Myin-Germeys et al., 2011; Vollema & Ormel, 2000).

Por todas las razones mencionadas, la SIS-R fue seleccionada como medida de la esquizotipia en la presente tesis doctoral. La fiabilidad interjueces medida en el estudio EU-GEI fue de 0.80 (medida en el 2011), 0.79 (medida en 2012) y 0.81 (medida en 2013). Debido al efecto techo que supondría la administración de esta escala en el grupo de pacientes (como manifestación sintomática última en el continuum del fenotipo psicosis –Nelson et al., 2013 ; van Winkel & Investigators, 2015), la SIS-R fue únicamente administrada en los grupos de hermanos y controles.

- Síntomas psicóticos atenuados:

Material y métodos

Los **Síntomas Psicóticos Atenuados (SPA)** fueron evaluados a través del cuestionario **Evaluación comunitaria de experiencias psíquicas CAPE** (Stefanis et al., 2002). Dicho cuestionario pretende evaluar la presencia de sintomatología psicótica atenuada en la población general mediante 42 ítems (40 en la versión original, (Hanssen et al., 2005) autoinformados preguntas autocumplimentadas por el sujeto. Se plantean 4 opciones de respuesta en un rango de 1 (nunca), 2 (algunas veces), 3 (a menudo) y 4 (casi siempre) en cuanto a la frecuencia en la que ha experimentado el síntoma a lo largo de su vida y otras cuatro alternativas de respuesta que evalúan el grado de malestar que genera dicho síntoma cuando está presente que va de 1 (nada de malestar), 2 (un poco de malestar), 3 (bastante malestar), 4 (mucho malestar). Este cuestionario fue autocumplimentado tanto por pacientes, como por hermanos y controles, siendo la duración del mismo de unos 10 min.

El instrumento fue originalmente creado basándose en el Inventario de alucinaciones de 21-item de Peters et al. (1999). Algunos items fueron omitidos debido a su ambigüedad y además, 2 items de alucinaciones auditivas, ocho de síntomas depresivos y catorce de síntomas negativos fueron añadidos, tomándolos de la escala para la evaluación de síntomas negativos y experiencias subjetivas de síntomas negativos. La escala está por tanto en parte basada en criterios diagnósticos (evaluando la separación de "experiencias normales"), sin embargo, también comprende la asunción de que los síntomas psicóticos atenuados pueden ser observados en la población general y su valor

clínico quedaría definido por la gravedad de los síntomas y el grado de malestar que éstos generan.

En cuanto a la estructura de la escala, la CAPE puede ser subdividida en 3 dimensiones: la dimensión positiva (compuesta por 20 ítems), la dimensión negativa (compuesta por 14 ítems) y los síntomas depresivos (compuesta por 8 ítems) (Konings et al., 2012). La existencia de estas 3 dimensiones se sustenta en los trabajos de Stefanis, Verdoux y van Os sobre muestras comunitarias de hombres jóvenes y mujeres estudiantes (Stefanis et al., 2002). El instrumento cuenta con una puntuación total (suma de todos los ítems con un rango de 42 a 168) y una puntuación total para cada una de las tres dimensiones que va de 20 a 80 para la dimensión positiva, de 14 a 56 en la negativa y de 8 a 32 en la depresiva.

La estructura tri-factorial de la CAPE ha demostrado validez discriminativa a través de los distintos grupos de individuos con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad y en grupo de no pacientes. Siendo el grupo de pacientes con trastornos psicóticos, el que presentó la mayor diferencia en ítems de sintomatología positiva comparado con el grupo de no-pacientes ($\beta = 0.94$, 95 % CI: 0.7-1.18). Por otra parte, la puntuación de grado de malestar de la CAPE no difería de forma significativa entre el grupo de pacientes, pero sí fue significativamente más alta en comparación con la población normal. Cabe destacar cómo las “puntuaciones psicóticas” de la CAPE de pacientes con trastornos psicóticos en comparación con grupos no clínicos, mostraron algún

Material y métodos

solapamiento (ej: rango entre 1 y 38 para la población clínica vs 1-28 para la población no clínica), sugiriendo que algunos sujetos no-clínicos presentaban más experiencias psicóticas que pacientes con esquizofrenia (Hanssen et al., 2006).

La CAPE mostró también variación familiar (varianza familiar específica del 10% al 40% de la varianza total) y estabilidad a lo largo del tiempo (Hanssen et al. 2003; Hanssen et al., 2006; Konings et al., 2006). La validez convergente de la CAPE fue demostrada a través de la correlación con la escala de depresión de la *Symptom Checklist-90* (for CAPE depressive subscale), con los síntomas positivos de la "Perceptual Aberration Scale" y los síntomas negativos de la *Schizotypal Personality Scale* (Stefanis et al., 2002). También se encontró buena consistencia interna de las 3 subescalas (alpha de Cronbach 0.78 a 0.83) (Bremner, Bolus, & Mayer, 2007).

- Fenotipo psicótico:

Como se ha expuesto anteriormente en su apartado correspondiente, el principal objetivo de la presente tesis doctoral es el estudio del **fenotipo psicótico** en una muestra de que represente un continuo entre la población no afecta de un diagnóstico clínico manifiesto (controles), población con elevado riesgo genético (familiares) y la población con diagnóstico clínico de psicosis (pacientes) para analizar en detalle el impacto de determinados factores de riesgo o estrés ambiental en el desarrollo de la psicosis. Para ello, como ha sido descrito previamente se utilizará una muestra de controles sanos,

hermanos de pacientes con esquizofrenia y pacientes con un diagnóstico establecido de esquizofrenia. Específicamente y tal como se ha descrito hasta este apartado, estudiaremos la **“sintomatología psicótica atenuada”** medida a través de la escala CAPE, los **“síntomas de esquizotipia”** a través de la escala SIS-R y el **“fenotipo de psicosis”** se entenderá como una combinación de ambos. En este sentido, se construye una medida de **fenotipo psicótico** combinando las variables de medida que representan dicho constructo como son los síntomas psicóticos atenuados y la sintomatología esquizotípica.

Como se revisa en la introducción, la esquizotipia y los síntomas psicóticos atenuados representan fenotipos conceptualmente relacionados (Bedwell & Donnelly, 2005), ni existen en la literatura diferencias contundentes entre ambos constructos. Las dimensiones positiva y negativa de la escala SIS-R tiene una fuerte correlación con las dimensiones equivalentes de las medidas de autoinforme de la CAPE, de experiencias psicóticas atenuadas (Konings et al., 2006). En el presente estudio se han utilizado instrumentos de medida específicos y diferentes para evaluar la esquizotipia como constructo y los síntomas psicóticos atenuados.

La principal diferencia en lo referente a los instrumentos de medida utilizados para evaluar ambos constructos es que parten de un punto de vista diferente con respecto del modelo continuista de la psicosis. Aunque ambas escalas captan la expresión subclínica de la psicosis, la SIS-R refleja la hipótesis continuista de la psicosis, mientras que la CAPE mide síntomas

Material y métodos

que reflejan fenómenos psicóticos definidos clínicamente (Konings et al., 2006).

Así, existe un paralelismo entre la dimensión positiva y la dimensión negativa de ambas escalas (SIS-R y CAPE) constatado en la literatura. Estudios previos sugieren una validez concurrente de la CAPE con la esquizotipia en controles sanos (Konings et al., 2006) así como una validez concurrente con los síntomas psicóticos positivos, independientemente del nivel de *insight* (Liraud, Droulout, Parrot, & Verdoux, 2004). Podemos encontrar estudios que constatan una asociación entre la dimensión positiva de la CAPE y la dimensión positiva de la SIS-R ($\beta=0.50$; $t=9.19$; $p < 0.001$), y una correlación de $\beta=0.42$; $t=3.03$; $p < 0.001$ para las dimensiones negativas (Konings et al., 2006). En el presente trabajo, se evidenciaron así mismo correlaciones significativas entre la dimensión positiva de la SIS-R y la CAPE ($r = 0.302$; $p < 0.001$), así como en la dimensión negativa de ambas escalas ($r = 0.373$; $p < 0.001$) dentro de los grupos de hermanos y controles.

van den Berg, Paap, Derks y investigators (2013) muestran en su estudio cómo la información de los dos instrumentos de medida más ampliamente utilizados para la esquizotipia y los síntomas psicóticos atenuados, el primero basado en la entrevista estructurada y siendo el segundo un cuestionario auto-aplicado, pueden ser combinados utilizando modernas técnicas estadísticas que resultan en una mayor precisión de medida. Ambos instrumentos mostraron buenas cualidades

psicométricas hallándose una correlación de los rasgos latentes medidos de 0.62 en hermanos y 0.47 en controles.

Velikonja (2014), relata una correlación moderada entre la dimensión positiva de la escala SIS-R y la dimensión positiva de la CAPE ($r=0.608$, $p<0.001$), así como una correlación más baja entre las dimensiones negativas de ambas escalas ($r=0.438$, $p<0.001$).

Como ha sido detallado con anterioridad (ver apartado 3.2), y en congruencia con estos preceptos, la escala SIS-R sólo fue administrada en el estudio EU-GEI a los grupos de hermanos y controles, ya que el grupo de pacientes se encontraría en el extremo o en la máxima expresión de la esquizotipia mostrando por tanto un efecto techo en esta escala (Nelson et al., 2013; van Winkel & Investigators, 2015). Basándonos en la continuidad argumentada tanto a nivel fenotípico entre ambos constructos (esquizotipia y síntomas psicóticos atenuados) como a nivel psicométrico entre ambas escalas CAPE y SIS-R, en la presente tesis doctoral se propone la construcción de una variable de medida que aúne ambas escalas y genere una nueva medida presente en los tres grupos: **la escala “CAPE-SIS positiva (de aquí en adelante CS-POS)” y la escala “CAPE-SIS negativa (de aquí en adelante CS-NEG)”** que nos servirán para evaluar el fenotipo psicótico en los tres grupos muestrales y demostrar las hipótesis de acuerdo a la misma métrica. Esta proposición se apoya a su vez en un modelo psicométrico similar que se materializa en el estudio de van Winkel (2015), en el que las dimensiones positivas de la escala SIS-R y CAPE son unificadas en una misma medida para estudiar

Material y métodos

una muestra de pacientes con esquizofrenia, padres de pacientes y hermanos sanos de pacientes.

Para ello, en el presente estudio se realizó una transformación de las puntuaciones de referencia partiendo de la base de que la escala CAPE se codifica en una escala del 1 al 4 y los ítems de la escala SIS-R se codifican de 0 al 3. Por tanto y para hacer estas dos escalas equivalentes, se suma 1 punto a cada ítem de la escala SIS-R para hacer equiparable la codificación de sus ítems (esto es, que adopten valores de 1 al 4 como en el caso de la CAPE) y disponer así de los ítems correspondientes a las dos escalas en la misma métrica. Una vez equiparadas, se procedió a generar dos nuevas variables CS-POS y CS-NEG para los 3 grupos. En el caso de los hermanos y controles las puntuaciones en la CS-POS equivaldrían a las puntuaciones obtenidas en la dimensión positiva de la SIS-R (SIS-R POS) así como las puntuaciones en la CS-NEG equivaldrían a las puntuaciones obtenidas en la dimensión negativa de la SIS-R (SIS-R-NEG) y en el caso de los pacientes las puntuaciones obtenidas en las escalas CS-POS y CS-NEG equivaldrían a las puntuaciones de la dimensión positiva y negativa de la escala CAPE respectivamente (CAPE-POS y CAPE-NEG).

- Pertenencia a la misma familia o "familiaridad":

Se generó por último una variable adicional a las tomadas del estudio global EU-GEI de cara a analizar si el hecho de pertenecer a una misma familia con un miembro afecto de psicosis tenía repercusión en la manifestación sintomática del fenotipo de la psicosis

(independientemente del estudio genético como parte del EU-GEI, cuyas determinaciones no se incluyen en el presente trabajo). Es decir, estudiar si los pacientes/hermanos de la misma familia eran más similares o diferentes entre sí (respecto a la variable dependiente) que el conjunto de pacientes/hermanos. Para ello se creó la variable "familiaridad", que fue codificada asignando un número a cada una de las familias, de manera que se codificaron grupos de 2 sujetos (o más, si había más de 1 hermano no afecto) para el global de la muestra de hermanos y pacientes.

3.5. Evaluación de factores de estrés ambiental

Del mismo modo que en relación a las variables que componen el estudio del fenotipo psicótico, se obtuvieron medidas relativas a distintas variables de estrés ambiental dentro de los tiempos de la evaluación realizada por psicólogos con experiencia clínica entrenados a tal efecto. A continuación, se describen las características de cada una de las escalas y de la información recabada en el estudio, así como la codificación de las variables

En términos generales y a partir de la exploración de estas variables y la exhaustiva revisión bibliográfica (ver introducción de este trabajo), se establecieron categorías de acuerdo a los principios comunes de categorización de factores de riesgo continuos en investigación biomédica (von Elm et al., 2007; Turner et al., 2010; Froslic et al., 2010) que,

Material y métodos

a pesar de las limitaciones inherentes que de esta práctica se pueden derivar (como la pérdida de poder estadístico (Cox, 1957; Lagakos, 1988; Sauerbrei, & Royston., 2010), se atribuyen las siguientes ventajas: 1) La presentación de resultados y traslación de los mismos a la práctica clínica diaria es más factible cuando los resultados se proporcionan en base a una categoría de referencia en lugar de a un coeficiente de regresión o de correlación 2) Los resultados de variables categóricas se refieren o se relacionan de forma más directa con los individuos y por lo tanto resultan más directamente interpretables en relación a los sujetos que tratamos (además de que cuando utilizamos categorías se puede obtener/calcular fácilmente, por ejemplo, el riesgo de pertenecer a una categoría de riesgo elevado frente a una de riesgo bajo) 3) la categorización posibilita la inclusión de estas variables en los correspondientes análisis estadísticos sin atender a la necesidad de que se cumplan los supuestos paramétricos con respecto a la distribución de las mismas 4) ofrece la posibilidad de incluir las categorías “cero” o “ninguna” vez expuesto a un evento de riesgo sin tener que asumir pérdida muestral (Turner III, 2010).

En concreto, cuando utilizamos esta aproximación al estudio de la psicosis, nos permite reducir la complejidad de variables continuas de riesgo como la presencia de trauma en la infancia a categorías unitarias (sí/no) que facilitan, no solo la mejora del conocimiento acerca de los factores que contribuyen al desarrollo de la psicopatología, sino también mejoran la metodología cuando se trata de explorar asociaciones con

otros correlatos, como en nuestro caso la manifestación del fenotipo psicosis. En este sentido, la elección del número de categorías y la delimitación de sus valores o rangos específicos se realizó de acuerdo a las correspondientes investigaciones metodológicas en cuanto la categorización de variables (von Cochran, 1968; Connor, 1972; Zao et al., 1992; Elm et al., 2007; Turner et al., 2010) que abogan por la adecuada exploración de la distribución de las variables para el establecimiento de puntos de corte que capturen de forma sensible el/los grupo/s de sujetos en la cola de la distribución (Turner et al., 2010), y que además resulten interpretables/con sentido clínico. En este sentido y dado que el objetivo de este estudio en concreto era evaluar la modificación del fenotipo psicosis en función de la presencia (o ausencia) de variables ambientales de riesgo, se hacía necesaria la utilización del menor número de categorías posibles (Turner et al., 2010), por lo que el uso de los grupos fue definido a priori para preservar el poder estadístico y asegurar el número suficiente de sujetos/información necesaria dentro de cada categoría de manera que se pudieran realizar de manera robusta los correspondientes análisis (Turner et al., 2010). Los límites de las categorías se seleccionaron atendiendo a la distribución de los datos y en base al consenso clínico derivado tanto de la experiencia clínica, como de la exhaustiva revisión de la literatura a cerca de los factores de riesgo y sus instrumentos de medida. Esta revisión se detalla, tanto en la introducción como en la metodología de este trabajo. De este modo, tanto la elección, como la fundamentación de las categorías, se realizaron de forma previa a los

correspondientes análisis estadísticos y no se exploraron otras posibles categorías.

Así, la fundamentación en la literatura previa que se detalla en los correspondientes apartados de esta tesis y el consenso entre los investigadores nos llevaron a definir y seleccionar a priori las variables continuas y/o sus correspondientes variables categorizadas que se exponen a continuación:

- **Presencia de experiencias traumáticas en la infancia**

Se realizó una valoración de la presencia de **experiencias traumáticas en la infancia** a través del Cuestionario de trauma en la infancia o *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) (Bernstein et al., 2003), adaptado para este estudio en castellano, que fue autocumplimentado por pacientes, hermanos y controles en versión digital. Dicho cuestionario consta de 28 preguntas (25 preguntas clínicas y 3 ítems de validez). La escala se divide en 5 subescalas que valoran la presencia de tres tipos de abuso (emocional, físico y sexual) y de negligencia (emocional y física) ocurridos antes de los 17 años del sujeto. Cada subescala consta de 5 ítems con 5 alternativas de respuestas que se puntúan en una escala Likert del 1 al 5 (nunca, raramente, a veces, a menudo y con mucha frecuencia) y provee puntuaciones cuantitativas para cada una de las 5 subescalas así como una puntuación total de experiencias traumáticas. Los coeficientes de consistencia interna (alpha de Cronbach) para las 5 subescalas varía de 0.68 a 0.92 (Bernstein et al., 2003). Además de las puntuaciones totales en las respectivas subescalas, existen puntos de

corte para cada subescala con el objetivo de poder identificar sujetos con niveles de trauma elevados (Bernstein & Fink, 1998a; Bernstein & Fink, 1998c). Dichos puntos de corte (moderado-grave) establecidos para cada subescala son ≥ 13 para abuso emocional; ≥ 10 para abuso físico; ≥ 8 para abuso sexual; ≥ 15 para negligencia emocional; and ≥ 10 para negligencia física (Bernstein & Fink, 1998a; Bernstein & Fink, 1998c). En concreto, las puntuaciones resultantes en nuestra muestra se distribuían de forma asimétrica, ya que muchos de los participantes no manifestaron haber estado expuestos a ningún tipo de trauma. Así, los datos fueron dicotomizados para todas las subescalas en dos grupos (bajo y alto trauma) utilizando los puntos de corte de gravedad establecidos en el estudio de Bernstein y Fink (1998c). La puntuación total del CTQ y las puntuaciones cuantitativas de las subescalas fueron usadas con fines meramente descriptivos, dado que en los análisis principales del estudio fueron utilizadas las puntuaciones dicotomizadas descritas. Además se calculó una variable de presencia de algún tipo de trauma o "Trauma total" sí/no en función de la presencia (sí) de trauma moderado/severo en una o más de las dimensiones o subescalas anteriormente descritas o ausencia (no) del mismo.

- Presencia de eventos vitales estresantes:

Los eventos estresantes en la vida del sujeto fueron evaluados a través del inventario o "Lista de Eventos vitales amenazantes" o *Life threatening events* (LTE) (Brugha & Cragg, 1990). Dicho cuestionario, valora la presencia o ausencia de eventos vitales estresantes durante los

Material y métodos

últimos 12 meses a través de 13 preguntas en las que se pretende recoger si el hecho concreto o el evento estresante que se valora le ha ocurrido a la persona o a un familiar cercano o no, y si es así, la fecha y una breve descripción del mismo. Así, el psicólogo realiza preguntas al participante como por ejemplo “¿Ha tenido ud. alguna enfermedad o lesión grave en el último año?”; “¿Ha fallecido algún amigo cercano a la familia o algún otro familiar?”; “¿Se ha separado de su pareja?”. Para el estudio general EU-GEI se añadieron 7 preguntas complementarias, relativas a aspectos como problemas graves en el trabajo, haber recibido alguna noticia impactante sobre la pareja o hijos, o haber sido víctima o testigo de un asalto o robo o algún suceso traumático que también fueron contestadas por los participantes, no incluidas en los análisis de la presente tesis doctoral.

El LTE en su versión original ha mostrado una alta fiabilidad test-retest (rango Kappa= 0.61-0,87) y una baja consistencia interna ($\alpha=0.44$), constatándose como una medida válida y fiable del estrés en salud mental.

Los resultados de esta escala, se dicotomizaron de cara a los correspondientes análisis, según los criterios previamente expuestos, en la variable de presencia de “Eventos vitales estresantes total (si/no)” en la que se codificó como “Sí” en el caso de aquellos sujetos que hubiesen sufrido uno o más eventos estresantes en el último año y no en el de aquellos que no manifestaron haber sufrido alguno de estos eventos.

- **Presencia de acoso escolar:**

La valoración de **experiencias de acoso escolar** antes de los 17 años se realizó a través de un cuestionario específico de acoso o de *Bullying* (adaptado de *Environmental Risk (E-Risk) longitudinal twin study* (Arseneault et al., 2006; Shakoor et al., 2011), aplicado en formato de entrevista semiestructurada con 5 preguntas de 4 posibles opciones de respuesta evaluadas en un rango de 0 (burlas esporádicas) a 3 (daños físicos o *bullying* inteso). Al inicio se incluye una breve descripción de *bullying* que es leída al sujeto y posteriormente es preguntado por aspectos como “*si alguna vez algún niño le ha hecho bullying,*” *si “ha sido alguna vez herido física o emocionalmente por otro niño antes de los 17 años”* o “*si alguna vez ha hecho él/ella bullying a otro niño*”. Si el sujeto responde afirmativamente, se valora su respuesta en cuanto a su frecuencia, duración, gravedad, edad en la que ocurrió o nivel de apoyo recibido en dichas experiencias. El participante puede añadir además una breve descripción de lo sucedido que es recogida por el investigador. Esta entrevista fue administrada a pacientes, hermanos y controles, y tenía una duración aproximada de 10 minutos. En estudios previos, la fiabilidad test-retest con el informe realizado por los padres sobre las experiencias de acoso escolar en sus hijos fue de 0.87 (Arseneault et al., 2006).

De cara a los principales análisis de este estudio, en la escala de **Acoso escolar**, se creó una nueva variable dicotómica “Acoso escolar si/no” a partir de la variable “Frecuencia de acoso escolar” en la que la

Material y métodos

categoría “No”, agrupaba los valores nunca y raramente, y la categoría “Sí”, agrupaba los valores ocasionalmente, frecuentemente y muy frecuentemente.

Además, atendiendo a los criterios anteriormente descritos de categorización de las variables, fueron dicotomizadas las categorías de “abuso físico y abuso emocional”, en las que de la misma forma la categoría “No” agrupó los valores nunca y raramente y la categoría “Sí” agrupó los valores ocasionalmente, frecuentemente y muy frecuentemente.

- **Consumo de cannabis**

El **consumo de cannabis** fue evaluado a través de una adaptación para el estudio EU-GEI del Cuestionario de experiencia de Cannabis (*Cannabis experience questionnaire*) (Barkus et al., 2006). La versión original de este cuestionario fue diseñada de forma específica para analizar los efectos subjetivos del cannabis. Está conformada por tres subescalas que miden respectivamente: experiencias placenteras (sentimientos de felicidad, capacidad de entender mejor el mundo, etc), síntomas psicóticos atenuados (pensamiento delirante, alucinaciones visuales, etc) y efectos posteriores del consumo (atención reducida, enlentecimiento etc). En el estudio general del EU-GEI se utilizó una adaptación ad-hoc de dicho cuestionario con el objetivo de definir la exposición al cannabis tanto cualitativa como cuantitativamente, obtener información sobre experiencias asociadas al consumo, cambios en el tiempo sobre el patrón de consumo y sus razones subyacentes, e

identificar patrones de dependencia. De esta forma, el psicólogo formulaba al sujeto preguntas en formato de entrevista semiestructurada tales como “¿Has fumado alguna vez cannabis?; ¿qué edad tenías la primera vez que fumaste?; ¿Por qué probaste el cannabis la primera vez?; ¿Fumas cannabis actualmente?; ¿Con qué frecuencia (media semanal)?; ¿Has dejado alguna vez de fumar?; ¿Por qué motivo? ¿Con qué frecuencia has tenido este tipo de experiencias mientras que fumabas? (miedo, sentir que te vuelves loco, nerviosismo, suspicacia, sentimiento de felicidad, alucinaciones visuales, oír voces, capacidad de entender mejor el mundo, tener muchas ideas e inspiración). Para cada una de las experiencias el sujeto debe verbalizar frecuencia y si lo vivió como una experiencia positiva, negativa o neutral. Posteriormente se pregunta también acerca de la historia de consumo de cannabis en cuanto a frecuencia, intensidad y tipo de consumo en tres franjas de edad: 0-11 años; 12-16 años; de 17 años en adelante. Dicho cuestionario fue administrado a pacientes, hermanos y controles, y la duración del mismo fue en torno a 15 minutos.

Por último, de cara a los análisis correspondientes se utilizó la variable dicotómica “*alguna vez has consumido*” (*si/no*) y la variable “*Frecuencia de consumo de cannabis*”, que fue recodificada agrupando las 5 categorías de frecuencia existentes (todos los días, más de una vez a la semana, varias veces al mes, varias veces al año, sólo una o dos veces en la vida), en 3 categorías de acuerdo a la distribución de la variable: Nunca (sujetos que no consumen), ocasionalmente

Material y métodos

(incluye una o dos veces en la vida, varias veces al año, varias veces al mes), y frecuentemente (todos los días y más de una vez a la semana).

Además, la variable “*Edad del primer consumo*” fue también categorizada estableciendo las categorías según los rangos de edad establecidos en la propia entrevista para valorar el uso, la frecuencia, y la cantidad de consumo de cannabis. De esta forma se recodificó la variable edad de primer consumo estableciendo 3 rangos de edad: primer consumo antes de los 11 años, primer consumo entre los 12-16 años y primer consumo a partir de los 17 años. Se estableció otra categoría para aquellos sujetos que nunca habían consumido y un valor para computar en el análisis los datos perdidos.

3.6. Análisis estadístico

En primer lugar se realizaron pruebas del Kormogorov-Smirnov y de Levene, respectivamente, sobre las variables ambientales de riesgo, CAPE, SIS-R y su combinación o CS para examinar los supuestos de normalidad y homogeneidad de las varianzas. Para la descripción de las variables continuas principales se utilizaron pruebas de contraste no paramétricas. Para explorar y cuantificar la relación entre variables de riesgo categóricas y el fenotipo psicótico se utilizaron pruebas paramétricas. Los test estadísticos utilizados se describen a continuación.

1. Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y ambientales de riesgo.

Se utilizaron medias y desviaciones típicas para describir las variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para el contraste sobre la distribución de cada una de las variables ambientales de riesgo y sociodemográficas entre los tres grupos de pacientes con esquizofrenia, hermanos sanos y controles, se utilizaron pruebas no paramétricas.

En el caso de variables continuas (edad, puntuación total en las subescalas de trauma del CTQ (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional, negligencia física), y número o total de acontecimientos amenazantes en el último año), se utilizaron pruebas de Kruskal Wallis para la comparación de los tres grupos (pacientes, hermanos o controles). En caso de detectarse diferencias significativas entre ellos, se realizaron pruebas post-hoc de diferencias de medias mediante el test U de Mann Whitney. Respecto a las variables categóricas (sexo, estado civil, ocupación, consumo ocasional y actual de cannabis, frecuencia de consumo y frecuencia y gravedad del acoso escolar) se utilizaron pruebas de Chi². Si esta prueba resultaba significativa se replicaba el contraste por pares 2x2 a través del test de Chi².

2. Análisis de asociación entre factores de riesgo ambiental y el fenotipo psicosis.

De cara a examinar la relación entre las variables de riesgo ambiental (trauma en la infancia, acoso escolar, eventos vitales estresantes y consumo de cannabis) y el fenotipo psicosis (incluyendo la

Material y métodos

presencia de sintomatología psicótica atenuada, medida a través de la CAPE) se realizaron correlaciones no paramétricas Rho de Spearman para las variables de riesgo ambiental continuas y las escalas CS y CAPE en cada una de sus dimensiones. En el caso de las variables de riesgo ambiental categóricas (consumo ocasional y consumo actual de cannabis), en este caso dicotómicas (sí/no), se realizaron pruebas de U de Mann Whitney con el fin de contrastar si existían diferencias significativas en cuanto a la media en puntuación de la escala CS entre los que consumían frente a los que no. Todos estos análisis se realizaron tanto en pacientes, como hermanos y controles por separado.

3. Análisis de la relación entre los factores de riesgo ambiental y la expresión del fenotipo psicótico.

Con el fin de explorar y cuantificar la relación entre la exposición a cada una de las variables de riesgo en cada grupo (variable independiente) sobre el fenotipo psicótico positivo o negativo de la psicosis se realizaron distintos modelos de regresión lineal múltiple sobre las variables dependientes CS-POS y CS-NEG. Para ello, se introdujo la variable “grupo de exposición al factor de riesgo ambiental” correspondiente (computada tal y como se describe a continuación) como variable independiente en cada modelo, controlando por posibles factores de confusión como el sexo y la edad. Para la creación de la variable grupo de exposición correspondiente a cada factor de riesgo ambiental (como por ejemplo el abuso sexual procedente de la escala de CTQ) se consideró la variable dicotómica correspondiente (en nuestro

caso, aquella derivada de la subescala de abuso sexual del CTQ dicotomizada como si/no -de acuerdo a los criterios expuestos en el apartado 3.5) en combinación con la variable grupo (paciente, hermano, control), de manera que se generaron 6 nuevos grupos de exposición para cada factor de riesgo (en nuestro caso de exposición al abuso sexual) en función del grupo de pertenencia (en nuestro caso: paciente expuesto a abuso sexual, paciente no expuesto a abuso sexual, hermano expuesto a abuso sexual, hermano no expuesto a abuso sexual, control expuesto a abuso sexual, control no expuesto a abuso sexual) lo que se consideró como variable grupo de exposición al factor de riesgo ambiental correspondiente (en nuestro caso al abuso sexual) y se introdujo como variable independiente en cada modelo. Además, para preservar el tamaño muestral o la potencia estadística los datos perdidos se codificaron como una categoría independiente (perdido dentro de dicha variable "grupo de exposición" al factor ambiental correspondiente. De este modo, si el modelo resultaba significativo, las medias marginales estimadas resultantes y correspondientes a las variables dependientes de fenotipo psicótico (CS-POS y CS-NEG), fueron comparadas a través de la prueba t de student de comparación de medias para muestras independientes.

Para analizar la contribución del riesgo familiar en la expresión del fenotipo psicosis o de nuestras variables dependientes CS-POS, CS-NEG, se introdujo la variable familiaridad en el modelo como posible factor de confusión. Esto nos permite por un lado controlar por el hecho de que dos

Material y métodos

participantes hermanos, tengan más probabilidad de parecerse entre sí en la variable dependiente que dos participantes que no son hermanos y por otro examinar en qué grado se parecen los hermanos. Dado que los resultados exploratorios indicaban que los hermanos no eran más parecidos entre sí (en cuanto a la VD) que otros sujetos, y para preservar el tamaño muestral, finalmente descartamos el uso de esta variable.

Por último y para analizar el efecto sumativo o acumulativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo de la psicosis se utilizó un análisis de regresión múltiple modelo anidado, aumentando por bloques, en el que se introdujeron distintos modelos que analizaban el impacto de los factores ambientales de acuerdo a un modelo teórico preestablecido y se compararon entre sí. Lo que se pretende es valorar la influencia de los factores ambientales de riesgo sobre el fenotipo de la psicosis y ver cómo esa influencia a su vez es modificada por la adición de nuevos factores ("bloques o sets de variables"), controlando por posibles factores de confusión como el sexo y la edad.

Así, se realizó un análisis de regresión múltiple en el que se comparan modelos que examinan la contribución de las variables ambientales de riesgo de forma individual o conjunta sobre la expresión fenotípica de manera que se introducen como variables independientes "modelos" o "sets" de variables o factores ambientales de riesgo predefinidos (m1, m2, m3 y m4) de acuerdo a un marco teórico que establece la posible contribución de estas variables desde un punto de vista **cronológico**. Esto es, atendiendo primero al orden en el que los factores de riesgo se

sucedan en la biografía del sujeto, y descrito ampliamente en la introducción de este trabajo (en primer lugar el sujeto se vería expuesto a la posible presencia de trauma en la infancia, a continuación acoso escolar, consumo de cannabis y presencia de eventos vitales estresantes en el último año). En segundo lugar se generó un modelo **alternativo** en el que introducimos en primer lugar el cannabis, por ser el factor ambiental más ampliamente estudiado en la literatura y con un efecto aparentemente claro como detonante de la aparición de sintomatología psicótica. Posteriormente, añadimos el resto de factores de riesgo ambiental a estudio, investigados de forma más exploratoria hasta ahora.

Así, cada uno de estos factores de riesgo sumaba o añadía un nuevo factor ambiental de riesgo de acuerdo al orden preestablecido. Por ejemplo, en el primer caso (orden cronológico) y postulando que según lo descrito en la literatura cada uno tendrá sus potenciales efectos particulares sobre la expresión del fenotipo psicótico, se introducen como variables independientes m_1 (compuesto por las variables de trauma en la infancia, analizando el peso específico de cada uno de los tipos de trauma -abuso físico, sexual y emocional y negligencia física y emocional- dicotomizadas), m_2 (compuesto por m_1 + variables de acoso escolar -físico y emocional dicotomizadas), m_3 (m_2 + variable de presencia de eventos vitales estresante durante el último año categorizada), y m_4 (m_3 + variables de consumo de cannabis -"frecuencia de consumo" y "edad de primer consumo" categorizadas (ver apartado 3.5 de métodos).

Material y métodos

En el segundo caso, (modelo alternativo) se introdujo en primer lugar el modelo correspondiente a las variables de consumo de cannabis -"frecuencia de consumo" y "edad de primer consumo" categorizadas (m1), al que se añade la vivencia de experiencias traumáticas de abuso (sexual, físico, emocional) y negligencia (física y emocional) en la infancia dicotomizadas (m2), las experiencias de acoso escolar -físico y emocional- dicotomizadas (m3) y la vivencia de eventos vitales estresantes durante el último año categorizada (m4).

4. PRINCIPIOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de todos los centros participantes en el estudio y cumple con todos los principios éticos en la investigación médica con humanos dispuestos en la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013). Todos los adolescentes (mayores de 12 años) y (Singh et al., 2005) sus tutores legales firmaron el Consentimiento Informado que ratifica la aceptación de su participación en el estudio. Los datos obtenidos son estrictamente confidenciales y exclusivamente destinados a fines investigadores y pueden ser rectificadas en cualquier momento de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. Además, dichos datos son almacenados de forma completamente anónima a través de un código de estudio no relacionado y custodiados en bases

de datos protegidas y disponibles para los investigadores a través de los permisos y autorizaciones legales correspondientes.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra total de este estudio fue de 3390 sujetos de los que 1153 son pacientes, 1169 hermanos de pacientes y 1036 controles sanos (en el gráfico 4.1 puede observarse la configuración de la muestra según el grupo al que pertenecen). Tal y como puede observarse en la tabla 4.1 el grupo de pacientes incluye un mayor porcentaje de varones (66.1%) que los grupos de hermanos y controles que incluyen un 46.2% y 51.7% respectivamente ($\text{Chi}^2 = 98.1$; $p < 0.001$). A su vez, el grupo de hermanos mostró menor porcentaje de varones que el grupo de controles (46.2% frente a 51.7%). La edad media de los tres grupos se situó en torno a los 34 años (33.5 ± 8.7 en el grupo de pacientes, 33.9 ± 9.4 en el grupo de hermanos y 34.1 ± 10.3 en los controles) sin evidenciarse diferencias significativas entre ellos ($\text{Chi}^2 = 0.89$; $p = 0.63$). La mayor parte de la muestra reclutada es de raza caucásica (98% en el caso de los pacientes, 97.8% en los hermanos y 96.2% en los controles) sin evidenciarse, diferencias significativas entre ellos.

Gráfico 4.1. Configuración de la muestra según grupos.

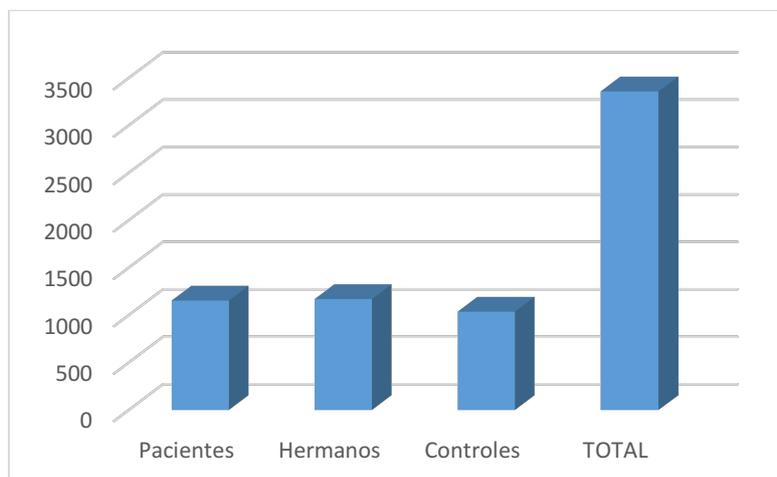


Tabla 4.1. Características sociodemográficas de la muestra

Variable	Grupo			Diferencia entre grupos	
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* ; p	Comparaciones entre grupos#
	n (%); Media ± desviación típica				
Sexo (varón/mujer)	762 (66.1) / 391 (33.9)	540 (46.2) / 629 (53.8)	536 (51.7) / 500 (48.3)	98.1; p < 0.001	P ≠ H ≠ C
Edad	33.5 ± 8.7	33.9 ± 9.4	34.1 ± 10.3	0.89; p = 0.63	---
Estado civil (Casado, viviendo con alguien)	17 (11.4)	459 (49.1)	502 (53)	125.11; p < 0.001	P < H ; H < C
Raza (caucásica/otros**)	734 (98) / 15 (2)	803 (97.8) / 18 (2.8)	382 (96.2) / 15 (3.8)	8.05; p = 0.42	---
Nivel ingresos por debajo de la media (Sí/No)	67 (50.88)/65 (49.2)	112 (29.7)/ 265 (70.3)	85 (29.9)/199 (70.1)	21.75; p < 0.001	P > H; P > C
Edad migración (si aplica)	12.41±8.9	12.5±8.3	18.4±10.6	37.13; p < 0.001	P < C; H < C
Nivel de educación (Sin estudios o básicos/ otros***)	48 (33.3)/ 96 (66.7)	182 (19.7)/743 (80.8)	219 (23.4)/ 715 (76.6)	25.17; p < 0.001	P > H; P > C

* Nivel de significación **p<0.05**. #Se realizan test de Kruskal-Wallis para los contrastes de variables continuas con post hoc de Mann Whitney y test de Chi² en las variables categóricas. ** Otros: incluye negro, misto, asiático, norteafricano y otros.... ***Otros: estudios medios/superiores; estudios universitarios/postgrado

2. FACTORES DE RIESGO AMBIENTAL EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES

2.1. Presencia, frecuencia e intensidad de acoso escolar

Tal y como puede observarse en la tabla 3.2, los pacientes presentaron un mayor porcentaje de acoso escolar general categorizado como “muy frecuente” respecto al grupo de hermanos (16.1% frente a 8%, respectivamente; $\text{Chi}^2 = 28.52$; $p < 0.001$), sin embargo la diferencia entre pacientes y controles (11.8%) no fue significativa. En la misma línea, el grupo de pacientes mostró un porcentaje significativamente menor que el grupo de hermanos y que el de controles (56.2% en pacientes frente a 74.2% y 68.3% en hermanos y controles respectivamente) de frecuencia de acoso codificada como “nunca”.

De manera específica, en lo que al abuso físico se refiere, un 80.7% de pacientes refirieron que nunca habían recibido acoso físico frente a un 90.8% y 85.8% en hermanos y controles respectivamente ($\text{Chi}^2 = 19.93$; $p = 0.01$). Aunque no se han encontrado diferencias significativas en el resto de categorías de frecuencia (salvo en la codificada como “ocasionalmente”, significativamente superior en el grupo de pacientes frente a los otros dos grupos restantes), se observa mayor acoso físico en el grupo de pacientes. Un resultado similar se encuentra al examinar la frecuencia de acoso emocional. El grupo de pacientes mostró menor porcentaje de la categoría “nunca” que los otros dos grupos (67.1% frente

Resultados

a 80% del grupo de hermanos y 76.3% del grupo de controles) (ver tabla 3.2).

La presencia creciente de acoso escolar en el grupo de pacientes se observa también al examinar la gravedad. Los grupos de hermanos y controles mostraron mayores porcentajes de gravedad categorizada como "nula o ninguna" (77.9% y 71.7% respectivamente) que el grupo de pacientes (61.2%). Estas diferencias se invierten de manera creciente conforme mayor es la gravedad del acoso recibido, siendo significativamente mayor en el grupo de pacientes que en el de hermanos (21.9% de pacientes frente a 14.4% de hermanos categorizó como gravedad "algo o leve" el acoso; un 14% de pacientes frente a un 7.5% de hermanos como gravedad "moderada" y un 2.8% de pacientes frente a un 0.3% de hermanos como abuso "severo"; $\chi^2 = 27.34$; $p < 0.001$), si bien estas diferencias no resultaron significativas al comparar el grupo de pacientes con los controles (ver tabla 4.2).

Tabla 4.2. Frecuencia e intensidad de acoso escolar en pacientes, hermanos y controles

Variable	Grupo			Diferencia entre grupos	
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* ; p	Comparaciones entre grupos
	n (%)				
Frecuencia‡					
Nunca	203 (56.2)	268 (74.2)	196 (68.3)		P < H; P < C
Rara vez	37 (10.2)	27 (7.5)	20 (7)		
Ocasionalmente	34 (9.4)	20 (5.5)	19 (6.6)	28.52; p < 0,001	
Frecuentemente	29 (8)	17 (4.7)	18 (6.3)		
Muy frecuentemente	58 (16.1)	29 (8)	34 (11.8)		P > H
Abuso físico‡					
Nunca	289 (80.7)	326 (90.8)	242 (85.8)		P < H
Rara vez	42 (11.7)	24 (6.7)	28 (9.9)		
Ocasionalmente	18 (5)	5 (1.4)	5 (1.8)	19.93; p = 0.01	P > H
Frecuentemente	5 (1.4)	3 (0.8)	5 (1.8)		
Muy frecuentemente	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.7)		
Abuso emocional‡					
Nunca	237 (67.1)	288 (80)	212 (76.3)		P < H; AP > C
Rara vez	34 (9.6)	23 (6.4)	19 (6.8)		
Ocasionalmente	21 (5.9)	17 (4.7)	14 (5)	17.95; p = 0.22	
Frecuentemente	25 (7.1)	15 (4.2)	15 (5.4)		
Muy frecuentemente	36 (10.2)	17 (4.7)	18 (6.5)		P > H
Gravedad					
Ninguna	218 (61.2)	271 (77.9)	198 (71.7)		P < H; P < C
Algo	78 (21.9)	50 (14.4)	46 (16.7)	27.34; p < 0.001	P > H
Moderada	50 (14)	26 (7.5)	27 (9.8)		P > H
Severa	10 (2.8)	1 (0.3)	5 (1.8)		P > H

Nivel de significación $p < 0.05$. * Se realizan test de χ^2 en el caso de encontrarse diferencias significativas se realizaron análisis de pares. ‡ Nunca: ninguna vez; rara vez: una o dos veces a lo largo de su vida; ocasionalmente: más de dos veces y menos de mensualmente; frecuentemente: al menos una vez al mes; muy frecuentemente: al menos una vez a la semana. Ninguna: nada o burlas de menor importancia; algo: acoso físico o psicológico poco frecuente sin lesiones y malestar limitado, moderado: frecuente intimidación física o psicológica con lesiones leves y reacciones emocionales transitorias; severa: graves y frecuentes daños físicos y psicológicos con evitación y pesadillas frecuentes.

2.2. Exposición a eventos traumáticos en la infancia en pacientes, hermanos y controles

El grupo de pacientes presenta una puntuación media significativamente mayor en la subescala de abuso emocional del CTQ (8.1; $dt = \pm 3.9$) que el grupo de hermanos (6.8; $dt = \pm 3$) y de controles (6.1; $dt = \pm 2.3$) con una $z = -8.46$; $p < 0.001$ y $z = -13.79$; $p < 0.001$ respectivamente. El análisis de pares revela que el grupo de hermanos también presentó una media de abuso emocional significativamente mayor que el de controles sanos en esta subescala ($z = -5.89$; $p < 0.001$) (ver tabla 3.3).

La misma distribución se aprecia al examinar las subescalas que valoran la presencia de abuso físico, abuso sexual y negligencia emocional en la infancia (ver tabla 3.3). La media de abuso físico del grupo de pacientes se situó en 6.3 ± 2.6 frente a los 5.6 ± 1.9 del grupo de hermanos ($z = -7.65$; $p < 0.001$) y los 5.4 ± 1.7 del grupo de controles (-10.95 ; $p < 0.001$). Por su parte la puntuación del grupo de hermanos fue significativamente superior a la de los controles en esta subescala ($z = -3.61$; $p > 0.001$). Respecto al abuso sexual las medias de pacientes, hermanos y controles se encuentran en torno a 6 o presencia baja de abuso (6.3 ± 3 , 5.5 ± 1.9 y 5.3 ± 1.4 , respectivamente), siendo significativamente superior la puntuación total en el grupo de los pacientes frente a los hermanos ($z = -8.96$; $p < 0.001$) y a los controles ($z = -11.62$; $p < 0.001$) y la de los hermanos frente a los controles ($z = -2.97$; $p <$

0.001). Las medias obtenidas por el grupo de pacientes en la subescala de negligencia emocional son, de nuevo, significativamente superiores a las del grupo de hermanos (12.2 ± 4.9 frente a 10.8 ± 4.5 ; $z = -6.43$; $p < 0.001$) y a las de controles (9.9 ± 4.8 ; -10.95 ; $p < 0.001$). Al igual que en las subescalas de abuso físico y abuso emocional, la media de la subescala de negligencia emocional en la infancia fueron significativamente superiores en el caso de los hermanos frente a los controles ($z = -5.19$; $p < 0.001$) (ver tabla 4.3).

Por último, la media de la subescala de negligencia física en el grupo de pacientes (8 ± 3) fue estadísticamente superior a la puntuación facilitada por los hermanos (7.1 ± 2.7) con una $z = -8.21$; $p < 0.001$ y los controles (6.9 ± 2.5) con una $z = -9.39$; $p < 0.001$; ver tabla x.3.

Resultados

Tabla 4.3. Exposición a eventos traumáticos en la infancia en pacientes, hermanos y controles.

Variable#	Grupo			Diferencia entre grupos	
	Pacientes (H) n = 1153	Hermanos (P) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* ; p	Comparaciones entre grupos**
	Media (desviación típica)				
Abuso emocional	8.1 (3.9)	6.8 (3)	6.1 (2.3)	196.42; p < 0.001	P > H ^a ; P > C ^b ; H > C ^c
Abuso físico	6.3 (2.6)	5.6 (1.9)	5.4 (1.7)	133.73; p < 0.001	P > H ^d ; P > C ^e ; H > C ^f
Abuso sexual	6.3 (3)	5.5 (1.9)	5.3 (1.4)	162.51; p < 0.001	P > H ^g ; P > C ^h ; H > C ⁱ
Negligencia emocional	12.2 (4.9)	10.8 (4.5)	9.9 (4.8)	124.51; p < 0.001	P > H ^j ; P > C ^k ; H > C ^l
Negligencia física	8.1 (3)	7.1 (2.7)	6.9 (2.5)	104.34; p < 0.001	P > H ^m ; P > C ⁿ

Nivel de significación p<0.05. * Se realizan test de Kruskal-Wallis para los contrastes de variables continuas con post hoc de Mann Whitney.

#La variable trauma ha sido evaluada a través del *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ; (Bernstein & Fink, 1998b). La puntuación de cada subescalas es el sumatorio de cada uno de los ítems que la compone (ver apartado correspondiente en métodos).

** ^az = -8,46; p < 0.001; ^bz = -13,79; p < 0.001; ^cz = -5,89; p < 0.001; ^dz = -7,65; p < 0.001; ^ez = -10,96; p < 0.001; ^fz = -3,61; p < 0.001; ^gz = -8,96; p < 0.001; ^hz = -11,62; p < 0.001; ⁱz = -2,97; p < 0.001; ^jz = -6,43; p < 0.001; ^kz = -10,95; p < 0.001; ^lz = -5,19; p < 0.001; ^mz = -8,21; p < 0.001; ⁿz = -9,39; p < 0.001.

2.3. Presencia de eventos vitales amenazantes en el último año en pacientes, hermanos y controles

En la tabla 4.4 se muestran las puntuaciones medias obtenidas en el cuestionario LTE (Brugha & Cragg, 1990). Los hermanos presentaron unas puntuaciones medias significativamente mayores en eventos amenazantes en el último año (1.65 ± 1.46) que los pacientes (1.42 ± 1.41 ; $z = -4.24$; $p < 0.001$) y que los controles (0.87 ± 1.3 ; $z = -14.89$; $p < 0.001$). Si bien las puntuaciones medias de los pacientes fueron significativamente menores que la de los hermanos, éstos presentaron puntuaciones estadísticamente superiores respecto a los controles ($z = -11.12$; $p < 0.001$)

Resultados

Tabla 4. 4. Presencia de eventos vitales amenazantes en el último año en pacientes, hermanos y controles

Variable#	Grupo			Diferencia entre grupos	
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* : p	Comparaciones entre grupos**
	Media (desviación típica)				
Total de eventos vitales amenazantes en el último año	1.42 (1.41)	1.65 (1.46)	0.87 (1.3)	236.18: p <0.001	A < B ^a ; A > C ^b ; B > C ^c

Nivel de significación p<0.05.* Se realizan test de Kruskal-Wallis para los contrastes de variables continuas con post hoc de Mann Whitney y test de Chi² en las variables categóricas y análisis de pares en caso de encontrarse diferencias significativas. #La medida de eventos amenazantes se extrae del cuestionario *Live threatening events, LTE* (ver apartado correspondiente en métodos).

^a z = -4.24; p < 0.001; ^b z = -11.12; p < 0.001; ^c z = -14.89; p < 0.001

2.4. Consumo de cannabis en pacientes, hermanos y controles

Un mayor porcentaje de pacientes (33.4%) admitieron haber consumido cannabis en alguna ocasión con respecto a los grupos de hermanos (27.8%) y controles (25.9%) [$\text{Chi}^2 = 15.37$; $p < 0.001$]. No se evidenciaron diferencias significativas entre estos dos últimos grupos (hermanos y controles -ver tabla 3.5)

La edad de comienzo de consumo de los tres grupos se sitúa en torno a los 17-18 años, si bien los pacientes presentaron una edad de comienzo significativamente mayor que los controles (18.1 ± 5.1 años frente a 17.4 ± 4.3 años; $z = -2.18$; $p = 0.029$). Por su parte, la edad de comienzo de los hermanos (17.9 ± 5 años) también fue significativamente superior a la de los controles ($z = -2.44$; $p = 0.015$).

Un 10.9% del grupo de pacientes refieren la presencia de un consumo de cannabis en el momento actual, porcentaje significativamente inferior al 23.6% referido en el grupo de controles ($\text{Chi}^2 = 19.14$; $p < 0.001$). El grupo de hermanos refirió un 16.9% de consumo actual que no resultó ser estadísticamente diferente al consumo actual de los otros dos grupos (ver tabla 4.5).

La frecuencia de consumo fue categorizada en niveles que se extendían desde un consumo esporádico (de una o dos veces al año), hasta un consumo diario. Si bien tal y como se comentó con anterioridad el grupo de pacientes mostró un menor porcentaje de sujetos que

Resultados

manifiestan ser consumidores actuales, a nivel general, aquellos pacientes que refieren consumo actual mostraron una frecuencia de consumo significativamente mayor que los hermanos y los controles ($\text{Chi}^2 = 83.09$; $p < 0.001$). Los análisis de pares revelan que el 35.8% de los pacientes que refirieron consumo actual, consume cannabis todos los días, frente al 13.5% de los hermanos o el 19.4% de los controles, siendo las diferencias con respecto a estos grupos significativas. También resultan estadísticamente significativas las diferencias del consumo en pacientes con respecto a los grupos de hermanos y controles al examinar frecuencias menores como “una o más veces a la semana” -con un 23.3% del grupo de pacientes, un 12.5% del de hermanos y un 19.4% del grupo control. En el otro extremo de frecuencia de consumo, los porcentajes se invierten con diferencias significativas (28.1% de los pacientes reconocen consumo de una o dos veces frente al 38% de los hermanos o el 34.6% de los controles). Se observan así mismo, diferencia significativas en el mismo sentido entre el 8.7% de los pacientes que refieren consumir algunas veces al año y el porcentaje de 19.1 que refiere este tipo de consumo en los hermanos o el 18.3 en los controles (ver tabla 4.5).

Tabla 4.5. Consumo de cannabis en pacientes, hermanos y controles

Variable#	Grupo			Diferencia entre grupos	
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* : p	Comparaciones entre grupos**
N (%); Media (desviación típica)					
Consumo de cannabis en alguna ocasión					
No	703 (66.6)	796 (72.2)	757 (74.1)	15.37; p < 0.001	P < H; P < C
Sí	352 (33.4)	307 (27.8)	264 (25.9)		P > H; P > C
Edad de primer consumo	18.1 (5.1)	17.9 (5)	17.4 (4.3)	6.83; p = 0.03	P > C ^a ; H > C ^b
Consumo actual					
No	343 (89.1)	285 (83.1)	217 (76.4)	19.14; p < 0.001	P > C
Sí	42 (10.9)	58 (16.9)	67 (23.6)		C > P
Frecuencia de consumo					
Solo una o dos veces	75 (28.1)	115 (38)	91 (34.6)	83.09; p < 0.001	P < H; P < C
Algunas veces al año	30 (8.7)	58 (19.1)	48 (18.3)		P < H; P < C
Algunas veces al mes	36 (10.5)	51 (16.8)	34 (12.9)		
Una o más veces a la semana	80 (23.3)	38 (12.5)	39 (14.8)		P > H; P > C
Todos los días	123 (35.8)	41 (13.5)	51 (19.4)		P > H; P > C

Nivel de significación p<0.05.* Se realizan test de Kruskal-Wallis para los contrastes de variables continuas con post hoc de Mann Whitney y test de Chi² en las variables categóricas y análisis de pares en caso de encontrarse diferencias significativas. #Las medidas de consumo de cannabis han sido recabadas a partir de CEQ (ver apartado correspondiente en métodos)

^aZ = -2.18; p = 0.029; ^bZ = -2.44; p = 0.015.

Resultados

Al examinar el consumo de cannabis en función de la edad de inicio y uso (ver tabla 4.6), se puede observar que un 0.8% de los pacientes frente a un 0.3% de los hermanos y un 0.6% de los controles consumieron antes de los 12 años de edad, porcentaje significativo en el caso de los pacientes frente a hermanos y controles ($\text{Chi}^2 = 0.86$; $p < 0.001$). El porcentaje de consumo se incrementa al considerar el rango de 12 a 16 años sin evidenciarse diferencias significativas entre los grupos (34.3%, 28.8% y 37% para pacientes, hermanos y controles, respectivamente). De nuevo se observa que la frecuencia de consumo se incrementa en lo que respecta a la frecuencia de consumo referida por el grupo de pacientes frente a los grupos de hermanos y controles. Un 25.2% de los pacientes refiere haber consumido todos los días durante los 12 a los 16 años, frente al 8.1% de hermanos y el 12.5% de controles ($\text{Chi}^2 = 59.04$; $p < 0.001$). Por otro lado, se observan diferencias significativas al contemplar el otro extremo de frecuencia. El grupo de pacientes mostró un porcentaje de consumo codificado como "una o dos veces al año" significativamente menor que el grupo de hermanos (21% frente a 32.6%) pero no que el grupo de controles (22.5%). Los pacientes refirieron una cantidad de consumo significativamente superior que los hermanos y controles (24.8% refirieron consumir 4 ó más cigarrillos frente al 8% de los hermanos y el 9.8% de los controles; $\text{Chi}^2 = 21.21$; $p < 0.001$) (ver tabla 4.6).

Por último, al examinar el consumo a partir de los 17 años, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos (73.9%, 67.9% y 66.5% en pacientes, hermanos y controles respectivamente, en cuanto a

haber consumido en alguna ocasión). Al igual que en el rango de edad anterior, en cuanto a frecuencia e intensidad, se evidencia en este mismo rango. El grupo de pacientes refirió un 35% de consumo diario frente al 15% del grupo de hermanos y el 22.8% de controles ($\text{Chi}^2 = 59.04$; $p < 0.001$). La cantidad consumida también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes (25.1% de los pacientes refirió 4 ó más porros frente al 6.4% y el 15% de los hermanos y controles; $\text{Chi}^2 = 40.17$; $p < 0.001$).

Resultados

Tabla 4.6. Consumo de cannabis en pacientes, hermanos y controles en función de su uso en rangos de edad

Variable	Grupo			Diferencia entre grupos		
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* ; p	Comparaciones entre grupos	
N (%); Media (desviación típica)						
0-11 años	Uso:					
	No	407 (99.3)	383 (99.7)	339 (99.4)	0.86; p < 0.001	---
	Sí	4 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)		
	Frecuencia:					
	7.43; p = 0.11	---
	Una o dos veces al mes	3 (75)	1 (100)	0		
	Más de una vez a la semana	0	0	2 (100)		
...			
Todos los días	1 (25)	0	0			
Cantidad:						
1 cigarrillo	4 (100)	1 (100)	1 (50)	4; p = 0.13	---	
+ de 1 cigarrillo	0	0	1 (50)			
12-16 años	Uso:					
	No	255 (65.7)	260 (71.2)	209 (63)	5.64; p = 0.056	
	Sí	133 (34.3)	105 (28.8)	123 (37)		
	Frecuencia:					
	Solo ha fumado una o dos veces	16 (12.2)	28 (25.2)	27 (22.5)	33.11; p = 0.001	P < H
	Una vez al año	4 (3.1)	4 (3.6)	5 (4.2)		
	Varias veces al año	14 (10.7)	27 (24.3)	19 (15.8)		P < H
	Una o dos veces al mes	12 (9.2)	16 (14.4)	19 (15.8)		
	Una vez a la semana	24 (18.3)	13 (11.7)	19 (15.8)		
	Más de una vez a la semana	28 (21.4)	14 (12.6)	16 (13.3)		
	Todos los días	33 (25.2)	9 (8.1)	15 (12.5)		P > H; P > C
Cantidad:						
1 cigarrillo	57 (47.1)	72 (72)	75 (67)	21.21; p < 0.001	P < H; P < C	
2 ó 3 cigarrillos	34 (28.1)	20 (20)	26 (23.2)			
4 ó más cigarrillos	30 (24.8)	8 (8)	11 (9.8)		P > H; P > C	

Variable	Grupo			Diferencia entre grupos		
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* ; p	Comparaciones entre grupos	
Más de 17 años	Uso:					
	No	103 (26.1)	122 (32.1)	111 (33.5)	5.55; p = 0.06	---
	Sí	292 (73.9)	258 (67.9)	220 (66.5)		
	Frecuencia:					
	<i>Solo ha fumado una o dos veces</i>	65 (21)	87 (32.6)	63 (28.1)	59.04; p < 0.001	P < H
	<i>Una vez al año</i>	6 (1.9)	8 (3)	6 (2.7)		P < H; P < C
	<i>Varias veces al año</i>	23 (7.4)	54 (20.2)	33 (14.7)		
	<i>Una o dos veces al mes</i>	24 (7.8)	30 (11.2)	28 (12.5)		
	<i>Una vez a la semana</i>	28 (9.1)	14 (5.2)	11 (4.9)		
	<i>Más de una vez a la semana</i>	55 (17.8)	34 (12.7)	32 (14.3)		P > H; P > C
	<i>Todos los días</i>	108 (35)	40 (15)	51 (22.8)		
	Cantidad:					
<i>1 cigarrillos</i>	158 (52.8)	185 (73.7)	141 (65.9)	40.17; p < 0.001		P < H; P < C
<i>2 ó 3 cigarrillos</i>	66 (22.1)	50 (19.9)	41 (19.1)			P > H; P > C; C > H
<i>4 ó más cigarrillos</i>	75 (25.1)	16 (6.4)	32 (15)			

Nivel de significación p<0.05.* Se realizan test de Chi², en el caso de encontrarse diferencias significativas se realizaron análisis de pares.

3. FENOTIPO PSICÓTICO: SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA ATENUADA, Y ESQUIZOTIPIA EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES

3.1. Sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles

En la tabla 4.7 pueden observarse las puntuaciones medias de la CAPE (Stefanis et al., 2002). El grupo de pacientes presenta una puntuación media mayor que el grupo de hermanos y controles en cada una de las subescalas ($\text{Chi}^2= 225.88. p < 0.001$; $\text{Chi}^2 = 520.73. p < 0.001$; $\text{Chi}^2 = 387.23. p < 0.001$). En concreto, en la subescala de depresión, los pacientes puntuaron un 1.89 ± 0.59 frente al 1.59 ± 1.5 de los hermanos ($z = -12.51$; $p < 0.001$) y el 1.56 ± 1.5 de los controles ($z = -13.57$; $p < 0.001$). Así mismo, en la subescala de sintomatología positiva se observan, puntuaciones superiores en el caso de los pacientes (1.62 ± 0.49 ; $z = -21.11$; $p < 0.001$) frente a los hermanos (1.22 ± 0.21 ; $z = -18.37$; $p < 0.001$) y los controles (1.27 ± 0.27 ; $z = -2.16$; $p < 0.001$). Por su parte los hermanos presentaron puntuaciones significativamente inferiores a los controles ($z = -2.16$; $p < 0.001$). También resultaron significativamente superiores las puntuaciones de los pacientes frente a las de los hermanos y los controles en la subescala de sintomatología negativa ($\text{Chi}^2 = 387.23$; $p < 0.001$), donde los pacientes puntuaron 1.91 ± 0.56 frente al 1.52 ± 0.37 de los hermanos ($z = -16.19$; $p < 0.001$) y el 1.48 ± 0.36 de los controles ($z = -17.86$;

$p < 0.001$). En este caso la puntuación de los hermanos resultó significativamente superior que la de los controles ($z = -2.52$; $p < 0.001$).

3.2. Esquizotipia en pacientes, hermanos y controles

Cuando se considera la SIS- R (Kendler et al., 1989b), cumplimentada únicamente por hermanos y controles -ver métodos-, se evidencian puntuaciones significativamente superiores en los hermanos frente a los controles en cada una de las subescalas. De manera pormenorizada, en la subescala SIS-positiva los hermanos puntuaron 0.47 ± 0.44 frente a los controles que puntuaron 0.23 ± 0.32 ($z = -13.01$; $p < 0.001$). A su vez, en la escala SIS-negativa, los hermanos puntuaron significativamente más que los controles (0.71 ± 0.56 ; 0.38 ± 0.39 respectivamente; $z = -14.12$. $p < 0.001$). Por último en la dimensión de síntomas desorganizados las diferencias entre ambos grupos fueron también estadísticamente significativa (hermanos 0.19 ± 0.34 vs controles 0.03 ± 0.12); ($z = -14.84$; $p < 0.001$).

3.3. Fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles

Respecto a combinación de las escalas CAPE y SIS dentro de la nueva escala que conforma el fenotipo de psicosis (CS), generada para valorar este aspecto en los tres grupos muestrales, podemos observar cómo el grupo de pacientes presenta una puntuación media

Resultados

significativamente mayor que el de hermanos y controles en ambas dimensiones de la escala ($\text{Chi}^2 = 437.88$. $p < 0.001$; $\text{Chi}^2 = 497.81$. $p < 0.005$). Respecto a la dimensión de síntomas positivos (CS-Positiva) el grupo de pacientes (1.62 ± 0.49) presenta una puntuación mayor que el grupo de hermanos (1.47 ± 0.44) ; ($z = -7.38$. $p < 0.001$) y que el grupo de controles (1.23 ± 0.32); ($z = -20.79$. $p < 0.001$). Por su parte la puntuación de los hermanos también fue significativamente mayor en esta dimensión que la de los controles ($z = -12.5$; $p < 0.001$).

También fueron superiores las puntuaciones de los pacientes frente a los hermanos y controles en la dimensión de sintomatología negativa (CS-negativa) ($\text{Chi}^2 = 497,81$; $p < 0.005$). Los pacientes puntuaron 1.91 ± 0.56 frente al 1.71 ± 0.56 de los hermanos ($z = -8.41$; $p < 0.001$) y el 1.38 ± 0.39 de los controles ($z = -22.05$; $p < 0.001$). En este caso la puntuación de los hermanos resultó significativamente superior frente a la de los controles ($z = -14.12$; $p < 0.001$).

Tabla 4.7. Sintomatología psicótica atenuada (CAPE), esquizotipia (SIS) y fenotipo psicótico (CS) en pacientes, hermanos y controles

Variable#	Grupo			Diferencia entre grupos	
	Pacientes (P) n = 1153	Hermanos (H) n = 1169	Controles (C) n = 1036	Test* ; p	Comparaciones entre grupos**
	Media (desviación típica)				
CAPE-Depresión	1.89 (0.59)	1.59 (1.5)	1.56 (1.5)	225.88; p < 0.001	P > H ^a ; P > C ^b
CAPE-Positiva	1.62 (0.49)	1.22 (0.21)	1.27 (0.27)	520.73; p < 0.001	P > H ^c ; P > C ^d ; H < C ^e
CAPE-Negativa	1.91 (0.56)	1.52 (0.37)	1.48 (0.36)	387.23; p < 0.001	P > H ^f ; P > C ^g ; H > C ^h
SIS-Positiva	---	0.47 (0.44)	0.23 (0.32)	-13.01; p < 0.001	---
SIS-Negativa	---	0.71 (0.56)	0.38 (0.39)	-14.12; p < 0.001	---
SIS-Desorganizada	---	0.19 (0.34)	0.03 (0.12)	-14.84; p < 0.001	---
	Medida de fenotipo psicótico †				
CS-Positiva	1.62 (0.49)	1.47 (0.44)	1.23 (0.32)	437.88; p < 0.001	P > H ⁱ ; P > C ⁱ ; H > C ^k
CS-Negativa	1.91 (0.56)	1.71 (0.56)	1.38 (0.39)	497.81; p < 0.005	P > H ⁱ ; P > C ^m ; H > C ⁿ

Nivel de significación p<0.05.* Se realizan test de Kruskal-Wallis para los contrastes de variables continuas con post hoc de Mann Whitney.

#Las puntuaciones de la CAPE y la SIS son medias de cada una de las subescalas.

†Las puntuaciones CS-Positiva y CS-Negativa son resultado de la combinación de la CAPE y la SIS tras haber sido transformada la última a una escala homogénea a la CAPE (1-4; ver apartado de métodos).

** ^az = -12.51; p < 0.001; ^bz = -13.57; p < 0.001; ^cz = -21.11; p < 0.001; ^dz = -18.37; p < 0.001; ^ez = -2.16; p = 0.02; ^fz = -16.19; p < 0.001; ^gz = -17.86; p < 0.001; ^hz = -2.52; p = 0.12; ⁱz = -7.38; p < 0.001; ^jz = -20.79; p < 0.001; ^kz = -12.5; p < 0.001; ^lz = -8.41; p < 0.001; ^mz = -22.05; p < 0.001; ⁿz = -14.12; p < 0.001

4. RELACIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO Y SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA ATENUADA (CAPE)

4.1. Relación entre experiencias de acoso escolar y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles

En cuanto al análisis de la relación entre la sintomatología psicótica atenuada medida a través de la escala CAPE (Stefanis et al., 2002) y las experiencias de acoso escolar en el grupo de pacientes, se puede observar (ver tabla 4.8.), una correlación positiva estadísticamente significativa en cuanto a frecuencia del acoso ($\rho = 0.210$; $p < 0.001$), abuso físico sufrido ($\rho = 0.182$; $p = 0.001$), abuso emocional ($\rho = 0.154$; $p = 0.005$) y gravedad ($\rho = 0.224$ y $p < 0.001$) y la dimensión de síntomas positivos.

Un resultado similar es encontrado en la dimensión negativa de esta escala para el grupo de pacientes, observándose correlaciones positivas estadísticamente significativas en cuanto a frecuencia, abuso físico, abuso emocional y gravedad ($\rho = 0.251$. $p < 0.001$; $\rho = 0.194$. $p < 0.001$; $\rho = 0.238$. $p < 0.001$; $\rho = 0.270$. $p < 0.001$, respectivamente) y presencia atenuada de estos síntomas.

Se observan igualmente correlaciones positivas significativas para la dimensión de síntomas depresivos en el grupo de pacientes con todas las medidas de frecuencia ($\rho = 0.189$ 0; $p = 0.001$) de abuso físico ($\rho =$

0.190; $p < 0.001$), abuso emocional ($\rho = 0.196$; $p < 0.001$) y gravedad ($\rho = 0.225$; $p < 0.001$) de acoso escolar.

Respecto del grupo de hermanos, observamos correlaciones positivas estadísticamente significativas entre la dimensión positiva de la escala CAPE y las experiencias de acoso escolar en sus cuatro medidas, frecuencia ($\rho = 0.197$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.176$; $p = 0.001$), abuso emocional ($\rho = 0.242$; $p < 0.001$) y gravedad ($\rho = 0.216$; $p < 0.001$) del acoso. Lo mismo se observa respecto a la dimensión negativa de la escala de síntomas psicóticos atenuados también respecto a frecuencia, abuso físico, abuso emocional y gravedad del acoso ($\rho = 0.174$, $p = 0.001$; $\rho = 0.131$, $p = 0.014$, $p < 0.001$; $\rho = 0.210$, $p = < 0.001$, respectivamente).

Para la dimensión de síntomas depresivos en el grupo de pacientes se observan correlaciones positivas significativas para las de medidas de frecuencia, abuso emocional y gravedad del acoso escolar, ($\rho = 0.152$, $p = 0.004$; $\rho = 0.198$, $p < 0.001$; $\rho = 0.187$, $p < 0.001$ respectivamente). Sin embargo la correlación entre la dimensión de síntomas depresivos y las experiencias de acoso escolar que entrañan abuso físico no es estadísticamente significativa para el grupo de hermanos ($\rho = 0.92$; $p = 0.85$).

Por último, respecto del grupo de controles se detectan correlaciones muy similares (positivas y significativas) para la escala de síntomas positivos en todas las medidas frecuencia, abuso físico, abuso emocional y gravedad del acoso escolar ($\rho = 0.264$, $p < 0.001$; $\rho = 0.175$, $p = 0.003$; $\rho = 0.156$, $p < 0.010$; $\rho = 0.205$, $p = 0.001$ respectivamente).

Resultados

En la dimensión de síntomas negativos de la CAPE se detectan también correlaciones positivas significativas con respecto a las medidas de frecuencia del acoso escolar ($\rho = 0.142$; $p = 0.017$) y acoso escolar de tipo abuso físico ($\rho = 0.127$; $p = 0.034$). Sin embargo, no se detecta, para las medidas de abuso emocional y gravedad de las experiencias de acoso escolar, correlación significativa.

Por último, cabe destacar que respecto de la dimensión de síntomas depresivos de la CAPE en el grupo de controles, únicamente se observan correlaciones positivas significativas en relación a la frecuencia de las experiencias de acoso ($\rho = 0.119$; $p = 0.046$).

Tabla 4.8. Correlación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el acoso escolar en pacientes, hermanos y controles

Variable#	Grupo								
	Pacientes (P) n = 1153			Hermanos (H) n = 1169			Controles (C) n = 1036		
	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*
Frecuencia	$\rho = 0.210$ P < 0.001	$\rho = 0.251$ p < 0.001	$\rho = 0.189$ p = 0.001	$\rho = 0.197$ p < 0.001	$\rho = 0.174$ p = 0.001	$\rho = 0.152$ p = 0.004	$\rho = 0.264$ p < 0.001	$\rho = 0.142$ p = 0.017	$\rho = 0.119$ p = 0.046
Abuso físico	$\rho = 0.182$ p = 0.001	$\rho = 0.194$ p < 0.001	$\rho = 0.190$ p = 0.001	$\rho = 0.176$ p = 0.001	$\rho = 0.131$ p = 0.014	$\rho = 0.92$ p = 0.85	$\rho = 0.175$ p = 0.003	$\rho = 0.127$ p = 0.034	$\rho = 0.061$ p = 0.307
Abuso emocional	$\rho = 0.154$ p = 0.005	$\rho = 0.238$ p < 0.001	$\rho = 0.196$ p < 0.001	$\rho = 0.242$ p < 0.001	$\rho = 0.225$ p < 0.001	$\rho = 0.198$ p < 0.001	$\rho = 0.156$ p = 0.010	$\rho = 0.093$ p = 0.124	$\rho = 0.088$ p = 0.145
Gravedad	$\rho = 0.224$ p < 0.001	$\rho = 0.270$ p < 0.001	$\rho = 0.225$ p < 0.001	$\rho = 0.216$ p < 0.001	$\rho = 0.210$ p < 0.001	$\rho = 0.187$ p < 0.001	$\rho = 0.205$ p = 0.001	r=0.113 p = 0.062	$\rho = 0.087$ p = 0.151

Análisis de correlación Rho de Spearman. Nivel de significación p<0.05. * CAPE+ = puntuación en la subescala CAPE Positiva; CAPE- = puntuación en la subescala CAPE Negativa; CAPEDep = puntuación en la subescala CAPE Depresión. #Las puntuaciones de acoso escolar tienen un rango ordinal de 1-4.

4.2. Relación entre experiencias de trauma en la infancia y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles

Respecto al análisis de la relación entre las experiencias traumáticas en la infancia, evaluadas a través del cuestionario CTQ (Bernstein & Fink, 1998b) y las experiencias psicóticas atenuadas medidas con la escala CAPE (Stefanis et al., 2002), cabe destacar que, como puede observarse en la tabla 4.9., se observan correlaciones positivas significativas en el grupo de pacientes, respecto a la dimensión de síntomas positivos, con todas las subescalas de trauma infantil: abuso emocional ($\rho = 0.413$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.326$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.224$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.134$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.142$; $p < 0.001$). Resultado similar se observa respecto a la dimensión de síntomas negativos de la CAPE, en la que se evidencian correlaciones positivas estadísticamente significativas con abuso emocional ($\rho = 0.395$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.267$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.170$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.142$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.082$; $p = 0.012$) en el grupo de pacientes. Respecto a la escala de síntomas depresivos de la CAPE, se encontraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas para todas las medidas de trauma en la infancia: abuso emocional ($\rho = 0.420$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.285$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.169$; $p <$

0.001), negligencia emocional ($\rho = 0.140$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.087$; $p = 0.008$) en el grupo de pacientes.

En cuanto al grupo de hermanos, las asociaciones encontradas fueron a su vez positivas y significativas tanto en la dimensión de síntomas positivos de la CAPE y abuso emocional ($\rho = 0.288$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.132$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.172$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.202$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.228$; $p < 0.001$); como en la dimensión de síntomas negativos de la CAPE y abuso emocional ($\rho = 0.338$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.121$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.169$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.269$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.171$; $p < 0.001$), como para la dimensión de síntomas depresivos de la CAPE y abuso emocional ($\rho = 0.381$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.164$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.195$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.212$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.169$; $p < 0.001$).

Por último, en el grupo de controles, se encontraron asociaciones positivas y estadísticamente significativas en la dimensión de síntomas positivos de la CAPE y las medidas de abuso emocional ($\rho = 0.349$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.216$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.186$; $p < 0.001$) y negligencia emocional ($\rho = 0.129$; $p < 0.001$); sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de negligencia física en la infancia y la sintomatología psicótica atenuada positiva medida a través de la CAPE. En la dimensión de síntomas negativos se observaron resultados similares, detectándose correlaciones

Resultados

positivas significativas para las medidas de abuso emocional, abuso físico, abuso sexual y negligencia emocional del CTQ ($\rho = 0.376$, $p < 0.001$; $\rho = 0.138$, $p < 0.001$; $\rho = 0.155$, $p < 0.001$; $\rho = 0.096$, $p = 0.002$, respectivamente) y no observándose correlación significativa para la subescala de negligencia física. Finalmente, para la dimensión de síntomas depresivos de la CAPE, se encontraron también correlaciones positivas y significativas con las subescalas de abuso emocional ($\rho = 0.353$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.113$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.150$; $p < 0.001$) y negligencia emocional ($\rho = 0.081$; $p = 0.010$) en este grupo. En el caso de la subescala de negligencia física, la correlación encontrada es inversa y significativa ($\rho = -0.063$; $p = 0.044$), esto es, a mayor presencia de negligencia física, menor sintomatología depresiva.

4.3. Relación entre eventos vitales estresantes y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles

También reflejadas en la tabla 4.9, las asociaciones entre la escala de eventos vitales estresantes (referencia) y la sintomatología psicótica atenuada medida con la escala CAPE (Stefanis et al., 2002), mantienen resultados similares a la presencia de experiencias traumáticas en la infancia. En este sentido, la presencia de eventos vitales estresantes en la vida de los sujetos durante el último año correlaciona o se asocia positivamente con las tres dimensiones de sintomatología psicótica atenuada, positiva, negativa y depresiva. Así, para el grupo de

pacientes, la asociación de los eventos vitales estresantes con la dimensión positiva de la escala CAPE fue positiva y altamente significativa ($\rho = 0.133$; $p < 0.001$, al igual que para la dimensión de síntomas negativos ($\rho = 0.105$; $p = 0.001$) y depresivos ($\rho = 0.118$; $p < 0.001$).

Este resultado es observado a su vez en el grupo de hermanos, mostrándose correlaciones positivas y estadísticamente significativas para las dimensiones positiva, negativa y depresiva ($\rho = 0.202$, $p < 0.001$; $\rho = 0.155$, $p < 0.001$; $\rho = 0.231$, $p < 0.001$, respectivamente).

Por último, en el grupo de controles, la variable de eventos vitales estresantes correlaciona positivamente tanto con la dimensión de síntomas positivos ($\rho = 0.081$; $p = 0.010$), como con la dimensión de síntomas negativos ($\rho = 0.150$; $p < 0.001$) y la dimensión de síntomas depresivos ($\rho = 0.179$; $p < 0.001$).

Resultados

Tabla 4.9. Correlación entre las experiencias psicóticas atenuadas (CAPE), experiencias de trauma en la infancia (CTQ) y de eventos vitales amenazantes (LTE) en pacientes, hermanos y controles

Variable	Grupo								
	Pacientes (P) n = 1153			Hermanos (H) n = 1169			Controles (C) n = 1036		
CTQ	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*
Abuso emocional	$\rho = 0.413$ $p < 0.001$	$\rho = 0.395$ $p < 0.001$	$\rho = 0.420$ $p < 0.001$	$\rho = 0.288$ $p < 0.001$	$\rho = 0.338$ $p < 0.001$	$\rho = 0.381$ $p < 0.001$	$\rho = 0.349$ $p < 0.001$	$\rho = 0.376$ $p < 0.001$	$\rho = 0.353$ $p < 0.001$
Abuso físico	$\rho = 0.326$ $p < 0.001$	$\rho = 0.267$ $p < 0.001$	$\rho = 0.285$ $p < 0.001$	$\rho = 0.132$ $p < 0.001$	$\rho = 0.121$ $p < 0.001$	$\rho = 0.164$ $p < 0.001$	$\rho = 0.216$ $p < 0.001$	$\rho = 0.138$ $p < 0.001$	$\rho = 0.113$ $p < 0.001$
Abuso sexual	$\rho = 0.224$ $p < 0.001$	$\rho = 0.170$ $p < 0.001$	$\rho = 0.169$ $p < 0.001$	$\rho = 0.172$ $p < 0.001$	$\rho = 0.169$ $p < 0.001$	$\rho = 0.195$ $p < 0.001$	$\rho = 0.186$ $p < 0.001$	$\rho = 0.155$ $p < 0.001$	$\rho = 0.150$ $p < 0.001$
Negligencia emocional	$\rho = 0.134$ $p < 0.001$	$\rho = 0.142$ $p < 0.001$	$\rho = 0.140$ $p < 0.001$	$\rho = 0.202$ $p < 0.001$	$\rho = 0.269$ $p < 0.001$	$\rho = 0.212$ $p < 0.001$	$\rho = 0.129$ $p < 0.001$	$\rho = 0.096$ $p = 0.002$	$\rho = 0.081$ $p = 0.010$
Negligencia física	$\rho = 0.142$ $p < 0.001$	$\rho = 0.082$ $p = 0.012$	$\rho = 0.087$ $p = 0.008$	$\rho = 0.228$ $p < 0.001$	$\rho = 0.171$ $p < 0.001$	$\rho = 0.169$ $p < 0.001$	$\rho = 0.036$ $p = 0.246$	$\rho = -0.051$ $p = 0.104$	$\rho = -0.063$ $p = 0.044$
LTE									
Eventos amenazantes	$\rho = 0.133$ $p < 0.001$	$\rho = 0.105$ $p = 0.001$	$\rho = 0.118$ $p < 0.001$	$\rho = 0.202$ $p < 0.001$	$\rho = 0.155$ $p < 0.001$	$\rho = 0.231$ $p < 0.001$	$\rho = 0.081$ $p = 0.010$	$\rho = 0.150$ $p < 0.001$	$\rho = 0.179$ $p < 0.001$

Análisis de correlación Rho de Spearman. Nivel de significación $p < 0.05$. * * CAPE+ = puntuación en la subescala CAPE Positiva; CAPE- = puntuación en la subescala CAPE Negativa; CAPEDep = puntuación en la subescala CAPE Depresión. #Las puntuaciones de acoso escolar tienen un rango ordinal de 1-4.

4.4. Relación y efecto entre consumo de cannabis y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles

En relación al consumo de cannabis medida con el cuestionario de cannabis y su correlación con las sintomatología psicótica atenuada medida con la escala CAPE (referencia), como puede observarse en la tabla 4.10, no se evidencian asociaciones significativas en función de haber consumido cannabis en alguna ocasión y las dimensiones de la escala CAPE (síntomas positivos, síntomas negativos o síntomas depresivos) en el grupo de pacientes,

La variable Edad del primer consumo tampoco se asocia de forma significativa con la dimensión positiva de la escala CAPE o con la dimensión negativa en el grupo de pacientes. Sin embargo se encuentra correlación positiva significativa entre la edad de primer consumo y la sintomatología atenuada depresiva en este grupo ($\rho = 0.124$; $p = 0.022$).

Respecto a la variable de Consumo actual, al igual que la variable de consumo pasado, no se observan diferencias significativas en cuanto a la puntuación de la CAPE, en ninguna de sus subescalas, en función de si se consume actualmente o no ($p > 0.05$) en el grupo de pacientes. Tampoco la variable Frecuencia de consumo correlacionó de forma significativa ni para la dimensión positiva, ni negativa ni de síntomas depresivos ($p > 0.05$) de este grupo.

Resultados

En el grupo de hermanos, la variable Haber consumido cannabis en alguna ocasión no se asoció con la sintomatología psicótica atenuada positiva o negativa medida a través de la CAPE. Sin embargo la correlación fue significativa e inversa para la sintomatología atenuada de tipo depresivo ($r = -0.2411$; $p = 0.016$) en este grupo. Respecto del resto de medidas de la variable consumo de cannabis, (Edad del primer consumo, Consumo actual y frecuencia del consumo) no se encontraron correlaciones positivas ni para la sintomatología positiva, ni negativa, ni depresiva de la CAPE en el grupo de hermanos.

Por último, en relación al grupo de controles, para la medida Haber consumido cannabis en alguna ocasión, se observan correlaciones significativas negativas para las dimensiones de síntomas negativos y depresivos de la CAPE ($r = -0.4529$ $p < 0.001$; $r = -0.3656$, $p < 0.001$ respectivamente), no observándose correlación entre esta medida y la dimensión de síntomas positivos. Respecto a la medida de Edad de primer consumo, la dirección de los datos es contraria, observándose correlación negativa significativa con la escala de síntomas positivos de la CAPE ($r = -0.131$; $p = 0.029$), y no observándose correlación de esta variable con los síntomas negativos y depresivos. Respecto de la variable de Consumo actual, se detectaron correlaciones significativas negativas en las tres dimensiones de la CAPE en el grupo de controles: síntomas positivos ($r = -0.3753$; $p < 0.001$), síntomas negativos ($r = -0.3777$; $p < 0.001$), y síntomas depresivos ($r = -0.2034$; $p = 0.042$). También se detectaron correlaciones positivas significativas para la medida de Frecuencia de

consumo, tanto en la dimensión de síntomas positivos ($\rho = 0.219$; $p < 0.001$), como en la dimensión de síntomas negativos ($\rho = 0.257$; $p < 0.001$) como para los síntomas depresivos ($\rho = 0.188$; $p < 0.001$) de la CAPE en el grupo control.

Resultados

Tabla 4.10. Relación y efecto entre el consumo de cannabis y la sintomatología psicótica atenuada (CAPE) en pacientes, hermanos y controles.

Variable	Grupo								
	Pacientes (P) n = 1153			Hermanos (H) n = 1169			Controles (C) n = 1036		
	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*
Consumo de cannabis en alguna ocasión (Sí/No) †	z=0.631 p = 0.528	z=0.049 p = 0.961	z=-1.057 p = 0.291	z=0.105 p = 0.917	z=-1.737 p = 0.082	z=-2.411 p = 0.016	z=-0.926 p = 0.354	z=-4.529 p < 0.001	z=-3.656 p < 0.001
Edad de primer consumo#	ρ=0.103 P = 0.058	ρ =0.032 p = 0.058	ρ =0.124 p = 0.022	ρ =0.045 p = 0.438	ρ =0.34 p = 0.553	ρ =0.072 p = 0.208	ρ =-0.131 p = 0.029	ρ =-0.052 p = 0.390	ρ =-0.027 p = 0.652
Consumo actual (Sí/No) †	z=-0.470 p = 0.302	z=-0.073 p = 0.941	z=-0.141 p = 0.88	Z=-1.031 p = 0.302	Z=-0.955 p = 0.340	z=-1.042 p = 0.297	Z=-3.753 p < 0.001	Z=-3.777 p < 0.001	Z=-2.034 p = 0.042
Frecuencia de consumo#	ρ =0.001 p = 0.984	ρ =0.023 p = 0.687	ρ =0.089 p = 0.113	ρ =-0.110 p = 0.061	ρ =-0.058 p = 0.320	ρ =-0.022 p = 0.707	ρ =-0.219 p < 0.001	ρ =-0.257 p < 0.001	ρ =-0.188 p < 0.001

Nivel de significación p<0.05. CAPE+ = puntuación en la subescala CAPE Positiva; CAPE- = puntuación en la subescala CAPE Negativa; CAPEDep = puntuación en la subescala CAPE Depresión.. #Las puntuaciones de acoso escolar tienen un rango ordinal de 1-4.

† Comparación de medias a través del test Mann-Whitney

#Análisis no paramétrico de correlaciones a través Rho de Spearman y significación bilateral.

4.5. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y sintomatología psicótica atenuada en pacientes, hermanos y controles

La tabla 4.11 refleja la relación entre la frecuencia de consumo de cannabis en cada uno de los tres rangos de edad (de los 0 a los 11 años, de los 12 a los 16 años y a partir de los 17 años) y la sintomatología psicótica atenuada evaluada a través de la escala CAPE. Dichos análisis reflejan una ausencia de correlación entre la frecuencia de consumo en el rango de edad de 0-11 años y la sintomatología psicótica atenuada de tipo positivo, negativo o depresivo para el grupo de pacientes.

En el rango de edad de 12 a 16 años observamos igualmente una ausencia de asociaciones significativas entre la frecuencia de consumo de cannabis con las dimensiones de la CAPE en el grupo de pacientes o para el grupo de hermanos, sin embargo, en el grupo de controles, si bien no existe correlación significativa entre la variable frecuencia de consumo y las dimensiones de síntomas positivos y depresivos de la CAPE, cabe señalar que existe una correlación negativa significativa en este rango de edad entre la variable frecuencia de consumo y síntomas negativos de la CAPE ($\rho = -0.220$; $p = 0.017$).

Por último, respecto del rango de edad de mayor de 17 años, no existe correlación significativa entre la variable de frecuencia de consumo y las dimensiones de la escala CAPE en el grupo de pacientes o en el grupo de hermanos. Sin embargo, en el grupo de controles, se

Resultados

evidencia una correlación negativa significativa entre la variable frecuencia y la sintomatología negativa de la CAPE ($\rho = -0.199$; $p = 0.003$), y la dimensión de síntomas positivos ($\rho = -0.251$; $p < 0.001$). No se evidencia correlación significativa respecto de esta variable de frecuencia con la sintomatología depresiva.

Tabla 4.11. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y la sintomatología psicótica atenuada (CAPE) en pacientes, hermanos y controles en función de rangos de edad

Variable#	Grupo								
	Pacientes (P) n = 1153			Hermanos (H) n = 1169			Controles (C) n = 1036		
	0-11 años								
	CAPE+*	CAPE-*	CAPEDep*	CAPE+	CAPE-	CAPEDep	CAPE+	CAPE-	CAPEDep
Frecuencia de consumo	$\rho = 0.775$ $p = 0.225$	$\rho = 0.775$ $p = 0.225$	$\rho = 0.775$ $p = 0.225$
	12-16 años								
Frecuencia de consumo	$\rho = -0.068$ $p = 0.454$	$\rho = 0.111$ $p = 0.224$	$\rho = 0.171$ $p = 0.059$	$\rho = -0.187$ $p = 0.054$	$\rho = -0.184$ $p = 0.057$	$\rho = -0.124$ $p = 0.204$	$\rho = -0.140$ $p = 0.131$	$\rho = -0.220$ $p = 0.017$	$\rho = -0.112$ $p = 0.230$
	A partir de los 17 años								
Frecuencia	$\rho = .039$ $p = 0.509$	$\rho = 0.027$ $p = 0.646$	$\rho = 0.084$ $p = 0.154$	$\rho = -0.068$ $p = 0.281$	$\rho = -0.032$ $p = 0.605$	$\rho = 0.043$ $p = 0.495$	$\rho = -0.199$ $p = 0.003$	$\rho = -0.251$ $p < 0.001$	$\rho = -0.131$ $p = 0.053$

Análisis de correlación Rho de Spearman. Nivel de significación $p < 0.05$. * CAPE+ = puntuación en la subescala CAPE Positiva; CAPE- = puntuación en la subescala CAPE Negativa; CAPEDep = puntuación en la subescala CAPE Depresión.

#Análisis no paramétrico de correlaciones a través Rho de Spearman y significación bilateral.

5. RELACIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO Y EL FENOTIPO PSICÓTICO

5.1. Relación entre experiencias de acoso escolar y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles

Respecto de la relación entre el fenotipo psicótico en el grupo de pacientes, medida a través de la escala de nueva creación para este estudio en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) y las experiencias de acoso escolar, se puede observar (ver tabla 3.12.) una correlación positiva estadísticamente significativa en cuanto a frecuencia del acoso ($\rho = 0.210$; $p < 0.001$), abuso físico sufrido ($\rho = 0.182$; $p = 0.001$), abuso emocional ($\rho = 0.154$; $p = 0.005$) y gravedad ($\rho = 0.224$ y $p < 0.001$) y la dimensión de síntomas positivos (CS-POS).

Respecto a la dimensión negativa de esta escala (CS-NEG) se observan a su vez correlaciones positivas estadísticamente significativas en cuanto a frecuencia, abuso físico, abuso emocional y gravedad ($\rho = 0.251$. $p < 0.001$; $\rho = 0.194$. $p < 0.001$; $\rho = 0.238$. $p < 0.001$; $\rho = 0.270$. $p < 0.001$, respectivamente) en el grupo de pacientes.

En lo que respecta al grupo de hermanos, no se encuentra correlación estadísticamente significativa en ninguna de las medidas de acoso escolar a excepción de la gravedad del acoso, para la que sí se evidencian correlación positiva estadísticamente significativa ($\rho = 0.172$. $p < 0.018$) con la sintomatología positiva medida a través de la CS-POS.

En la dimensión de sintomatología negativa, observamos nuevamente correlaciones positivas estadísticamente significativas para las escalas de frecuencia de acoso escolar ($\rho = 0.171$; $p = 0.006$), abuso emocional escolar ($\rho = 0.143$; $p = 0.021$) y gravedad del acoso ($\rho = 0.157$; $p = 0.012$) y CS-NEG. Por el contrario, respecto a la medida de abuso físico, no existe correlación significativa con la dimensión de síntomas negativos (CS-NEG) en el grupo de hermanos.

Finalmente, en el grupo de controles, no se evidencian correlaciones estadísticamente significativas para ninguna de las medidas de acoso escolar y las dimensiones de sintomatología positiva o negativa (CS-POS, CS-NEG).

Resultados

Tabla 4.12. Correlación entre fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) y el acoso escolar en pacientes, hermanos y controles

Variable#	Grupo					
	Pacientes (P) n = 1153		Hermanos (H) n = 1169		Controles (C) n = 1036	
	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*
Frecuencia	$\rho = 0.210$ $p < 0.001$	$\rho = 0.251$ $p < 0.001$	$\rho = 0.138$ $p = 0.052$	$\rho = 0.171$ $p = 0.006$	$\rho = 0.125$ $p = 0.078$	$\rho = 0.126$ $p = 0.055$
Abuso físico	$\rho = 0.182$ $p = 0.001$	$\rho = 0.194$ $p < 0.001$	$\rho = 0.067$ $p = 0.351$	$\rho = 0.085$ $p = 0.172$	$\rho = 0.125$ $p = 0.082$	$\rho = 0.002$ $p = 0.972$
Abuso emocional	$\rho = 0.154$ $p = 0.005$	$\rho = 0.238$ $p < 0.001$	$\rho = 0.116$ $p = 0.106$	$\rho = 0.143$ $p = 0.021$	$\rho = 0.092$ $p = 0.208$	$\rho = 0.109$ $p = 0.102$
Gravedad	$\rho = 0.224$ $p < 0.001$	$\rho = 0.270$ $p < 0.001$	$\rho = 0.172$ $p = 0.018$	$\rho = 0.157$ $p = 0.012$	$\rho = 0.121$ $p = 0.097$	$\rho = 0.115$ $p = 0.086$

Análisis de correlación Rho de Spearman. Nivel de significación $p < 0.05$. * CS-POS = puntuación en la dimensión CS-Positiva; CS-NEG = puntuación en la dimensión CS-Negativa; #Las puntuaciones de acoso escolar tienen un rango ordinal de 1-4.

5.2. Relación entre experiencias de trauma en la infancia y el fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles

Respecto al análisis de la relación entre las experiencias traumáticas en la infancia medidas a través del cuestionario autoaplicado CTQ (referencia) y el fenotipo psicótico medido con la escala de nueva creación CS en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG), se observa que (ver tabla 3.13) en el grupo de pacientes, existen correlaciones positivas significativas en todas las medidas de presencia de trauma infantil: abuso emocional ($\rho = 0.413$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.326$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.224$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.134$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.142$; $p < 0.001$ y la presencia de síntomas en la dimensión positiva). Respecto a la dimensión de síntomas negativos, se observan resultados similares encontrándose correlaciones positivas estadísticamente significativas en cuanto abuso emocional ($\rho = 0.395$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.267$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.170$; $p < 0.001$), negligencia emocional ($\rho = 0.142$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.082$; $p = 0.012$).

En el grupo de hermanos, las correlaciones significativas observadas fueron positivas tanto en lo que se refiere a la asociación entre presencia de trauma en la infancia y la dimensión de síntomas positivos [abuso emocional ($\rho = 0.193$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.088$; $p = 0.017$), abuso sexual ($\rho = 0.107$; $p = 0.004$), negligencia emocional ($\rho = 0.239$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.250$; $p < 0.001$)]; como en lo

Resultados

que se refiere a la relación entre trauma en la infancia y la dimensión de síntomas negativos [abuso emocional ($\rho = 0.145$; $p < 0.001$), abuso físico ($\rho = 0.080$; $p = 0.014$), abuso sexual ($\rho = 0.076$; $p = 0.021$), negligencia emocional ($\rho = 0.293$; $p < 0.001$) y negligencia física ($\rho = 0.221$; $p < 0.001$)]. En el grupo de controles, se encontraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas para las medidas de abuso emocional ($\rho = 0.120$; $p < 0.001$), abuso sexual ($\rho = 0.080$; $p < 0.017$), y negligencia física ($\rho = -0.119$; $p < 0.001$) y la dimensión de síntomas positivos; sin embargo no se encontraron correlaciones significativas entre la presencia de abuso físico en la infancia o la negligencia emocional en esta etapa y la presencia de sintomatología positiva del fenotipo psicosis. En la dimensión de síntomas negativos se observaron correlaciones positivas estadísticamente significativas en este grupo de controles, entre las variables de abuso emocional, abuso físico y abuso sexual, ($\rho = 0.128$, $p < 0.001$; $\rho = 0.082$, $p = 0.011$; $\rho = 0.090$, $p < 0.005$) y la CS-NEG; no observándose correlaciones significativas entre las variables de negligencia física o emocional y la misma medida de síntomas negativos.

Tabla 4.13. Correlación entre fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) y el trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles

Variable	Grupo					
	Pacientes (H) n = 1153		Hermanos (P) n = 1169		Controles (C) n = 1036	
	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*
Abuso emocional	$\rho = 0.413$ $p < 0.001$	$\rho = 0.395$ $p < 0.001$	$\rho = 0.193$ $p < 0.001$	$\rho = 0.145$ $p < 0.001$	$\rho = 0.120$ $p < 0.001$	$\rho = 0.128$ $p < 0.001$
Abuso físico	$\rho = 0.326$ $p < 0.001$	$\rho = 0.267$ $p < 0.001$	$\rho = 0.088$ $p = 0.017$	$\rho = 0.080$ $p = 0.014$	$\rho = 0.060$ $p = 0.077$	$\rho = 0.082$ $p = 0.011$
Abuso sexual	$\rho = 0.224$ $p < 0.001$	$\rho = 0.170$ $p < 0.001$	$\rho = 0.107$ $p = 0.004$	$\rho = 0.076$ $p = 0.021$	$\rho = 0.080$ $p = 0.017$	$\rho = 0.090$ $p = 0.005$
Negligencia emocional	$\rho = 0.134$ $p < 0.001$	$\rho = 0.142$ $p < 0.001$	$\rho = 0.239$ $p < 0.001$	$\rho = 0.293$ $p < 0.001$	$\rho = -0.061$ $p = 0.068$	$\rho = 0.007$ $p = 0.837$
Negligencia Física	$\rho = 0.142$ $p < 0.001$	$\rho = 0.082$ $p = 0.012$	$\rho = 0.250$ $p < 0.001$	$\rho = 0.221$ $p < 0.001$	$\rho = -0.119$ $p < 0.001$	$\rho = -0.046$ $p = 0.054$
Eventos vitales amenazantes	$\rho = 0.133$ $p < 0.001$	$\rho = 0.105$ $p = 0.001$	$\rho = 0.144$ $p < 0.001$	$\rho = 0.154$ $p < 0.001$	$\rho = 0.393$ $p < 0.001$	$\rho = 0.255$ $p < 0.001$

Análisis de correlación Rho de Spearman. Nivel de significación $p < 0.05$. * CS-POS = puntuación en la dimensión CS-Positiva; CS-NEG = puntuación en la dimensión CS-Negativa

5.3. Relación entre eventos vitales estresantes y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles

Según puede observarse a su vez en la tabla 4.13, las correlaciones entre la escala de Eventos vitales estresantes LTE (referencia) y el fenotipo psicótico medido a través de la escala de nueva creación en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) son positivas en los

Resultados

tres grupos y para todas las subescalas. Así, para el grupo de pacientes, la asociación entre los eventos vitales estresantes y la dimensión positiva de la escala CS-POS fue positiva y significativa ($\rho = 0.133$; $p < 0.001$), al igual que para la dimensión de síntomas negativos ($\rho = 0.105$; $p = 0.001$).

Respecto del grupo de hermanos, se observaron también correlaciones positivas y estadísticamente significativas para la puntuación en esta escala y las puntuaciones en las dimensiones positiva y negativa ($\rho = 0.144$, $p < 0.001$; $\rho = 0.154$, $p < 0.001$, respectivamente).

Por último para el grupo de controles, los eventos vitales estresantes sufridos en el último año, correlacionaron positivamente tanto con la dimensión de síntomas positivos ($\rho = 0.393$; $p < 0.001$), como con la dimensión de síntomas negativos ($\rho = 0.255$; $p < 0.001$).

5.4. Relación y efecto entre consumo de cannabis y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles

Respecto de la relación entre el consumo de cannabis medida con el cuestionario de cannabis y su correlación con el fenotipo psicótico medido con la escala CS-POS y CS-NEG, según puede observarse en la tabla 4.14, respecto del grupo de pacientes, no se evidencian diferencias significativas en función de la variable “Haber consumido cannabis en alguna ocasión” y las dimensiones de la escala CS positiva y CS negativa.

La variable “Edad del primer consumo” tampoco parece correlacionar de forma significativa con la dimensión positiva de la escala CS o con la dimensión negativa. Respecto a la variable de “Consumo

actual", al igual que el consumo pasado, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la puntuación de la CS, en ninguna de sus subescalas, en función de si se consume actualmente o no ($p > 0.05$). Tampoco la variable "Frecuencia de consumo" correlacionó de forma significativa ni para la dimensión positiva, ni negativa ($p > 0.05$).

En el grupo de hermanos, la variable de "Haber consumido cannabis en alguna ocasión" no se asoció de forma significativa con la dimensión positiva de la escala CS, sin embargo los hermanos que consumieron en alguna ocasión presentaron mayores puntuaciones en la dimensión positiva CS-POS ($z = -2.140$; $p = 0.032$). Respecto del resto de medidas de la variable consumo de cannabis, (Edad del primer consumo, Consumo actual y frecuencia del consumo) no se encontraron correlaciones significativas ni para la dimensión de sintomatología positiva, ni negativa de la CS.

Respecto del grupo de controles, para la medida "*Haber consumido cannabis en alguna ocasión*" se observa puntuaciones significativamente mayores en aquellos que habían consumido en alguna ocasión tanto para la dimensión positiva como para la negativa ($z = -5.771$, $p < 0.001$; $z = -3.494$, $p < 0.001$ respectivamente). Para el resto de medidas de la variable consumo de cannabis (Edad del primer consumo, Consumo actual y Frecuencia del consumo), nuevamente no se observaron asociaciones significativas con ninguna de las dos dimensiones de la escala.

Resultados

Tabla 4.14. Relación y efecto entre al consumo de cannabis y el fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Variable	Grupo					
	Pacientes (P) n = 1153		Hermanos (H) n = 1169		Controles (C) n = 1036	
	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*
Consumo de cannabis en alguna ocasión (Sí/No) †	z=-0.631 p = 0.528	z=-0.049 p = 0.961	z=-1.580 p = 0.114	z=-2.140 p = 0.032	z=-5.771 p < 0.001	z=-3.494 p < 0.001
Edad de primer consumo#	ρ =0.103 P = 0.058	ρ =0.032 p = 0.058	ρ =0.013 p = 0.859	ρ =0.072 p = 0.248	ρ =0.023 p = 0.749	ρ =-0.017 p = 0.788
Consumo actual (Sí/No)†	z=-0.470 p = 0.639	z=-0.073 p = 0.941	z=-0.324 p = 0.746	z=-0.530 p = 0.596	z=-1.725 p = 0.085	z=-0.711 p = 0.477
Frecuencia de consumo#	ρ =-0.001 p = 0.984	ρ =-0.023 p = 0.687	ρ =-0.074 p = 0.301	ρ =0.017 p = 0.791	ρ =0.002 p = 0.982	ρ =0.014 p = 0.830

Nivel de significación p<0.05. * CS-POS = puntuación en la dimensión CS-Positiva; CS-NEG = puntuación en la dimensión CS-Negativa † Comparación de medias a través del test Mann-Whitney. #Análisis no paramétrico de correlaciones a través Rho de Spearman y significación bilateral.

5.5. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y fenotipo psicótico en pacientes, hermanos y controles

En la tabla 4.15 podemos observar la relación entre la frecuencia de consumo de cannabis en los tres rangos de edad (de los 0 a los 11 años, de los 12 a los 16 años y a partir de los 17 años) y el fenotipo psicótico

de nuevo evaluada a través de la escala CS. Dichos análisis reflejan una ausencia de correlación significativa entre la frecuencia de consumo en el rango de edad de 0-11 años y la sintomatología psicótica tanto de tipo positivo, como negativo en el grupo de pacientes,.

En el rango de edad de 12 a 16 años observamos una ausencia de correlaciones significativas en lo que respecta a la frecuencia de consumo, tanto para el grupo de pacientes como para el grupo de hermanos y de controles respecto de ambas dimensiones de la escala CS.

Por último, respecto al rango de edad de mayor de 17 años, tampoco existen correlaciones significativas entre la variable de frecuencia de consumo y las dimensiones positiva y negativa de la escala CS en ninguno de los tres grupos.

Resultados

Tabla 4.15. Relación entre frecuencia de consumo de cannabis según rango de edad y la fenotipo psicótico en sus dimensiones positiva y negativa (CS-POS y CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles en función de rangos de edad

Variable#	Grupo					
	Pacientes (P) n = 1153		Hermanos (H) n = 1169		Controles (C) n = 1036	
0-11 años						
	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*	CS-POS*	CS-NEG*
Frecuencia de consumo	$\rho = 0.775$ $p = 0.225$	$\rho = 0.775$ $p = 0.225$	---	---	---	---
12-16 años						
Frecuencia de consumo	$\rho = -0.068$ $p = 0.454$	$\rho = 0.111$ $p = 0.224$	$\rho = -0.046$ $p = 0.706$	$\rho = -0.031$ $p = 0.771$	$\rho = -0.079$ $p = 0.466$	$\rho = -0.057$ $p = 0.562$
A partir de los 17 años						
Frecuencia de consumo	$\rho = 0.039$ $p = 0.509$	$\rho = 0.027$ $p = 0.646$	$\rho = -0.090$ $p = 0.234$	$\rho = 0.004$ $p = 0.951$	$\rho = -0.007$ $p = 0.929$	$\rho = -0.007$ $p = 0.921$

Nivel de significación $p < 0.05$. * CS-POS = puntuación en la dimensión CS-POSitiva; CS-NEG = puntuación en la dimensión CS-Negativa

Análisis no paramétrico de correlaciones a través Rho de Spearman y significación bilateral. Las celdas vacías responden a correlaciones no realizadas debido a la ausencia de datos suficientes.

6. TASAS DE EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES

En primer lugar, en la tabla 4.16, podemos observar las tasas de exposición a cada uno de los factores ambientales de riesgo según el grupo de exposición al que pertenezca el sujeto. El criterio utilizado para definir si un sujeto había estado expuesto a un determinado factor de riesgo se establece en función de las categorías del factor de riesgo en concreto de acuerdo al procedimiento explicado en el apartado 3.5 de los métodos.

Tabla 4.16. Porcentaje de exposición a eventos de riesgo ambiental en pacientes, hermanos y controles.

	N (%)							Chi2; p	Comparaciones*
	Pacientes (P)		Hermanos (H)		Controles (C)				
	Expuesto	No expuesto	Expuesto	No expuesto	Expuesto	No expuesto			
Cannabis	352 (33.4)	703 (66.6)	307 (27.8)	796 (72.2)	264 (25.9)	757 (74.1)	15.377; p < 0.001	P > H; P > C; H = C	
Acoso Escolar	158 (43.8)	203 (56.2)	93 (25.8)	268 (74.2)	91 (31.7)	196 (68.3)	26.973; p < 0.001	P > H; P > C; H = C	
Abuso Emocional	132 (13.7)	833 (86.3)	79 (6.6)	990 (93.4)	36 (3.5)	992 (96.5)	74.928; p < 0.001	P > H; P > C; H > C	
Abuso Físico	82 (8.5)	885 (91.5)	46 (4.3)	1015 (95.7)	33 (3.2)	996 (96.8)	30.604; p < 0.001	P > H; P > C; H = C	
Abuso Sexual	163 (17)	797 (83)	67 (6.4)	981 (93.6)	52 (5.1)	972 (94.9)	99.242; p < 0.001	P > H; P > C; H = C	
Negligencia Emocional	296 (30.7)	669 (69.3)	209 (19.8)	849 (80.2)	165 (16)	864 (84)	66.851; p < 0.001	P > H; P > C; H > C	
Negligencia Física	282 (29)	689 (71)	177 (16.7)	882 (83.3)	145 (14.1)	884 (85.9)	79.862; p < 0.001	P > H; P > C; H = C	
Trauma Total	502 (52.6)	452 (47.4)	332 (31.9)	709 (68.1)	244 (23.8)	780 (76.2)	188.417; p < 0.001	P > H; P > C; H > C	
Eventos vitales estresantes	826 (70.8)	341 (29.2)	920 (77.9)	261 (22.1)	456 (45.8)	586 (6.2)	310.794; p < 0.001	P < H; P > C; H > C	

*Se analiza por pares el % de "expuestos" en todos los grupos

7. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE EL FENOTIPO PSICÓTICO EN SU DIMENSIÓN POSITIVA EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES

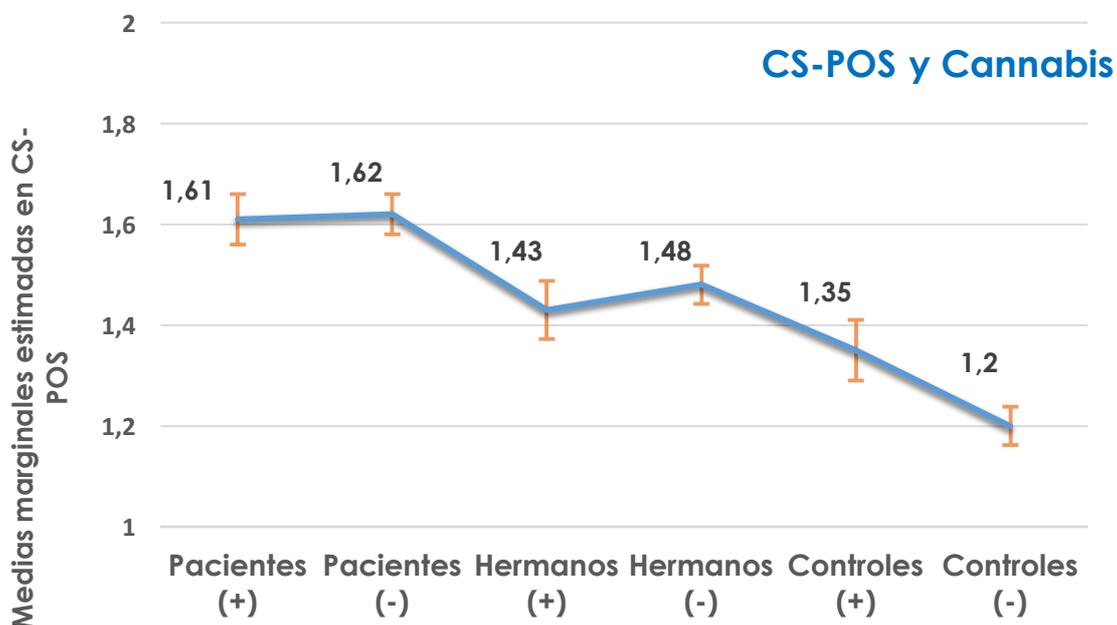
Con el fin de explorar y cuantificar la relación entre la exposición a cada una de las variables de riesgo en cada grupo (variable independiente) sobre el fenotipo psicótico positivo de la psicosis se realizaron distintos modelos de regresión lineal múltiple sobre la variable dependiente CS-POS introduciendo la variable grupo de exposición al factor de riesgo ambiental correspondiente (computada tal como se describe en métodos) como variable independiente en cada modelo y controlando por posibles factores de confusión como el sexo y la edad. A continuación, se realizaron análisis post-hoc de comparación de medias estimadas marginales para establecer las diferencias entre los grupos específicos. En la tabla 3.17 se muestran las medias marginales estimadas en la escala CS-POS para cada uno de los 6 grupos de exposición de pacientes, hermanos y controles en función de si habían estado expuestos o no a los factores ambientales contemplados en el presente estudio.

7.1. Efecto del consumo de cannabis sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles

Como puede observarse en la tabla 4.17, existe un efecto de la exposición al cannabis sobre el fenotipo psicótico positivo ($F = 48.9$; $p < 0.001$) que explica un 13% de la varianza de CS-POS ($R^2 = 0.13$). Los hermanos expuestos a consumo de cannabis presentaron una puntuación significativamente menor en la variable fenotipo psicótico positivo CS-POS (1.43) a la de los pacientes expuestos y no expuestos (1.61 y 1.62, respectivamente; $t = -5.21$; $p < 0.001$; $t = -4.53$; $p < 0.001$) y significativamente superior al 1.20 de los controles que no consumían cannabis ($t = 6.41$; $p < 0.001$), tras controlar por otros factores de confusión. Por otra parte no se evidenciaron diferencias al comparar la media marginal estimada de los hermanos expuestos al consumo de cannabis con la de aquellos que no consumían (1.43 frente a 1.48) o la de los controles que consumían (1.35).

Resultados

Gráfico 4.2. Medias marginales estimadas en CS-POS en función de haber consumido cannabis o no en pacientes, hermanos y controles.



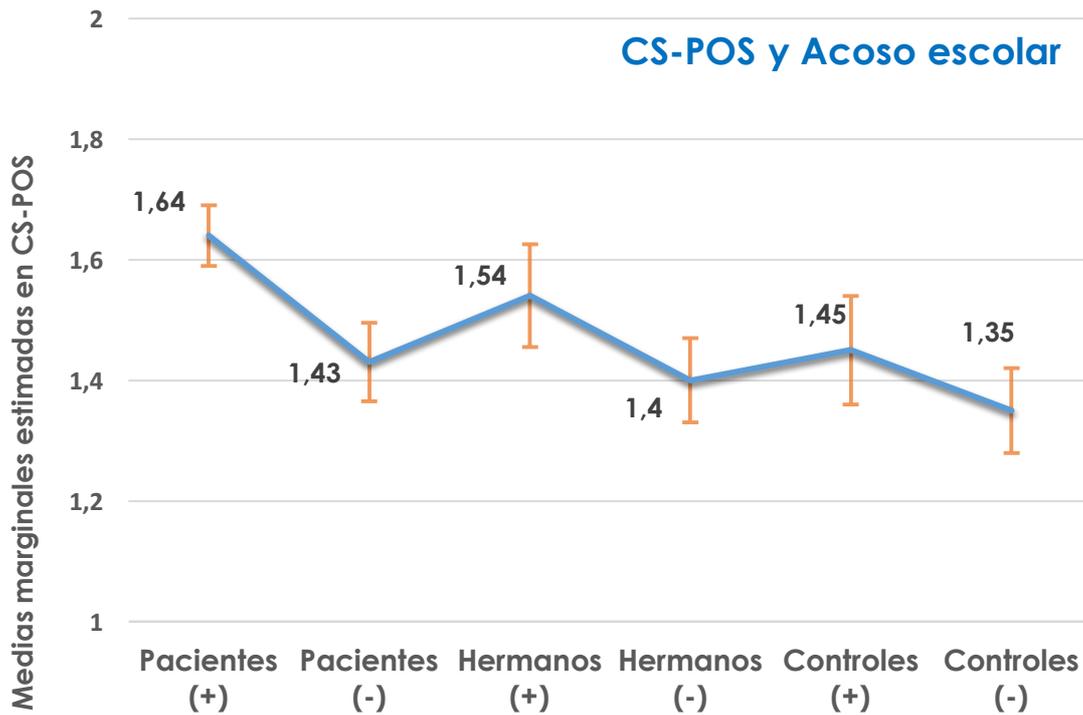
7.2. Efecto de haber sufrido acoso escolar sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

En la tabla 4.17 se puede observar un efecto significativo de haber experimentado acoso escolar en cuanto a la expresión del fenotipo psicótico en su dimensión positiva medida a través de la puntuación CS-POS ($F = 7.09$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.02$).

Los hermanos que habían experimentado acoso escolar presentaron una puntuación media marginal estimada en esta escala CS-POS de 1.54, sin ser ésta estadísticamente diferente a las obtenidas por los pacientes expuestos a acoso y los que no (1.64 y 1.43, respectivamente), los hermanos no expuestos (1.40) y los controles que sí sufrieron acoso (1.45). Sin embargo, los hermanos expuestos a acoso

escolar presentaron puntuaciones significativamente mayores que los controles no expuestos (1.35; $t = -2.50$; $p < 0.001$).

Gráfico 4.3. Medias en CS-POS y función de haber experimentado acoso escolar o no en pacientes, hermanos y controles.

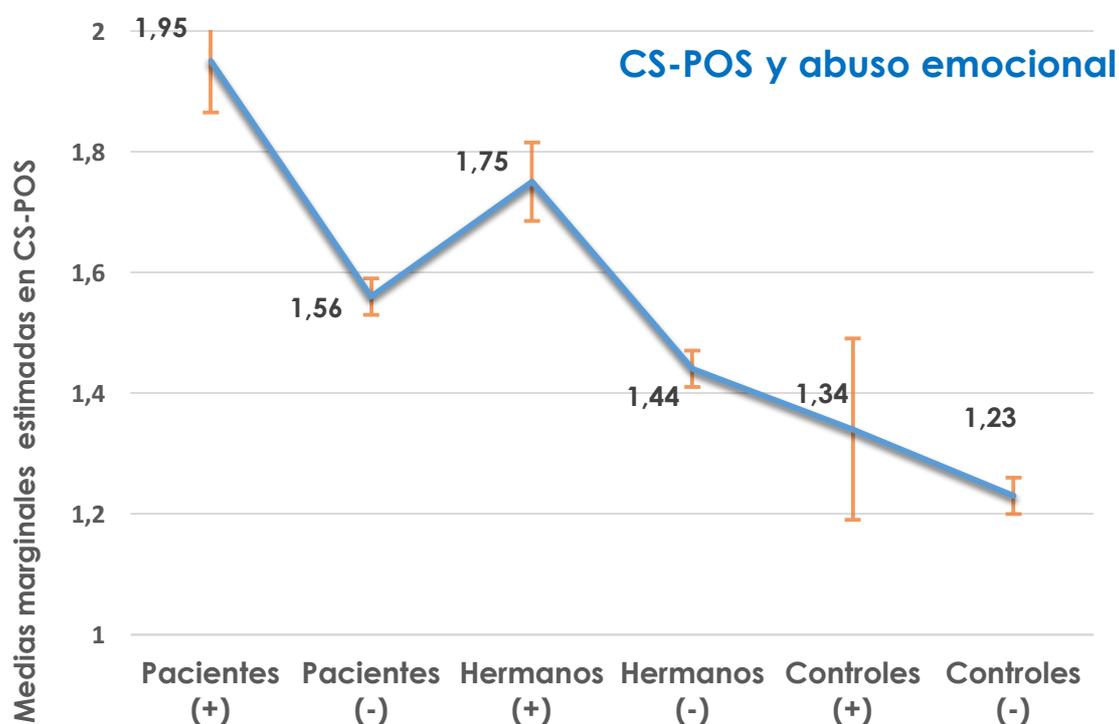


7.3. Efecto de haber sufrido abuso emocional en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

Se ha observado un efecto de haber experimentado abuso emocional sobre la expresión fenotípica positiva ($F = 63.34$; $p < 0.001$) que explica un 16% de la varianza de la variable CS-POS.

Resultados

Gráfico 4.4. Medias en CS-POS y función de haber experimentado abuso emocional en la infancia en pacientes, hermanos y controles.

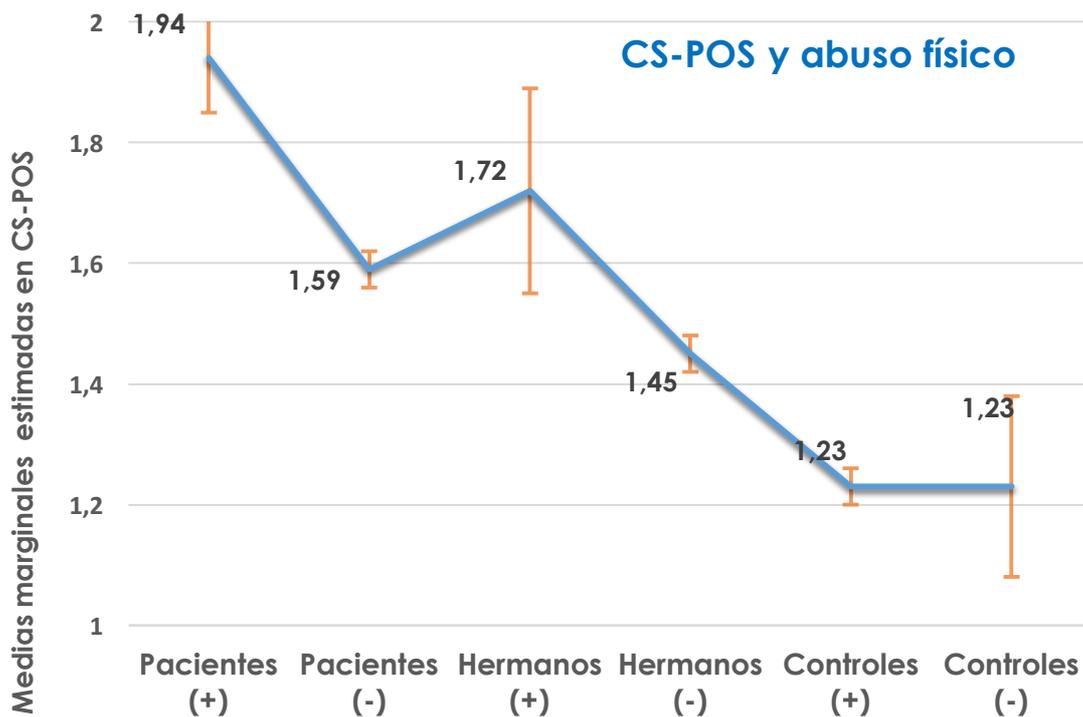


Los hermanos que experimentaron abuso emocional presentaron una media de 1.75 puntos en CS-POS cuando controlamos por otras variables incluidas en el modelo. Esta puntuación fue estadísticamente inferior a la presentada por los pacientes expuestos (1.95; $t = -2.98$; $p < 0.001$). Sin embargo resultó ser estadísticamente superior a la de los pacientes no expuestos (1.59; $t = 2.72$; $p = 0.007$) y al de los hermanos no expuestos ($t = 4.54$; $p < 0.001$). También la puntuación marginal estimada 1.75 obtenida por los hermanos que experimentaron abuso emocional fue estadísticamente superior a la de los controles expuestos y no expuestos (1.34 y 1.23, respectivamente; $t = 7.81$; $p < 0.001$; $t = 4.07$; $p < 0.001$).

7.4. Efecto de haber sufrido abuso físico en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

De nuevo se observa un efecto de haber estado expuesto, en este caso a abuso de tipo físico en la expresión del fenotipo psicosis positivo medido a través de la puntuación en CS-POS ($F = 56.47$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.14$).

Gráfico 4.5. Medias en CS-POS y función de haber experimentado abuso físico en la infancia en pacientes, hermanos y controles.



En el gráfico 4.5. puede observarse que la puntuación media marginal estimada de los hermanos que habían experimentado abuso físico en la infancia fue similar a la de los pacientes que no sufrieron tal abuso e incluso sensiblemente superior (1.72 frente a 1.59), pero

Resultados

estadísticamente inferior respecto a los pacientes expuestos (1.94; $t = -2.21$; $p = 0.027$).

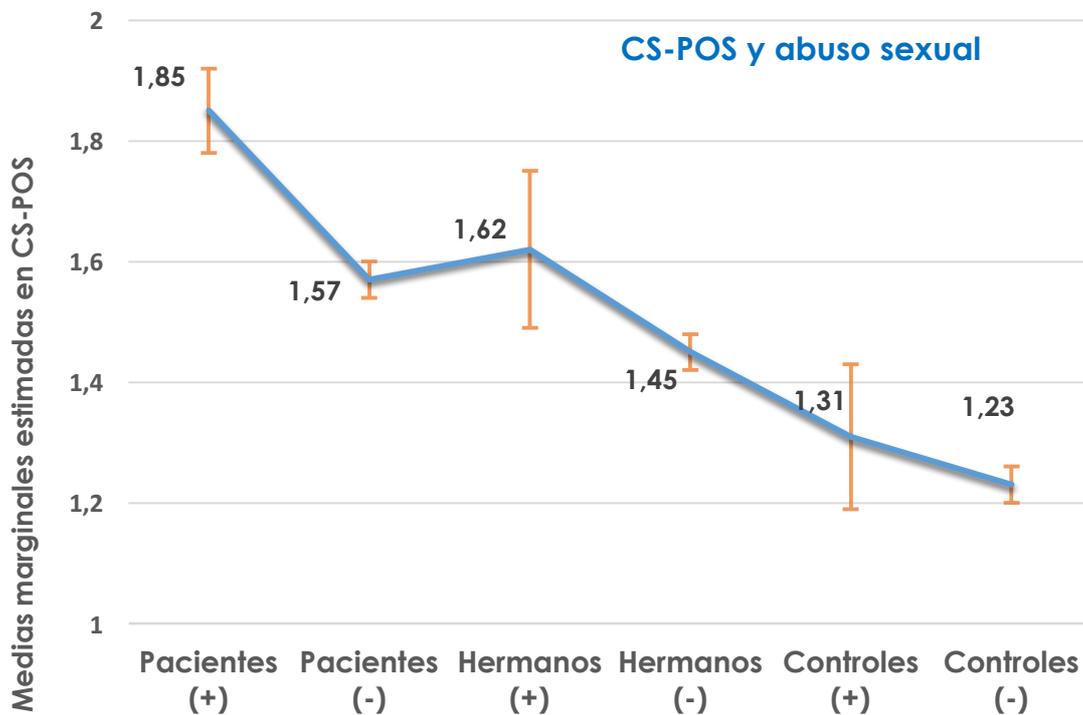
Respecto a la comparación con otros grupos, la media marginal estimada de 1.72 obtenida por los hermanos expuestos fue estadísticamente superior a la obtenida por los hermanos no expuestos (1.45), los controles no expuestos (1.23) y los controles expuestos (1.23) ($t = 3.06$; $p = 0.002$; $t = 5.55$; $p < 0.001$; $t = 4.21$; $p < 0.001$, respectivamente).

7.5. Efecto de haber experimentado abuso sexual en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

Al igual que en los casos anteriores, existe un efecto significativo de haber sufrido, en este caso abuso sexual en la infancia, sobre la puntuación en CS-POS o expresión del fenotipo psicosis en su dimensión positiva ($F = 56.42$; $p < 0.001$).

De nuevo, los hermanos expuestos obtuvieron una puntuación media marginal estimada similar a los pacientes que no sufrieron abuso sexual en la infancia (1.62 frente 1.57), estadísticamente inferior que los pacientes expuestos (1.85; $t = -2.98$; $p = 0.003$) y superior en comparación con los controles (1.31 en los expuestos y 1.23 en los controles no expuestos) y los hermanos no expuestos (1.45) ($t = 5.69$; $p < 0.001$; $t = 3.36$; $p < 0.001$; $t = 2.47$; $p = 0.013$, respectivamente) (ver gráfico 4.6)

Gráfico 4.6. Medias en CS-POS y función de haber experimentado abuso sexual en la infancia en pacientes, hermanos y controles.

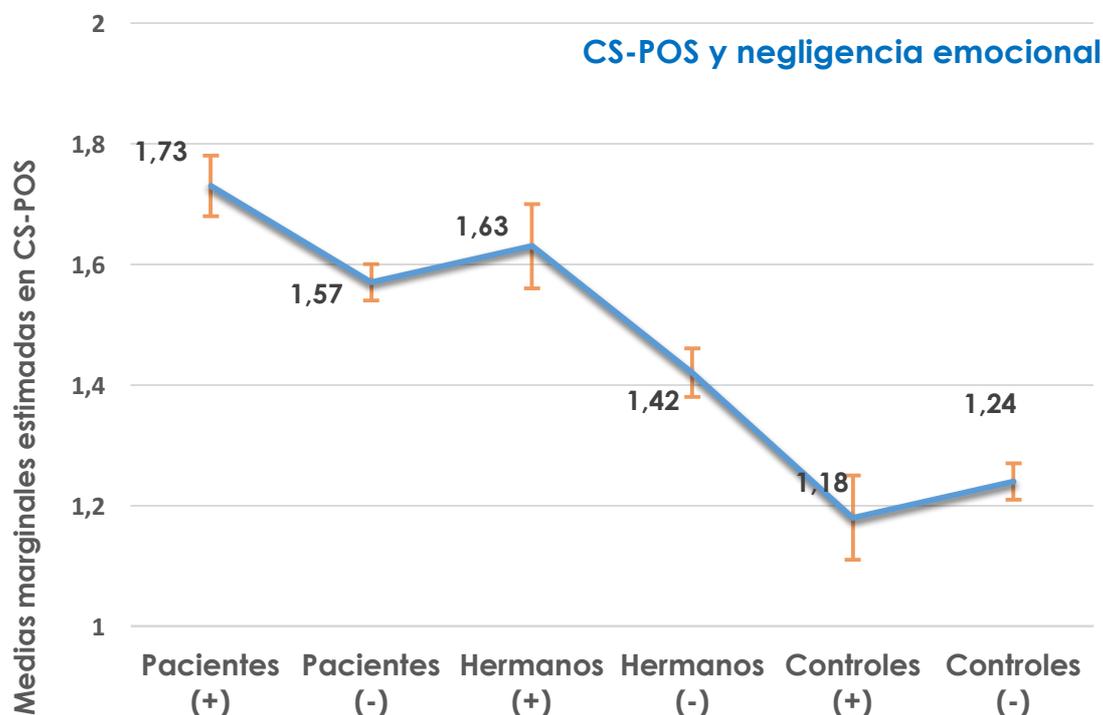


7.6. Efecto de haber experimentado negligencia emocional en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

Se evidencia un efecto significativo de haber experimentado negligencia emocional en la infancia y la expresión fenotípica positiva de la psicosis o CS-POS ($F = 56.35$; $p < 0.001$), explicando un 15% de la varianza de la variable CS-POS ($R^2 = 0.15$).

Resultados

Gráfico 4.7. Medias en CS-POS y función de haber experimentado negligencia emocional en la infancia en pacientes, hermanos y controles.

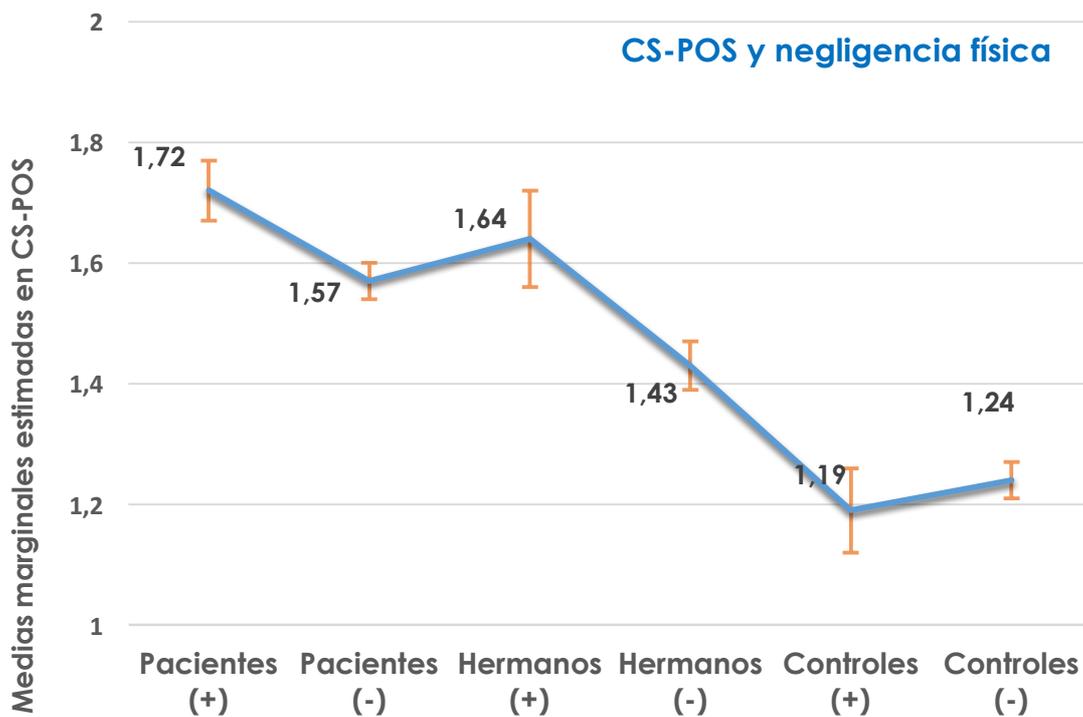


En el gráfico 4.7. se puede observar que la distribución de las puntuaciones medias marginales estimadas en CS-POS. Los hermanos que experimentaron negligencia emocional presentaron una puntuación media marginal estimada en la CS-POS de 1.63, similar a la de los pacientes no expuestos (1.57) y estadísticamente inferior a los pacientes que sí habían experimentado la negligencia emocional (1.73; $t = -2.24$; $p = 0.025$). Por el contrario, fue estadísticamente superior, de nuevo, a los hermanos no expuestos (1.42; $t = 5.29$; $p < 0.001$), a los controles no expuestos ($t = 9.89$; $p < 0.001$) y a los controles que si habían experimentado negligencia emocional en la infancia ($t = 8.96$; $p < 0.001$).

7.7. Efecto de haber experimentado negligencia física en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

De nuevo se evidencia un efecto significativo de la exposición a negligencia física en la expresión del fenotipo psicótico positivo ($F = 54.89$; $p < 0.001$) explicando un 16% de la varianza de CS-POS.

Gráfico 4.8. Medias en CS-POS y función de haber experimentado negligencia física en la infancia en pacientes, hermanos y controles.



Resultados

En el gráfico 4.8. puede observarse que la puntuación media marginal en la CS-POS de los hermanos expuestos a negligencia física durante la infancia (1.64) es similar a la de los pacientes expuestos y no expuestos (1.72 y 1.57, respectivamente, sin evidenciarse diferencias significativas). En cambio, sí resultó ser estadísticamente superior respecto a la de los hermanos y controles no expuestos (1.43; $t = 4.86$; $p < 0.001$; 1.44; $t = 9.28$; $p < 0.001$, respectivamente) y los controles que sí experimentaron negligencia física ($t = 8.18$; $p < 0.001$).

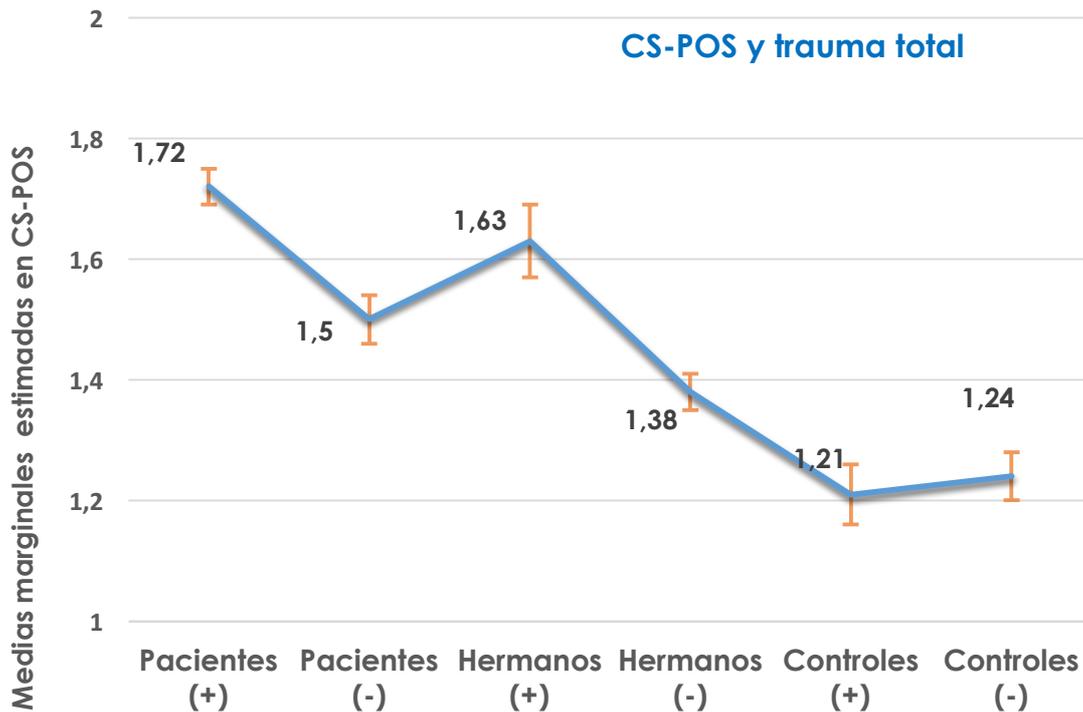
7.8. Efecto de la puntuación total en trauma en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

En la tabla 4.17 se puede observar la presencia de un efecto significativo de haber estado expuesto a trauma (independientemente del tipo de trauma) sobre la puntuación CS-POS ($F = 63.57$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.16$).

La puntuación media marginal estimada del CS-POS de los hermanos que habían sufrido algún trauma en la infancia (1.63) resultó ser significativamente mayor que la de los pacientes que no habían experimentado algún trauma (1.50) ($t = 3.45$; $p < 0.001$) e inferior respecto a los pacientes que sí lo habían experimentado (1.72) ($t = -2.74$; $p = 0.006$). De nuevo resultó superior al comparar la puntuación de los hermanos expuestos frente a los iguales no expuestos ($t = 6.97$; $p < 0.001$) y los

controles tanto expuestos (1.24; $t = 10.12$; $p < 0.001$) como los no expuestos a trauma (1.21; $t = 11.64$; $p < 0.001$).

Gráfico 4.9. Medias en CS-POS y función de haber experimentado algún trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles.



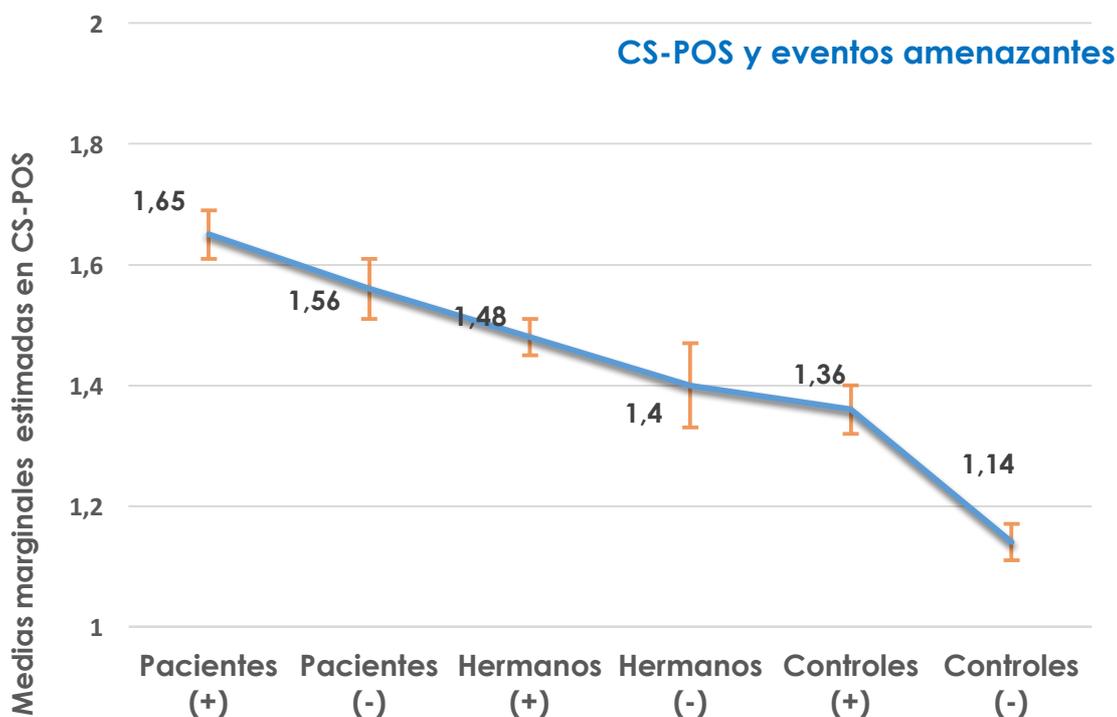
7.9. Efecto de la presencia de eventos amenazantes en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) en pacientes, hermanos y controles.

La puntuación en CS-POS se distribuyó de manera desigual en función de si se trataba de pacientes, hermanos y controles y se presentaba o no eventos amenazantes actuales, esto es, se aprecia un

Resultados

efecto de la exposición a eventos amenazantes en el último año sobre la expresión del fenotipo psicosis positivo ($F = 66.31$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.15$).

Gráfico 4.10. Medias en CS-POS y función de haber experimentado eventos amenazantes en pacientes, hermanos y controles.



En este caso, la puntuación media marginal estimada de los hermanos expuestos a eventos amenazantes (1.48) fue significativamente inferior a la de los pacientes, tanto si están expuestos a eventos amenazantes (1.65; $t = -6.77$; $p < 0.001$), como si no lo estaban (1.56; $t = -2.59$; $p = 0.010$). Al comparar con los hermanos que no tenían eventos amenazantes actuales no se evidenciaron tales diferencias (1.48 frente a 1.40). Respecto a la comparación con los controles, el 1.48 de los hermanos expuestos fue estadísticamente superior a 1.36 de los controles expuestos ($t = 13.2$; $p < 0.001$) y al 1.14 de los no expuestos ($t = 4.07$; $p < 0.001$).

Tabla 4.17. Puntuación en CS-POS de pacientes, hermanos y controles en función de si habían consumido cannabis.

	CS-POS (medias marginales)						Comparaciones*	
	Pacientes (P)		Hermanos (H)		Controles (C)			
	+	-	+	-	+	-		
Cannabis	+	-	+	-	+	-	F = 48,91 ; p < 0.001 R ² = 0.13	H+ < P-a; H+ < P+b; H+ = H-; H+ > C-c; H+ = C+
	1.61	1.62	1.43	1.48	1.35	1.20		
Acoso escolar	+	-	+	-	+	-	F = 7.09; p < 0.001 R ² = 0.02	H+ = P-; H+ = P+; H+ = H-; H+ > C-d; H+ = C+
	1.64	1.43	1.54	1.40	1.45	1.35		
Abuso emocional	+	-	+	-	+	-	F = 63.34 ; p < 0.001 R ² = 0.16	H+ < P-e; H+ < P+f; H+ > H-g; H+ > C-h; H+ > C+i
	1.95	1.56	1.75	1.44	1.34	1.23		
Abuso físico	+	-	+	-	+	-	F = 56.47; p < 0.001 R ² = 0.14	H+ = P-; H+ < P+j; H+ > H-k; H+ > C-l; H+ > C+m
	1.94	1.59	1.72	1.45	1.23	1.23		
Abuso sexual	+	-	+	-	+	-	F = 56.42; p < 0.001 R ² = 0.15	H+ = P-; H+ < P+n; H+ > H-ñ; H+ > C-o; H+ > C+p
	1.85	1.57	1.62	1.45	1.31	1.23		
Negligencia emocional	+	-	+	-	+	-	F = 56.35 ; p < 0.001 R ² = 0.15	H+ = P-; H+ < P+q; H+ > H-r; H+ > C-s; H+ > C+t
	1.73	1.57	1.63	1.42	1.18	1.24		
Negligencia Física	+	-	+	-	+	-	F = 54.89 ; p < 0.001 R ² = 0.14	H+ = P-; H+ = P+; H+ > H-u; H+ > C-v; H+ > C+w
	1.72	1.57	1.64	1.43	1.19	1.24		
Trauma Total	+	-	+	-	+	-	F = 63.57; p < 0.001 R ² = 0.16	H+ = P-x; H+ = P+y; H+ > H-z; H+ > C-a1; H+ > C+a2
	1.72	1.50	1.63	1.38	1.21	1.24		
Eventos amenazantes	+	-	+	-	+	-	F = 66.31 ; p < 0.001 R ² = 0.15	H+ = P-a3; H+ = P+a4; H+ > H-; H+ > C-a5; H+ > C+a6
	1.65	1.56	1.48	1.40	1.36	1.14		

Nota: se controlan las variables sexo, edad y porcentaje de sujetos con nivel de ingresos por debajo de la media (+) = expuesto a acontecimiento ambiental; (-) = no expuesto a acontecimiento ambiental.* p < 0.005; a† = -5.21; p < 0.001; b† = -4.53; p < 0.001; c† = 6.41; p < 0.001; d† = -2.50; 0.01; e† = 2.72; p = 0.007; f† = -2.66; p = 0.008; g† = 4.54; p < 0.001; h† = 7.81; p < 0.001; i† = 4.07; p < 0.001; j† = -2.21; p = 0.027; k† = 3.06; p = 0.002; l† = 5.55; p < 0.001; m† = 4.21; p < 0.001; n† = -2.98; p = 0.003; ñ† = 2.47; p = 0.013; o† = 5.69; p < 0.001; p† = 3.36; p < 0.001; q† = -2.24; p = 0.025; r† = 5.29; p < 0.001; s† = 9.89; p < 0.001; t† = 8.96; p < 0.001; u† = 4.86; p < 0.001; v† = 9.28; p < 0.001; w† = 8.18; p < 0.001; x† = 3.45; p < 0.001; y† = -2.74; p = 0.006; z† = 6.97; p < 0.001; a1† = 11.64; p < 0.001; a2† = 10.12; p < 0.001; a3† = -2.59; p = 0.010; a4† = -6.77; p < 0.001; a5† = 13.2; p < 0.001; a6† = 4.07; p < 0.001.

8. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO Y EL FENOTIPO PSICÓTICO EN SU DIMENSIÓN NEGATIVA EN PACIENTES, HERMANOS Y CONTROLES

Al igual que en caso de la variable fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS) y con el fin de explorar y cuantificar la relación entre la exposición a cada una de las variables de riesgo en cada grupo (variable independiente) sobre el fenotipo psicótico negativo de la psicosis, se realizaron distintos modelos de regresión lineal múltiple sobre la variable dependiente CS-NEG introduciendo la variable grupo de exposición al factor de riesgo ambiental correspondiente (computada tal como se describe en métodos) como variable independiente en cada modelo y controlando por posibles factores de confusión como el sexo y la edad. A continuación se realizaron análisis post-hoc de comparación de medias estimadas marginales para establecer las diferencias entre los grupos específicos.

En la tabla 4.18 se muestran las medias marginales en la escala CS-NEG de pacientes, hermanos y controles en función de si habían estado o no expuestos a acontecimientos ambientales de riesgo de interés correspondientes.

8.1. Efecto de haber consumido cannabis sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles

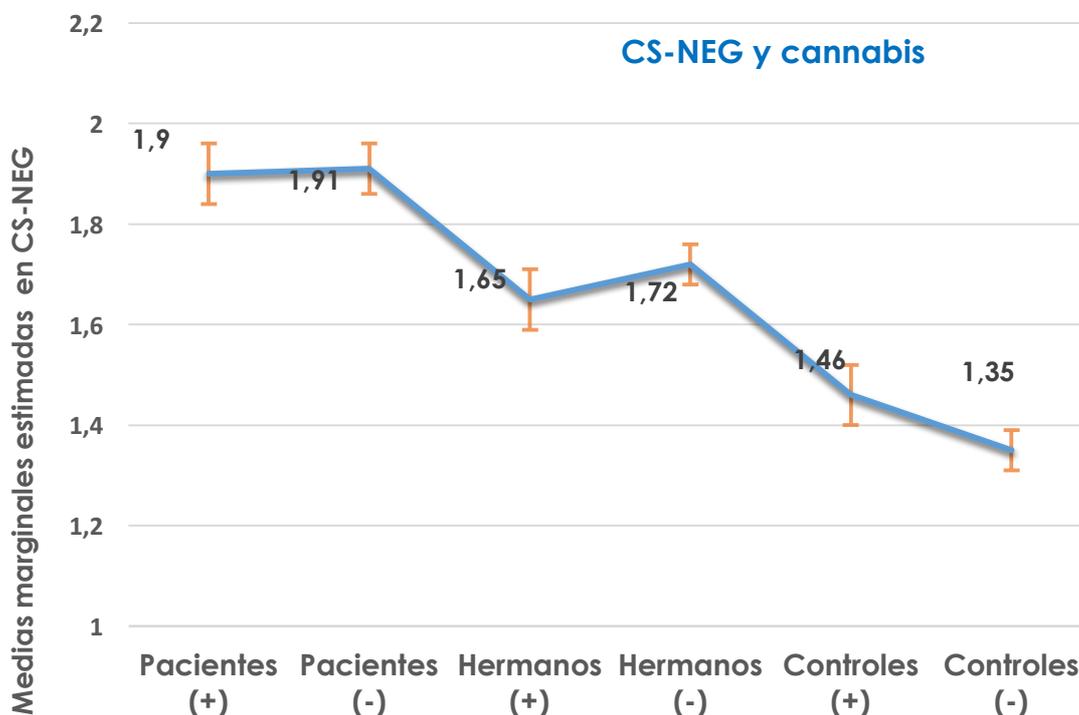
Existe un efecto significativo de la exposición al cannabis y la expresión del fenotipo psicosis negativo medido a través de la puntuación en CS-NEG ($F = 65.06$; $p < 0.001$) que explica el 15% de la varianza en esta variable CS-NEG ($R^2 = 0.15$).

Tal y como puede observarse en la tabla 3.18, los hermanos que consumieron cannabis presentaron puntuaciones medias marginales estimadas significativamente menores en la escala CS-NEG que los pacientes que consumieron (1.65 frente a 1.90; $t = -6.40$; $p < 0.001$) y los que no consumieron cannabis (1.65 frente a 1.91; $t = -5.55$; $p < 0.001$). Sin embargo, los hermanos expuestos al consumo de cannabis no difirieron de los que no habían consumido en esta variable CS-NEG (1.72) cuando se controla por otros posibles factores de confusión.

Al comparar con los controles, los hermanos que consumían cannabis presentaron puntuaciones medias marginales estimadas de CS-NEG significativamente mayores que los controles que consumían (1.65 frente a 1.46; $t = 7.95$; $p < 0.001$) y los que no (1.65 frente a 1.35; $t = -3.97$; $p < 0.001$).

Resultados

Gráfico 4.11. Medias en CS-NEG y función de haber de haber consumido cannabis en pacientes, hermanos y controles.



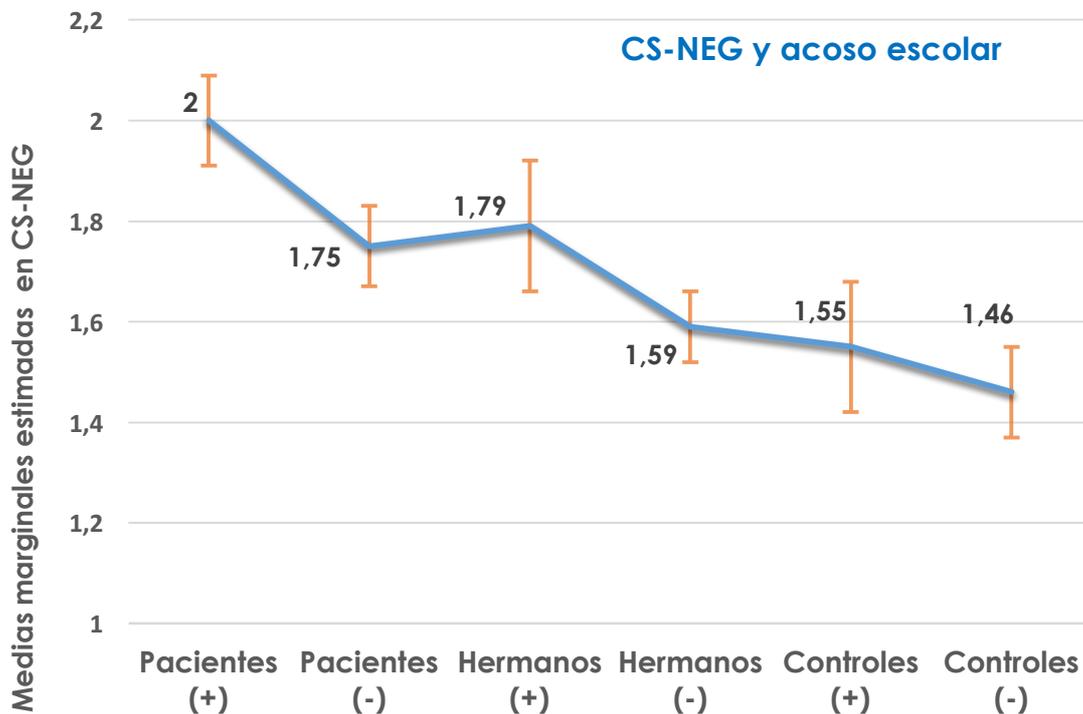
8.2. Efecto de haber experimentado acoso escolar en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Con una $F = 13.05$ ($p < 0.001$; $R^2 = 0.03$) se constata el efecto significativo de la exposición al acoso escolar en la infancia y la puntuación o expresión del fenotipo psicótico negativo medido a través de la escala CS-NEG.

Los hermanos que sufrieron acoso escolar en la infancia mostraron puntuaciones medias marginales estimadas similares (1.79) a los hermanos no expuestos (1.75) y significativamente inferiores a los pacientes expuestos al acoso (1.79 frente a 2.01; $t = -2.58$; $p = 0.010$) en esta escala. Sin embargo, la puntuación fue superior a la sus pares no

expuestos (1.59; $t = 2.47$; $p = 0.013$) y controles expuestos y no expuestos (1.79 frente a 1.55 y 1.46; $t = 4.10$; $p < 0.001$ y $t = 2.52$; $p = 0.012$, respectivamente). Ver gráfico 4.12

Gráfico 4.12. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado acoso escolar en pacientes, hermanos y controles.

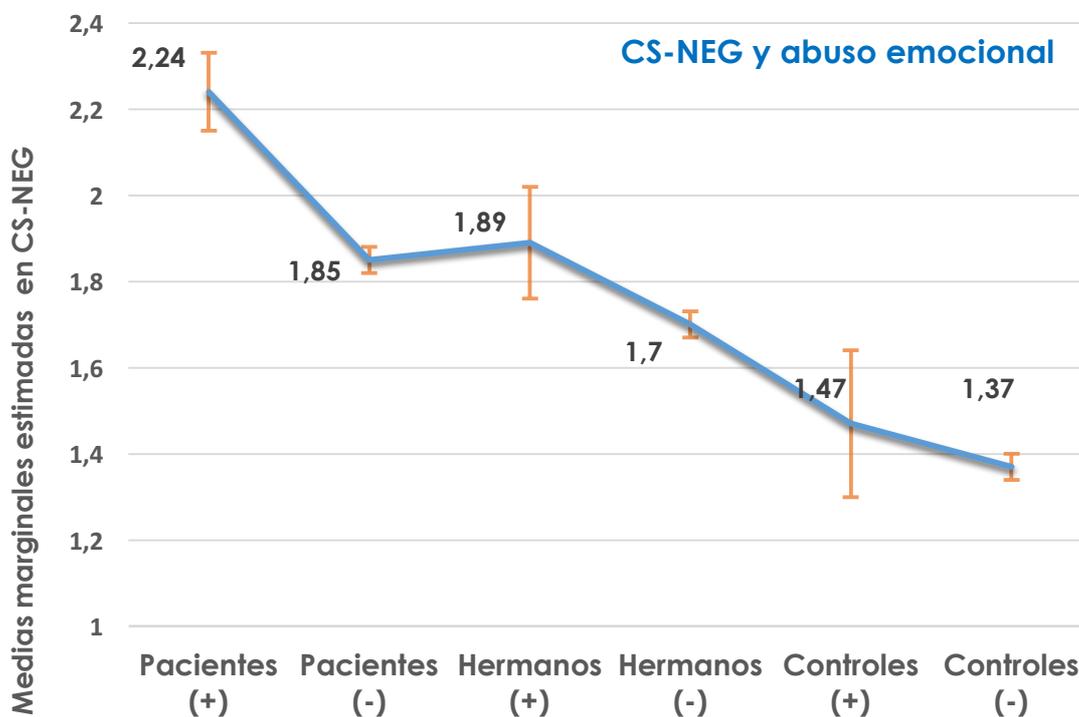


8.3. Efecto de haber experimentado abuso emocional sobre el fenotipo en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Se evidencia un efecto significativo de la exposición al abuso emocional en la infancia y la puntuación o expresión del fenotipo psicótico negativo CS-NEG ($F = 73.95$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.17$).

Resultados

Gráfico 4.13. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado abuso emocional en pacientes, hermanos y controles.



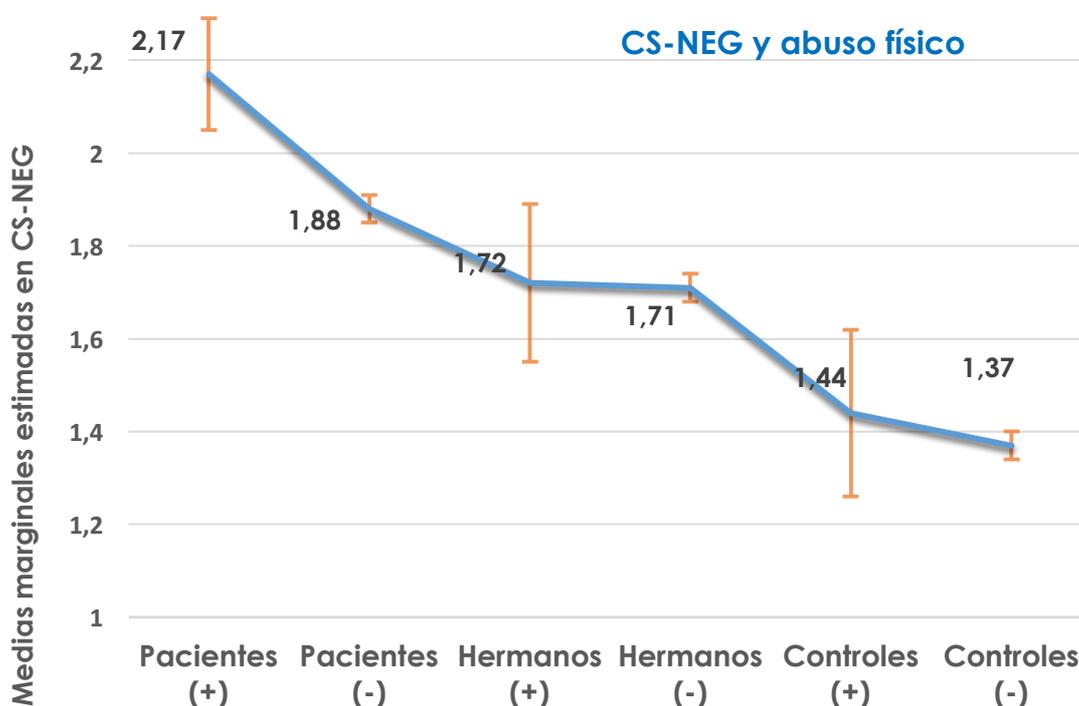
Al igual que en el caso anterior, los hermanos expuestos a abuso emocional en la infancia presentaron puntuaciones medias marginales estimadas semejantes a los pacientes no expuestos (1.89 frente a 1.85) y significativamente menores que los pacientes que sí habían experimentado abuso emocional en la infancia (2.01; $t = -4.25$; $p < 0.001$). El 1.89 obtenido por los hermanos expuestos, por el contrario, fue estadísticamente superior al 1.70 de los hermanos no expuestos ($t = 2.68$; $p = 0.007$), al 1.47 de los controles que no habían sufrido abuso emocional ($t = 7.27$; $p = 0.002$) y al 1.37 de los que sí ($t = 3.25$; $p < 0.001$).

8.4. Efecto de haber experimentado abuso físico en la infancia sobre el fenotipo en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Haber sufrido abuso físico en la infancia impacta en la expresión fenotípica negativa de la psicosis medida a través de la puntuación CS-NEG ($F = 68.65$; $p < 0.001$), explicando un 15% de la varianza de esta variable CS-NEG ($R^2 = 0.15$). Tal y como puede observarse en el gráfico 4.14., de nuevo los hermanos expuestos a abuso, en este caso físico, presentaron puntuaciones medias marginales estimadas en CS-NEG (1.72) similares, aunque ligeramente inferiores a los pacientes expuestos (1.88) y prácticamente idénticas a los hermanos no expuestos a abuso físico (1.71). Al comparar con pacientes expuestos (2.17) la puntuación de los hermanos que habían sufrido abuso físico fue estadísticamente inferior ($t = -4.13$; $p < 0.001$). Respecto a la comparación de los hermanos expuestos con los controles, expuestos y no expuestos, se evidenciaron mayores puntuaciones en los primeros ($t = 3.81$; $p < 0.001$; $t = 2.21$; $p = 0.027$).

Resultados

Gráfico 4.14 Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado abuso físico en pacientes, hermanos y controles.



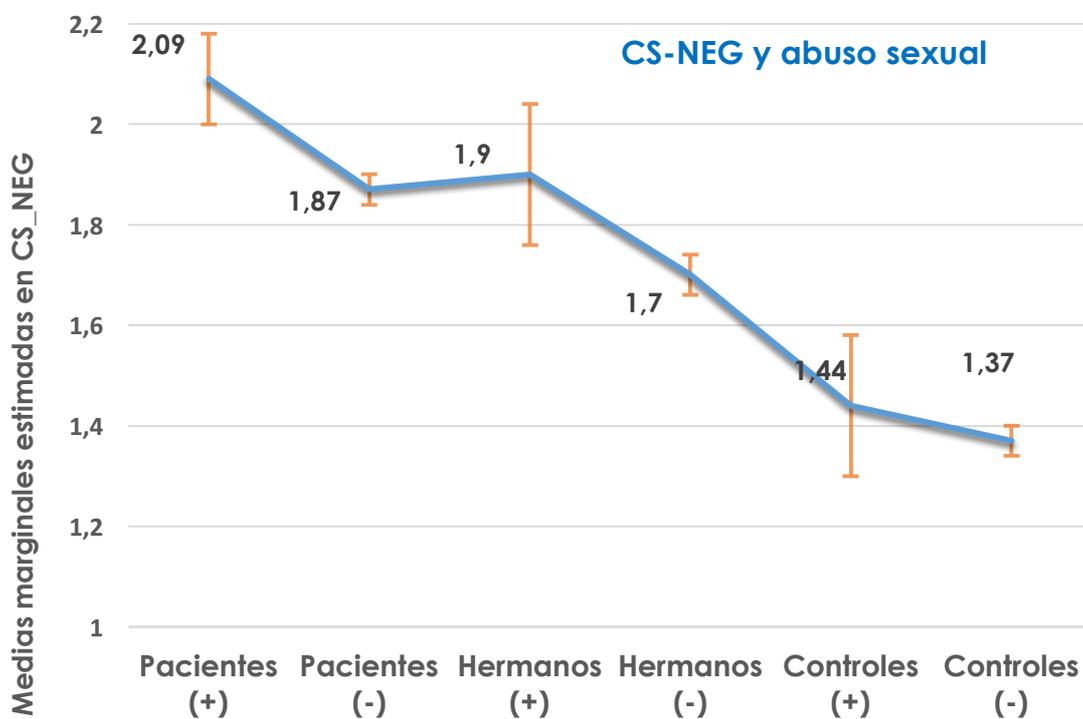
8.5. Efecto de haber experimentado abuso sexual en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Se evidencia un efecto significativo de la exposición a la negligencia física en la infancia sobre la expresión del fenotipo psicótico negativo medido con la CS-NEG ($F = 68.65$; $p < 0.001$), explicando el 16% de la varianza ($R^2 = 0.16$) de dicha variable.

Los hermanos que sufrieron abuso sexual en la infancia presentaron puntuaciones medias marginales estimadas similares a los pacientes que no sufrieron tal abuso (1.90 frente a 1.87) y significativamente inferiores que la de los pacientes expuestos a abuso sexual (2.09; $t = -2.31$; $p = 0.021$).

El 1.90 de los hermanos expuestos fue estadísticamente superior en el resto de las comparaciones: frente a hermanos no expuestos (1.70; $t = 2.66$; $p = 0.008$), a los controles no expuestos a abuso sexual (1.44; $t = 7.11$; $p < 0.001$) y frente a los controles expuestos (1.37; $t = 4.41$; $p < 0.001$).

Gráfico 4.15. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado abuso sexual en pacientes, hermanos y controles.



8.6. Efecto de haber sufrido negligencia emocional en la infancia sobre el fenotipo psicótico en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

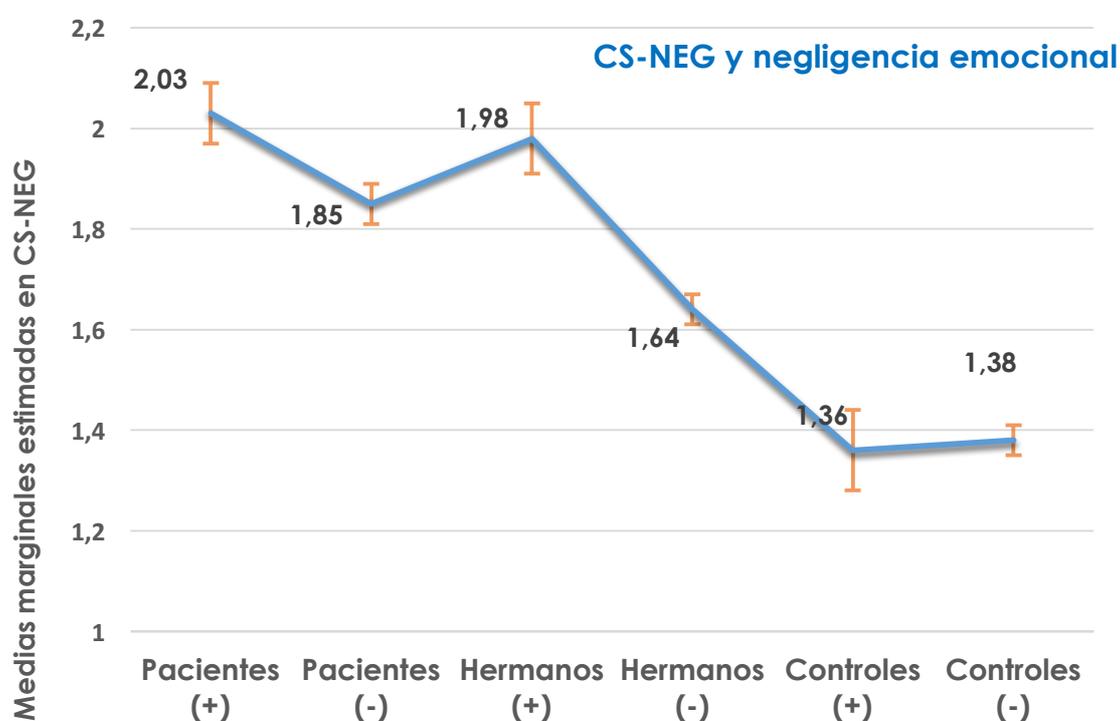
Al igual que en los casos anteriores, existe un efecto significativo de haber sufrido, en este caso negligencia emocional en la infancia, respecto a la puntuación en CS-NEG o expresión del fenotipo psicosis

Resultados

negativo ($F = 77.424$; $p < 0.001$), con una varianza explicada del 17% ($R^2 = 0.17$).

Los hermanos que sufrieron negligencia emocional en la infancia no presentaron diferentes puntuaciones medias marginales estimadas en CS-NEG que los pacientes expuestos (1.98 frente a 2.03) y superiores a los pacientes que no habían experimentado negligencia emocional (1.98 frente a 1.85; $t = 2.94$; $p = 0.003$), hermanos no expuestos (1.64; $t = 7.95$; $p < 0.001$), controles expuestos (1.36; $t = 14.30$; $p < 0.001$) y los controles no expuestos a negligencia emocional (1.38; $t = 11.33$; $p < 0.001$). Ver gráfico 4.16.

Gráfico 4.16. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado negligencia emocional en pacientes, hermanos y controles.



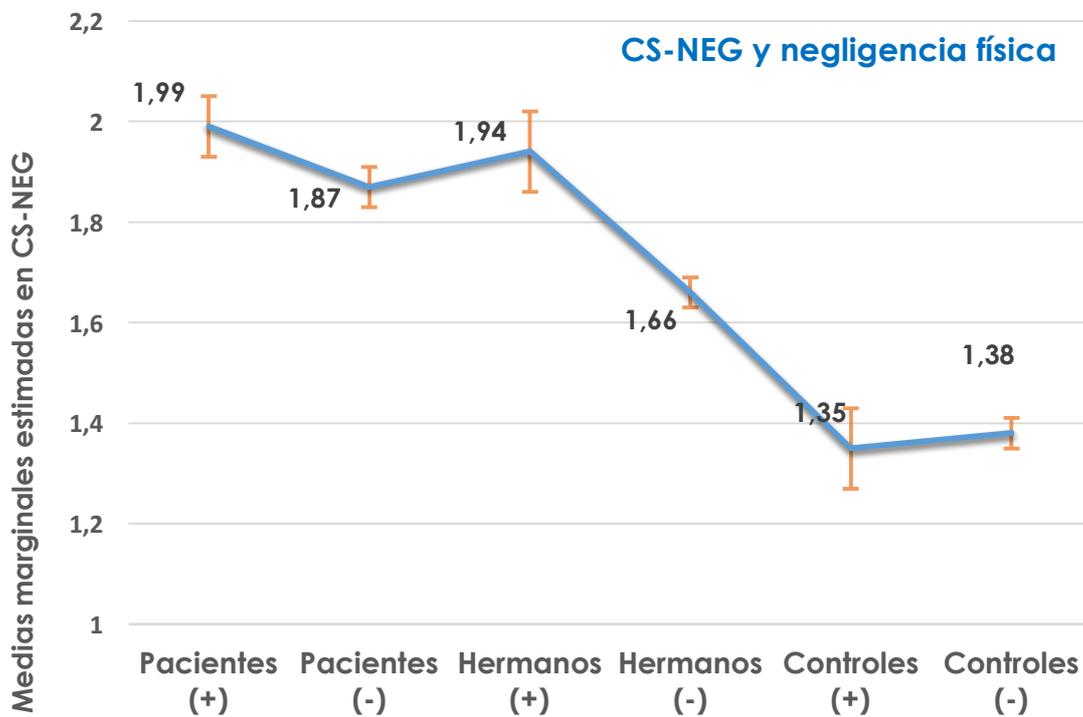
8.7. Efecto de haber sufrido negligencia física en la infancia sobre el fenotipo psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Los datos evidencian un efecto significativo de la exposición a negligencia física sobre la puntuación CS-NEG ($F = 70.45$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.16$).

En el gráfico 4.17. se puede observar cómo la puntuación media marginal estimada de los hermanos que sufrieron negligencia física en la infancia es semejante a la obtenida por los pacientes, tanto si habían sufrido la negligencia como si no (1.94 frente a 1.99 y 1.87, respectivamente) y estadísticamente superior a la de sus pares no expuestos (1.94 frente a 1.66; $t = 5.92$; $p < 0.001$), controles expuestos (1.35; $t = 9.72$; $p < 0.006$) y controles no expuestos a negligencia física (1.38; $t = 12.17$; $p < 0.001$)

Resultados

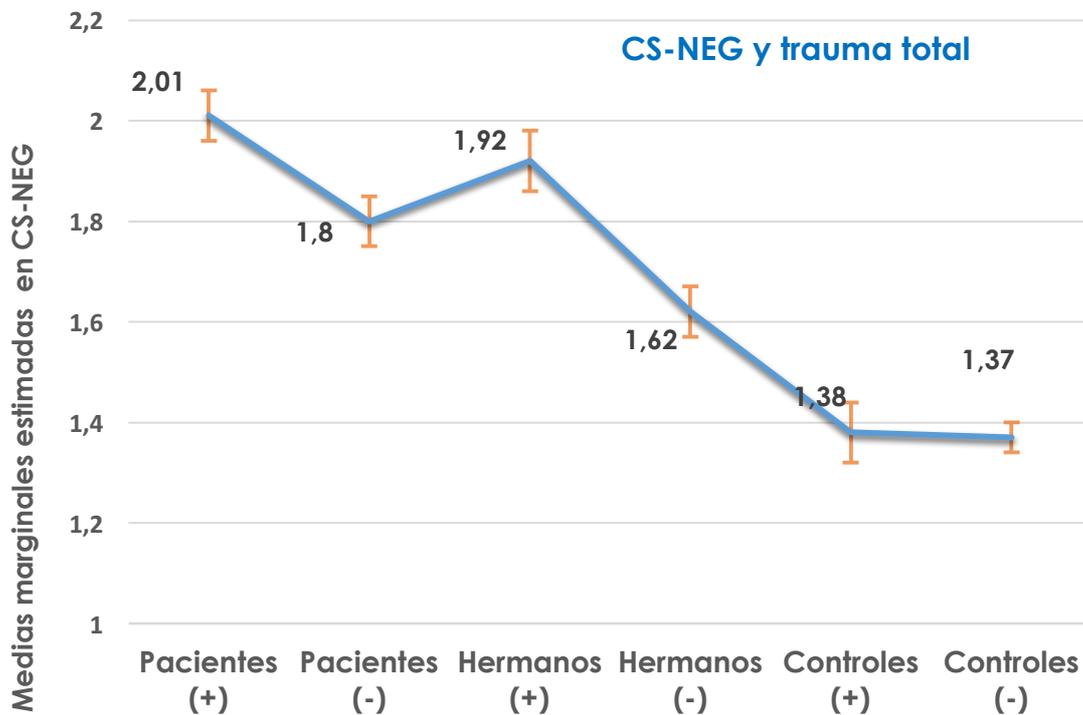
Gráfico 4.17. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado negligencia física en pacientes, hermanos y controles.



8.8. Efecto de haber experimentado algún trauma en la infancia sobre el fenotipo psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

En el gráfico 4.18 se puede observar el efecto significativo de haber experimentado algún tipo de trauma en la infancia sobre la expresión fenotípica o la puntuación CS-NEG ($F = 79.75$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.18$).

Gráfico 4.18. Medias en CS-NEG y función de haber de haber experimentado algún trauma en la infancia en pacientes, hermanos y controles.

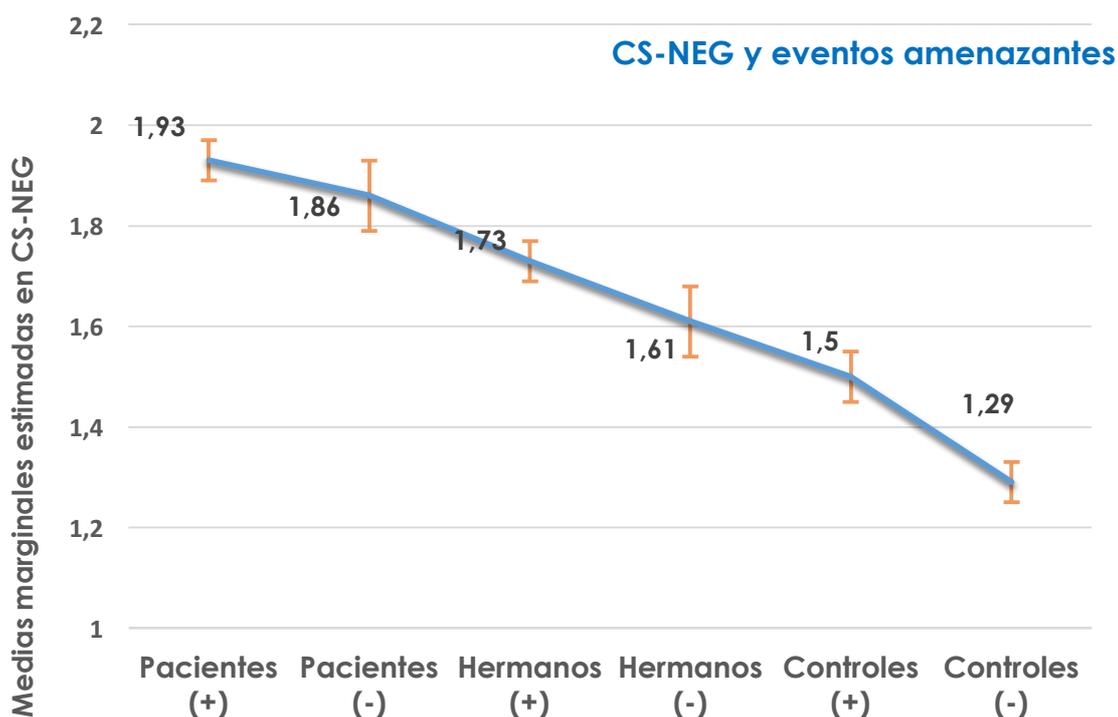


Los hermanos que experimentaron algún trauma en la infancia mostraron una puntuación media marginal estimada en CS-NEG de 1.92. Esta puntuación fue estadísticamente inferior a la de los pacientes expuestos a trauma (1.92 frente a 2.01; $t = 3.01$; $p = 0.003$) y significativamente superior a los pacientes no expuestos (1.80; $t = -2.23$; $p = 0.026$), los hermanos no expuestos (1.62; $t = 8.27$; $p < 0.001$), los controles no expuestos (1.38; $t = 15.16$; $p < 0.001$) y los controles que sí sufrieron algún tipo de trauma en la infancia (1.37; $t = 11.90$; $p < 0.001$).

8.9. Efecto de estar expuesto a eventos amenazantes sobre el fenotipo psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles.

Al igual que en los casos anteriores, existe una efecto significativo de la exposición a eventos amenazantes en el último año sobre la expresión fenotípica medida a través de la escala CS-NEG ($F = 83.35$; $p < 0.001$), con una varianza explicada del 16% ($R^2 = 0.16$).

Gráfico 4.19. Medias en CS-NEG y función de haber experimentado eventos amenazantes en la infancia en pacientes, hermanos y controles.



Los hermanos expuestos a eventos amenazantes presentaron una puntuación media marginal estimada en CS-NEG de 1.73. Esta puntuación fue estadísticamente inferior a la obtenida por los pacientes no expuestos (1.86; $t = -3.45$; $p = 0.001$), y por los expuestos a eventos

amenazantes (1.93; $t = -7.39$; $p < 0.001$). Por el contrario, la puntuación de los hermanos expuestos fue superior a la de los hermanos no expuestos, a la de los controles no expuestos y respecto la de los controles expuestos a eventos amenazantes (1.73 frente a 1.61, 1.50 y 1.29, respectivamente ($t = 3.01$; $p = 0.003$; $t = 15.45$; $p < 0.001$; $t = 7.38$; $p < 0.001$, respectivamente).

Resultados

Tabla 4.18. Puntuación en CS-NEG de pacientes, hermanos y controles en función de si habían consumido cannabis.

	CS-NEG (medias marginales)						Comparaciones*
	Pacientes (P)		Hermanos (H)		Controles (C)		
Cannabis	+	-	+	-	+	-	F = 65.06; p < 0.001 R ² = 0.15 H+ < P-a; H+ < P+b; H+ = H-; H+ > C-c; H+ > C+d
		1.90	1.91	1.65	1.72	1.46	
Acoso escolar	+	-	+	-	+	-	F = 13.05; p < 0.001 R ² = 0.03 H+ = P-; H+ < P+e; H+ > H-f; H+ > C-g; H+ > C+h
	2.01	1.75	1.79	1.59	1.55	1.46	
Abuso emocional	+	-	+	-	+	-	F = 73.95; p < 0.001 R ² = 0.17 H+ = P-; H+ < P+i; H+ > H-j; H+ > C-k; H+ > C+l
	2.24	1.85	1.89	1.70	1.47	1.37	
Abuso físico	+	-	+	-	+	-	F = 67.09; p < 0.001 R ² = 0.15 H+ = P-; H+ < P+m; H+ = H-; H+ > C-n; H+ > C+n̄
	2.17	1.88	1.72	1.71	1.44	1.37	
Abuso sexual	+	-	+	-	+	-	F = 68.65; p < 0.001 R ² = 0.16 H+ = P-; H+ < P+o; H+ > H-p; H+ > C-q; H+ > C+r
	2.09	1.87	1.90	1.70	1.44	1.37	
Negligencia emocional	+	-	+	-	+	-	F = 77,24; p < 0.001 R ² = 0.17 H+ > P-s; H+ = P+; H+ > H-t; H+ > C-u; H+ > C+v
	2.03	1.85	1.98	1.64	1.36	1.38	
Negligencia Física	+	-	+	-	+	-	F = 70,45; p < 0.001 R ² = 0.16 H+ = P-; H+ = P+; H+ > H-w; H+ > C-x; H+ > C+y
	1.99	1.87	1.94	1.66	1.35	1.38	
Trauma Total	+	-	+	-	+	-	F = 79,75; p < 0.001 R ² = 0.18 H+ > P-z; H+ < P+a1; H+ > H-a2; H+ > C-a3; H+ > C+a4
	2,01	1,80	1,92	1,62	1,38	1,37	
Eventos amenazantes	+	-	+	-	+	-	F = 83.35; p < 0.001 R ² = 0.16 H+ < P-a5; H+ < P+a6; H+ > H-a7; H+ > C-a8; H+ > C+a9
	1.93	1.86	1.73	1.61	1.50	1.29	

Nota: se controlan las variables sexo, edad y porcentaje de sujetos con nivel de ingresos por debajo de la media (+) = expuesto a acontecimiento ambiental; (-) = no expuesto a acontecimiento ambiental.* p < 0.005; a† = -6.40; p < 0.001; b† = -5.55; p < 0.001; c† = 7.95; p < 0.001; d† = -3.97; p < 0.001; e† = -2.58; p = 0.010; f† = 2.47; p = 0.013; g† = 4.10; p < 0.001; h† = 2.52; p = 0.012; i† = -4.25; p < 0.001; j† = 2.68; p = 0.007; k† = 7.27; p = 0.002; l† = 3.25; p < 0.001; m† = -4.13; p < 0.001; n† = 3.81; p < 0.001; n̄† = 2.21; p = 0.027; o† = -2.31; p = 0.021; p† = 2.66; p = 0.008; q† = 7.11; p < 0.001; r† = 4.41; p < 0.001; s† = 2.94; p = 0.003; t† = 7.95; p < 0.001; u† = 14.30; p < 0.001; v† = 11.33; p < 0.001; w† = 5.92; p < 0.001; x† = 12.17; p < 0.001; y† = 9.72; p < 0.006; z† = 3.01; p = 0.003; a1† = -2.23; p = 0.026; a2† = 8.27; p < 0.001; a3† = 15.16; p < 0.001; a4† = 11.90; p < 0.001; a5† = -3.45; p = 0.001; a6† = -7.39; p < 0.001; a7† = 3.01; p = 0.003; a8† = 15.45; p < 0.001; a9† = 7.38; p < 0.001.

9. EFECTO SUMATIVO DE LAS VARIABLES AMBIENTALES DE RIESGO SOBRE EL FENOTIPO PSICÓTICO.

9.1. Efecto sumativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico en su dimensión positiva (CS-POS).

Para analizar el efecto sumativo o acumulativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo de la psicosis en su dimensión positiva (CS-POS) se utilizó un análisis de regresión múltiple modelo anidado, aumentando por bloques, en el que se introdujeron distintos modelos que analizaban el impacto de los factores ambientales de acuerdo a un modelo teórico preestablecido y se compararon entre sí (ver descripción detallada del modelo en el apartado correspondiente en métodos). En la tabla xx se presenta el modelo sumativo o aditivo en el que en primer lugar se introducen los sets de variables siguiendo un orden cronológico de acuerdo al orden natural en el que los acontecimientos se sucederían en la biografía del sujeto (de aquí en adelante "orden cronológico") para estudiar su impacto sobre la puntuación en la escala CS-POS, en el conjunto de sujetos de la muestra sin estratificar ($n = 2633$), controlando por posibles factores de confusión como el sexo y la edad. .

Resultados

En la tabla 4.19, y contemplando el conjunto de la muestra sin dividir por grupos, se observa que el m1, que supone la inclusión en exclusiva de las variables de trauma en la infancia como set de variables independientes, evidenció una varianza explicada del 11.1% de la CS-POS. En concreto, la presencia de abuso emocional en la infancia valorado como si/no ($\beta = 0.313$; $p < 0.001$), de el abuso físico ($\beta = 0.090$; $p < 0.005$) y de abuso sexual ($\beta = 124$; $p < 0.001$) resultaron significativos, no así el haber sufrido negligencia (en sus dimensiones física y emocional) en esta etapa. El mismo patrón se observa en el m2 al incluir sobre el modelo m1 las variables correspondientes de acoso escolar, sin que la adición de ninguna de ellas haya resultado significativa. De hecho la varianza de la CS-POS explicada por el m2 es equivalente a la del m1 ($R^2 = 0.111$). En el m3 se añaden las variables de consumo de cannabis sobre las anteriores o m2. Únicamente el haber sufrido abuso emocional, físico y sexual en la infancia tuvieron poder explicativo significativo sobre la varianza de CS-POS, que se elevó significativamente ($R^2 = 0.115$). En el m4 el incremento de la varianza explicada de CS-POS fue significativamente mayor ($R^2 = 0.150$) y la inclusión de la variable presencia de eventos amenazantes en el último año al modelo anterior m3 fue significativa: Cuando se trataba de la presencia de 1 ó 2 eventos amenazantes ($\beta = 0.168$; $p < 0.001$) y de 3 ó más eventos ($\beta = 0.212$; $p < 0.001$). El hecho de haber experimentado abuso emocional, físico y sexual en la infancia continuó siendo significativo en este último modelo m4, señalando la contribución de estas variables a la varianza explicada de CS-POS.

Tabla 4.19. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo. Modelo orden cronológico sin estratificar por grupos.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,313***	0,307***	0,304***	0,278***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí	0,090*	0,088*	0,087*	0,081*
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,124**	0,125**	0,120**	0,115**
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	0,03	0,033	0,033	0,033
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí	0,03	0,034	0,035	0,038
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		0,020	0,016	0,000
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,029	0,034	0,014
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			0,145	0,124
Con frecuencia			0,158	0,149
Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			-0,008	-0,046
12-16 años			-0,154	-0,173
>=17 años			-0,092	-0,117
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,168***
3 ó más				0,212***
R²	0,111	0,111	0,115	0,150
m1 = m2; m1 ≠ m3 ^a ; m1 ≠ m4 ^{***b} ; m2 ≠ m3 ^{**c} ; m2 ≠ m4 ^{***d} ; m3 ≠ m4 ^{***e}				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional

m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

Respecto del **grupo de pacientes**, en la tabla 4.20 se puede observar la inclusión de las variables de riesgo, siguiendo un orden cronológico. En el m1, al incluir las variables de abuso se evidencia que

Resultados

el abuso emocional ($\beta = 0.269$; $p < 0.001$), físico ($\beta = 0.196$; $p < 0.001$) y sexual ($\beta = 0.111$; $p < 0.05$) resultan significativas como variables explicativas con una varianza explicada del 13.7% ($R^2 = 0.137$). Al incluir las variables de acoso escolar en el m2, ninguna de aporta valor explicativo, aunque su inclusión resta valor explicativo significativo al haber experimentado abuso sexual, permaneciendo, no obstante el abuso emocional y físico. Con ello, la varianza explicada por el m2 se elevó de manera significativa hasta el 15%. Esta varianza no se incrementó de manera significativa en el m3 ni en el m4, no resultando ninguna de las nuevas variables incluidas significativas (consumo y presencia de eventos amenazantes). El m4 contó de nuevo con el abuso sexual, físico y sexual como variables significativas ($\beta = 0.277$; $p < 0.001$; $\beta = 0.196$; $p < 0.001$; $\beta = 0.097$; $p < 0.05$, respectivamente) con una R^2 final de 0.153.

Tabla 4.20. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en pacientes. Modelo orden cronológico.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,269***	0,281***	0,282***	0,277***
Abuso físico				
No	0	0	0	0
Sí	0,196***	0,196***	0,196***	0,196***
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,111*	0,095	0,098*	0,097*
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	0,015	-0,003	-0,003	-0,005
Negligencia emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,047	0,028	0,031	0,032
Bullying físico				

No	0	0	0	
Sí	0,032	0,023	0,016	
Bullying emocional				
No	0	0	0	
Sí	0,013	0,024	0,021	
Consumo cannabis				
Nunca		0	0	
Ocasional		-0,101	-0,114	
Con frecuencia		-0,146	-0,155	
Edad consumo				
No consumo		0	0	
<=11 años		0,13	0,13	
12-16 años		0,094	0,104	
>=17 años		0,162	0,17	
Eventos amenazantes				
Ninguno			0	
Alguno (1-2)			0,035	
3 ó más			0,057	
R²	0,137	0,150	0,153	0,153
m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***a; m1 ≠ m4***b; m2 = m3; m2 = m4; m3 = m4				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional

m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

En la tabla 4.21, se presenta la inclusión de las variables de riesgo, por orden cronológico, **en hermanos**. En el m1, haber experimentado abuso emocional y negligencia física resultaron factores significativos ($\beta = 0.265$; $p < 0.01$ y $\beta = 0.097$; $p < 0.05$, respectivamente). La varianza explicada en el m1 fue del 6.7%. No se observó ningún incremento significativo de la varianza al incluir en el m2 las variables de acoso escolar. Tampoco se observó un incremento significativo en la varianza explicada al introducir las variables de consumo, aunque el consumo ocasional y frecuente, así como el consumo precoz antes de los 11 y de los 16 años resultaron ser variables significativas, todos ellos con una $p < 0.001$. Aunque en el m4 la presencia de 3 ó más eventos amenazantes fue un factor significativo y permanecieron como significativos el abuso emocional, la negligencia física y las variables de consumo, la varianza

Resultados

explicada por el modelo final no fue significativamente mayor a ninguna de los anteriores.

Tabla 4.21. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en hermanos. Modelo orden cronológico.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,265**	0,264**	0,276**	0,269**
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí	-0,056	-0,051	-0,047	-0,054
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,068	0,064	0,054	0,048
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	0,097*	0,092*	0,090*	0,090*
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí	0,098	0,097	0,098	0,095
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		-0,195	-0,214	-0,200
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,099	0,096	0,071
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			0,406***	0,434***
Con frecuencia			0,452***	0,483***
Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			-0,477***	-0,518***
12-16 años			-0,480***	-0,522***
>=17 años			0,119	0,113
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,033
3 ó más				0,094*
R²	0,067	0,065	0,064	0,067
	m1 = m2; m1 = m3; m1 = m4; m2 = m3; m2 = m4; m3 = m4			

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional

m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

Por último, al examinar a los **controles**, tal y como puede observarse en la tabla 4.22, únicamente el abuso emocional ($\beta = 0.163$; $p < 0.01$) y la negligencia emocional resultaron significativos ($\beta = -0.071$; $p < 0.05$) en el m1 ($R^2 = 0.020$). Al incluir el acoso escolar en la infancia (m2), únicamente el abuso emocional resultó ser factor significativo, si bien la varianza explicada se incrementó significativamente, aunque de manera modesta ($R^2 = 0.080$). El abuso emocional permanece como factor significativo ($\beta = 0.146$; $p < 0.05$) en la m3 al incluir las variables de consumo de cannabis, sin que estas resulten significativas salvo el consumo de cannabis antes de los 11 años ($\beta = 0.301$; $p < 0.05$). De hecho la varianza explicada de la CS-POS se mantiene en el 7.9%. Por último, la presencia de 1 ó 2 eventos amenazantes ($\beta = 0.159$; $p < 0.001$) y 3 ó más ($\beta = 0.239$; $p < 0.001$) resultaron significativos en el m4, conjuntamente con, de nuevo, la presencia de abuso emocional. La varianza explicada final se incrementó significativamente frente al resto de modelos ($R^2 = 0.140$).

Tabla 4.22. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en controles. Modelo orden cronológico.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,163**	0,146*	0,146*	0,120*
Abuso físico				
No	0	0	0	0
Sí	-0,066	-0,089	-0,09	-0,095
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,067	0,066	0,057	0,058
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	-0,039	-0,018	-0,017	-0,001
Negligencia emocional				

Resultados

No		0	0	0
Sí	-0,071*	-0,043	-0,045	-0,028
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		0,041	0,046	0,007
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,056	0,051	0,029
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			-0,081	-0,139
Con frecuencia			-0,071	-0,157
Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			0,307*	0,196
12-16 años			0,108	0,1
>=17 años			0,119	0,113
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,159***
3 ó más				0,239***
R²	0,020	0,080	0,079	0,140
m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***a; m1 ≠ m4***b; m2 = m3; m2 ≠ m4***d; m3 ≠ m4***e				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional
m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

A continuación, en la tabla 4.23 se presentan los mismos análisis, pero en esta ocasión siguiendo un orden de introducción de los sets de variables **alternativo** centrado en la **posible toxicidad manifiesta de sustancias químicas “externas”/“internas” al organismo (de aquí en adelante “modelo toxicidad”** (ver apartado de métodos) para estudiar su impacto sobre la **CS-POS, en el conjunto de sujetos de la muestra sin estratificar** (n = 2633). El primer modelo (m1) contempla el consumo de cannabis, sin que se haya evidenciado resultados significativos como variables explicativas de la frecuencia o la edad de consumo, que únicamente explicaban el 0.9% de la varianza. Este porcentaje se incrementó de manera significativa hasta el 11.6% de la varianza al introducir el modelo 2 (m2) que estaba compuesto por todas las variables

de abuso en la infancia (emocional, física, sexual, negligencia emocional y negligencia física). De hecho, haber sufrido abuso emocional resultó significativo ($\beta = 0.308$; $p < 0.001$), conjuntamente con el abuso físico ($\beta = 0.089$; $p < 0.05$) y el sexual ($\beta = 0.120$; $p < 0.01$). En el modelo 3 (m3) se introdujeron las variables de acoso escolar, sin que ninguna resultara significativa ni realizara un aporte a la varianza total explicada. Por último, la presencia de eventos amenazantes actuales sí incrementaron de manera significativa a varianza explicada frente al m1, m2 y m3, elevándola hasta el 15% en el modelo 4 (m4) ($\beta = 0.168$; $p < 0.001$ para 1 ó 2 eventos y $\beta = 0.212$; $p < 0.001$ para 3 ó más). En este último modelo (m4) el haber estado expuesto a abuso emocional, físico y sexual ha continuado siendo significativo ($\beta = 0.278$; $p < 0.001$; $\beta = 0.081$; $p < 0.05$; $\beta = 0.115$; $p < 0.01$, respectivamente) conjuntamente con la presencia de eventos amenazantes.

Tabla 4.23. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo. Modelo orden alternativo sin estratificar por grupos.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	0,012	0,149	0,145	0,124
Con frecuencia	0,070	0,165	0,158	0,149
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	0,151	-0,005	-0,008	-0,046
12-16 años	-0,009	-0,149	-0,154	-0,173
>=17 años	0,047	-0,09	-0,092	-0,117
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,308***	0,304***	0,278***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		0,089*	0,087*	0,081*
Abuso sexual				
No		0	0	0

Resultados

Sí	0,120**	0,120**	0,115**	
Negligencia física				
No	0	0	0	
Sí	0,031	0,033	0,033	
Negligencia emocional				
No	0	0	0	
Sí	0,033	0,035	0,038	
Bullying físico				
No		0	0	
Sí		0,016	0,000	
Bullying emocional				
No		0	0,000	
Sí		0,034	0,014	
Eventos amenazantes				
Ninguno			0	
Alguno (1-2)			0,168***	
3 ó más			0,212***	
R²	0,009	0,116	0,115	0,150
m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 = m3; m2 ≠ m4***d; m3 ≠ m4***e				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

Atendiendo al mismo orden de introducción de las variables y observando sólo la **muestra de pacientes** (tabla 4.24), al incluir las variables de consumo de cannabis (m1) no se ha observado un aporte significativo a la predicción del fenotipo psicosis positivo, con una varianza explicada prácticamente nula. Al introducir las variables de abuso en la infancia se incrementa significativamente la varianza explicada hasta el 14.3%. En concreto, resultaron significativos el haber sufrido abuso emocional ($\beta = 0.276$; $p < 0.001$), abuso físico ($\beta = 0.199$; $p < 0.001$) y abuso sexual ($\beta = 0.112$; $p < 0.05$). En el m3, si bien la inclusión de haber sufrido acoso físico o emocional en la escuela, no resultaron significativa, las variables de abuso permanecieron con su poder explicativo y la varianza explicada se incrementó significativamente ($R^2 = 0.153$). Por último, el experimentar eventos amenazantes en la actualidad

(m4) no supuso ningún aporte a la varianza explicada del modelo, permaneciendo en el 15.3%.

Tabla 4.24. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en pacientes. Modelo orden alternativo.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	-0,170	-0,105	-0,101	-0,114
Con frecuencia	-0,185	-0,144	-0,146	-0,155
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	0,107	0,063	0,13	0,13
12-16 años	0,107	0,033	0,094	0,104
>=17 años	0,184	0,124	0,162	0,17
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,276***	0,282***	0,277***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		0,199***	0,196***	0,196***
Abuso sexual				
No		0	0	0
Sí		0,112*	0,098*	0,097*
Negligencia física				
No		0	0	0
Sí		0,011	-0,003	-0,005
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí		0,045	0,031	0,032
Bullying físico				
No			0	0
Sí			0,023	0,016
Bullying emocional				
No			0	0
Sí			0,024	0,021
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,035
3 ó más				0,057
R²	0,002	0,143	0,153	0,153
	m1 ≠ m2**a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 ≠ m3**; m2 ≠ m4**; m3 = m4			

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

Resultados

En lo que se refiere a **los hermanos** (ver tabla 4.25), el consumo de cannabis tanto en frecuencia como en edad de comienzo de consumo (m1) resultaron factores significativos, si bien la varianza explicada ha sido muy baja ($R^2 = 0.005$). Tanto el consumo ocasional como el frecuente resultó significativo con una $p < 0.001$ también en el m2, m3 y m4. Lo mismo se observa en referencia a la frecuencia de consumo (no existen datos en edad de consumo por debajo de 11 años). Al introducir las variables de abuso en la infancia (m2), únicamente el abuso emocional ($\beta = 0.279$; $p < 0.001$) y la presencia de negligencia física ($\beta = 0.098$; $p < 0.093$) resultaron significativas, con un incremento del R^2 hasta el 0.066, siendo éste significativo. La introducción de variables relacionadas con el acoso escolar (m3) no resultaron significativas. Por último, en el m4, la presencia de 3 ó más eventos amenazantes en la actualidad resultó significativo ($\beta = 0.094$; $p < 0.05$) y permanecieron las variables de consumo y el haber experimentado abuso emocional y negligencia física. No obstante, el incremento de varianza explicada no resultó significativo respecto a la obtenida por el m2 (67% vs 66%).

Tabla 4.25. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en hermanos. Modelo ordenal alternativo

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	0,264**	0,403***	0,406***	0,434***
Con frecuencia	0,289**	0,449***	0,452***	0,483***
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	-	-	-	-
12-16 años	-0,306***	-0,473***	-0,477***	-0,518***
>=17 años	-0,329***	-0,477***	-0,480***	-0,522***
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,279***	0,276**	0,269**
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		-0,052	-0,047	-0,054
Abuso sexual				
No		0	0	0
Sí		0,057	0,054	0,048
Negligencia física				
No		0	0	0
Sí		0,093*	0,090*	0,090*
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí		0,098	0,098	0,095
Bullying físico				
No			0	0
Sí			-0,214	-0,200
Bullying emocional				
No			0	0
Sí			0,096	0,071
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,033
3 ó más				0,094*
R²	0,005	0,066	0,064	0,067
m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 = m3; m2 = m4; m3 = m4				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

Atendiendo a la muestra de **los controles**, el m1 únicamente explica un 3% de la varianza del fenotipo psicosis positivo, aunque haber consumido cannabis antes de los 11 años ha resultado ser un factor significativo ($\beta = 0.303$; $p < 0.05$). El m2, al introducir las variables de abuso

Resultados

en la infancia, permanece el consumo temprano como significativo y se añade haber experimentado abuso emocional ($\beta = 0.156$; $p < 0.05$), con un incremento significativo de la varianza explicada ($R^2 = 0.044$). Al incorporar el acoso escolar en el m3, éste no resulta significativo, permaneciendo el abuso emocional en la infancia y el consumo precoz de cannabis con poder explicativo ($\beta = 0.146$; $p < 0.05$ y $\beta = 0.378$; $p < 0.001$, respectivamente) y un incremento significativo de la varianza explicada ($R^2 = 0.079$). Para finalizar, en el m4, la presencia de eventos amenazantes resultó significativo ($\beta = 1.159$; $p < 0.001$ para 1 ó 2 eventos y $\beta = 0.239$; $p < 0.001$ para 3 ó más eventos amenazantes). El abuso emocional permaneció siendo significativo en el modelo final, mientras que el consumo precoz de cannabis dejó de ser significativo. La varianza explicada del m4 se incrementó significativamente hasta el 14% ($R^2 = 0.14$). (Ver tabla 4.26).

Tabla 4.26. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo en controles. Modelo orden alternativo.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	0,064	0,003	-0,081	-0,139
Con frecuencia	0,076	0,013	-0,071	-0,157
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	0,303*	0,378**	0,307*	0,196
12-16 años	0,073	0,120	0,108	0,100
>=17 años	0,067	0,117	0,119	0,113
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,156*	0,146*	0,120*
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		-0,075	-0,09	-0,095
Abuso sexual				
No		0	0	0

Sí	0,053	0,057	0,058	
Negligencia física				
No	0	0	0	
Sí	-0,026	-0,017	-0,001	
Negligencia emocional				
No	0	0	0	
Sí	-0,063	-0,045	-0,028	
Bullying físico				
No		0	0	
Sí		0,046	0,007	
Bullying emocional				
No		0	0	
Sí		0,051	0,029	
Eventos amenazantes				
Ninguno			0	
Alguno (1-2)			0,159***	
3 ó más			0,239***	
R²	0,030	0,044	0,079	0,140
m1 ≠ m2**a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 ≠ m3***; m2 ≠ m4***d; m3 ≠ m4***e				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

9.2. Efecto sumativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo (CS-NEG).

De igual modo, para analizar el efecto sumativo o acumulativo de las variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo de la psicosis en su dimensión negativa (CS-NEG) se utilizó un análisis de regresión múltiple modelo anidado, aumentando por bloques, en el que se introdujeron distintos modelos que analizaban el impacto de los factores ambientales de acuerdo a un modelo teórico preestablecido y se compararon entre sí (ver descripción detallada del modelo en el apartado correspondiente en métodos). Las tablas 4.27, 4.28, 4.29 y 4.30 hacen referencia a modelos anidados que contemplan la inclusión de las variables de riesgo por orden cronológico y su poder explicativo sobre CS-NEG.

Resultados

En la tabla 3.27 se presenta dicho modelo sobre el total de la muestra sin estratificar. En el m1, que contempla la inclusión de las variables de abuso en la infancia, se obtiene que el abuso emocional, el abuso sexual y la negligencia emocional son factores significativos de la expresión fenotípica CS-NEG ($\beta = 0.320$; $p < 0.001$, $\beta = 0.122$; $p < 0.01$ y $\beta = 0.113$; $p < 0.001$, respectivamente). Al incluir la presencia de acoso escolar, las variables de abuso emocional, sexual y negligencia emocional continúan siendo significativas y se añade la presencia de acoso escolar emocional ($\beta = 0.129$; $p < 0.05$) si bien la varianza explicada de m2 no se ha visto incrementada significativamente frente a la obtenida por el m1 (0.083 frente a 0.080). El consumo de cannabis actual y la edad de inicio no resultó ser significativo y su aporte a la varianza explicada fue escaso (que se situó en un 8.7%). Por último, en el m4, la presencia de algún evento amenazante ($\beta = 0.199$; $p < 0.001$) y 3 ó más eventos actuales ($\beta = 0.247$; $p < 0.001$) resultaron ser factores significativos, que conjuntamente con la presencia de acoso escolar emocional y abuso emocional y físico y negligencia emocional en la infancia elevaron significativamente la varianza explicada ($R^2 = 0.120$).

Tabla 4.27. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo. Modelo orden cronológico sin estratificar por grupos.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,320***	0,305***	0,302***	0,272***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí	0,037	0,03	0,029	0,023
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,122**	0,121**	0,115**	0,109**
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	0,028	0,034	0,033	0,034
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí	0,113***	0,120***	0,121***	0,123***
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		0,114	0,105	0,092
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,129*	0,131*	0,110*
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			-0,077	-0,099
Con frecuencia			-0,024	-0,034
Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			-0,069	-0,112
12-16 años			0,018	-0,001
>=17 años			0,109	0,081
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,199***
3 ó más				0,247***
R²	0,080	0,083	0,087	0,120
m1 ≠ m2**; m1 ≠ m3*a; m1 ≠ m4***b; m2 ≠ m3**c; m2 ≠ m4***d; m3 ≠ m4***e				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional
m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

Atendiendo únicamente a la **muestra de pacientes** (ver tabla 4.28), se observa que la presencia de abuso y negligencia emocional en la infancia ($\beta = 0.327$; $p < 0.001$ y $\beta = 0.103$; $p < 0.05$, respectivamente) y la presencia de abuso físico ($\beta = 0.145$; $p < 0.05$) resultaron ser factores significativos de la variación fenotípica negativa que además se

Resultados

mantuvieron como tal tras la inclusión del resto de variables. La R^2 del m1 fue de 0.109. Ni el acoso escolar físico ni emocional resultaron significativos en el m2, si bien la R^2 se incrementó significativamente (0.120). A pesar de que el consumo actual de cannabis se relacionó significativamente, aunque de manera inversa con la CS-NEG ($\beta = -0.215$; $p < 0.05$ para el consumo ocasional y $\beta = -0.304$; $p < 0.001$), al igual que el consumo entre los 12 y los 16 años ($\beta = 0.210$; $p < 0.05$) y tras los 17 años ($\beta = 0.238$; $p < 0.01$), su aporte a la varianza explicada fue nulo. Lo mismo resultó en el m4, al incluir la presencia de eventos amenazantes actuales, que no evidenciaron un aporte significativo.

Tabla 4.28. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en pacientes. Modelo orden cronológico.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,327***	0,322***	0,327***	0,324***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí	0,145*	0,135*	0,138*	0,138*
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,059	0,046	0,049	0,049
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	-0,043	-0,051	-0,051	-0,052
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí	0,103*	0,095*	0,095*	0,096*
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		0,159	0,151	0,147
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,139	0,141	0,139
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			-0,215*	-0,221*
Con frecuencia			-0,304***	-0,307***

Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			-0,032	-0,033
12-16 años			0,210*	0,213*
>=17 años			0,238**	0,240**
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,027
3 ó más				0,036
R²	0,109	0,120	0,121	0,120
m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***a; m1 ≠ m4***b; m2 = m3; m2 = m4; m3 = m4				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional

m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

En la tabla 4.29, que plantea el modelo cronológico sobre CS-NEG en **hermanos**, revela que en el m1, únicamente la presencia de negligencia emocional en la infancia fue una variable significativa de la CS-NEG ($\beta = 0.262$; $p < 0.001$). La varianza explicada fue de $R^2 = 0.053$, y se mantuvo en esta cifra hasta el m4. De hecho, ninguna de las variables de acoso ni consumo de cannabis resultaron ser significativas, permaneciendo únicamente la presencia de negligencia emocional como factor explicativo. Para finalizar, en el m4, la presencia de 3 ó más eventos amenazantes actuales se unió a la negligencia emocional como factor explicativo (0.136; $p < 0.01$) si bien la aportación sobre la varianza explicada fue mínima (0.060 frente a 0.053).

Resultados

Tabla 4.29. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en hermanos. Modelo orden cronológico.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,111	0,105	0,115	0,104
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí	-0,128	-0,125	-0,115	-0,118
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,128	0,118	0,107	0,096
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	0,085*	0,074	0,068	0,07
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí	0,262***	0,258***	0,257***	0,251***
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		-0,073	-0,103	-0,088
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,201	0,198	0,177
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			0,048	0,094
Con frecuencia			0,157	0,209
Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			-	-
12-16 años			-0,165	-0,221
>=17 años			-0,100	-0,166
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,049
3 ó más				0,136**
R²	0,053	0,054	0,054	0,060
m1 = m2; m1 = m3; m1 ≠ m4***b ; m2 = m3; m2 = m4; m3 ≠ m4***e				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional

m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

.

La última tabla que se presenta hace referencia a la **muestra de controles**, en el m1 solo resultó variable explicativa significativa la presencia de abuso emocional ($\beta = 0.126$; $p < 0.05$), con una varianza explicada prácticamente nula (0.003). La inclusión de variables de acoso

escolar y de consumo (m2 y m3) no resultó significativa si bien el aporte sobre la varianza explicada fue sensible (0.003 frente a 0.032 y 0.028 respectivamente para m2 y m3). Por último, la presencia de algún evento amenazante actual resultó significativa ($\beta = 0.176$; $p < 0.001$) al igual que la presencia de 3 ó más ($\beta = 0.220$; $p < 0.001$). En este m4 la presencia de abuso emocional dejó de ser un factor significativo, mientras que al haber consumido antes de los 11 años se relacionó de manera inversa. El modelo final explicó un 7 % de la varianza de las puntuaciones de CS-NEG en los controles. Ver tabla 4.30.

Tabla 4.30. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en controles. Modelo orden cronológico.

	m1	m2	m3	m4
Abuso emocional				
No	0	0	0	0
Sí	0,126*	0,117*	0,116*	0,092
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí	-0,03	-0,04	-0,04	-0,046
Abuso sexual				
No	0	0	0	0
Sí	0,037	0,027	0,024	0,022
Negligencia física				
No	0	0	0	0
Sí	0,004	0,02	0,026	0,043
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí	-0,056	-0,031	-0,033	-0,012
Bullying físico				
No		0	0	0
Sí		-0,191	-0,192	-0,199
Bullying emocional				
No		0	0	0
Sí		0,084	0,077	0,055
Consumo cannabis				
Nunca			0	0
Ocasional			-0,012	-0,04
Con frecuencia			-0,017	-0,069
Edad consumo				
No consumo			0	0
<=11 años			-0,230	-0,350*
12-16 años			0,052	0,008

Resultados

>=17 años		0,054	0,022
Eventos amenazantes			
Ninguno			0
Alguno (1-2)			0,176***
3 ó más			0,220***
R²	0,003	0,032	0,028
	m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***a; m1 ≠ m4***b; m2 = m3; m2 ≠ m4***d; m3 ≠ m4***e		

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1 = Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional

m2 = m1 + Bullying físico, Bullying emocional; **m3** = m2 + Consumo cannabis, Edad consumo; **m4** = m3 + LTE

.

Atendiendo a un **orden de introducción alternativo** o “**de toxicidad**” de las variables de riesgo en el **conjunto de la muestra** (tal como se explica en métodos), respecto a su relación con las puntuaciones en **CS-NEG**, el consumo de cannabis en el m1 no resultó significativo, salvo el consumo ocasional ($\beta = -0.220$; $p < 0.05$) con una varianza explicada mínima ($R^2 = 0.006$). Al considerar en el m2 las variables de abuso, la predicción de frecuencia ocasional desaparece y cobra relevancia el abuso emocional ($\beta = 0.315$; $p < 0.001$), el abuso sexual ($\beta = 0.116$; $p < 0.01$) y la presencia de negligencia emocional ($\beta = 0.116$; $p < 0.001$), elevándose la varianza explicada hasta el 8%. Estas variables permanecen como explicativas significativas al incluir la presencia de acoso escolar, sumándose el acoso escolar emocional ($\beta = 0.131$; $p < 0.05$), pero con un aporte mínimo sobre la varianza explicada ($R^2 = 0.087$). Por último, en el m4, a las anteriores variables se unió la presencia de 1 ó 2 eventos amenazantes ($\beta = 0.199$; $p < 0.001$) y 3 ó más ($\beta = 0.247$; $p < 0.001$), incrementándose significativamente la varianza explicada ($R^2 = 0.120$). (Ver tabla 4.31).

Tabla 4.31. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo. Modelo orden alternativo sin estratificar por grupos.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	-0,220*	-0,071	-0,077	-0,099
Con frecuencia	-0,117	-0,012	-0,024	-0,034
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	0,085	-0,072	-0,069	-0,112
12-16 años	0,171	0,031	0,018	-0,001
>=17 años	0,259*	0,115	0,109	0,081
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,315***	0,302***	0,272***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		0,035	0,029	0,023
Abuso sexual				
No		0	0	0
Sí		0,116**	0,115**	0,109**
Negligencia física				
No		0	0	0
Sí		0,028	0,033	0,034
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí		0,116***	0,121***	0,123***
Bullying físico				
No			0	0
Sí			0,105	0,092
Bullying emocional				
No			0	0,000
Sí			0,131*	0,110*
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,199***
3 ó más				0,247***
R²	0,006	0,084	0,087	0,120
	m1 ≠ m2***a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 ≠ m3; m2 ≠ m4***d; m3 ≠ m4***e			

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

Utilizando el mismo análisis en la **muestra de pacientes**, se observa que en el m1, la inclusión de variables de consumo resultó significativa para consumos frecuentes ($\beta = -0.331$; $p < 0.05$) con una mínima varianza

Resultados

explicada ($R^2 = 0.001$). La inclusión de las variables de abuso en la infancia sí supusieron un aporte significativo situando la varianza explicada del m2 en un $R^2 = 0.112$). En concreto, la presencia de abuso emocional ($\beta = 0.336$; $p < 0.001$), de abuso físico ($\beta = 0.147$; $p < 0.05$) y de negligencia emocional ($\beta = 0.097$; $p < 0.05$) resultaron significativas. Además se incorporaron como significativas, en el m2, el consumo de cannabis iniciado entre los 12 y los 16 años ($\beta = 0.179$; $p < 0.05$) y después de los 17 años ($\beta = 0.222$; $p < 0.001$). Además resultaron inversamente significativos el consumo actual ocasional ($\beta = -0.223$; $p < 0.01$) y el consumo frecuente ($\beta = -0.290$; $p < 0.001$). La varianza explicada se situó en un 11.2%. Este patrón explicativo se mantuvo en el m3 al incorporar las variables de acoso escolar, sin que ninguna de ellas resultara significativa, pero con un incremento significativo de la varianza explicada ($R^2 = 0.121$). La presencia de eventos amenazantes actuales, incorporados en el m4, no supuso ningún aporte sobre la varianza final, ni modificó el poder explicativo de las variables de consumo, la presencia de abuso emocional, abuso físico y negligencia emocional, que permaneció significativo. (Ver tabla 4.32).

Tabla 4.32. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en pacientes. Modelo orden alternativo.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	-0,290	-0,223**	-0,215*	-0,221*
Con frecuencia	-0,331*	-0,290***	-0,304***	-0,307***
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	-0,029	-0,091	-0,032	-0,033
12-16 años	0,259	0,179*	0,210*	0,213*
>=17 años	0,281	0,222**	0,238**	0,240**
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,336***	0,327***	0,324***
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		0,147*	0,138*	0,138*
Abuso sexual				
No		0	0	0
Sí		0,058	0,049	0,049
Negligencia física				
No		0	0	0
Sí		-0,047	-0,051	-0,052
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí		0,097*	0,095*	0,096*
Bullying físico				
No			0	0
Sí			0,151	0,147
Bullying emocional				
No			0	0
Sí			0,141	0,139
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,027
3 ó más				0,036
R²	0,001	0,112	0,121	0,120
	m1 ≠ m2**a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 ≠ m3**; m2 ≠ m4**; m3 = m4			

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

En la tabla 4.33 se presenta el modelo aplicado a la muestra de hermanos. Ninguna de las variables de consumo incluidas en el m1 resultó significativa. Así mismo, tampoco lo fueron las variables de abuso incluidas en el m2, salvo la presencia de negligencia emocional ($\beta =$

Resultados

0.259; $p < 0.001$) con una varianza explicada de 0.054. La presencia de acoso escolar tampoco supuso ningún aporte a la varianza explicada. Por último, la presencia de 3 ó más eventos amenazantes actuales resultó ser un factor significativo ($\beta = 0.136$; $p < 0.01$) que conjuntamente con la presencia emocional, en el m4, explicaron un 6% de la varianza de CS-NEG.

Tabla 4.33. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en hermanos. Modelo orden alternativo.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	-0,075	0,014	0,048	0,094
Con frecuencia	0,029	0,128	0,157	0,209
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	-	-	-	-
12-16 años	-0,075	-0,150	-0,165	-0,221
>=17 años	0,012	-0,078	-0,1	-0,166
Abuso emocional				
No		0	0	0
Sí		0,125	0,115	0,104
Abuso físico				
No		0	0	0
Sí		-0,117	-0,115	-0,118
Abuso sexual				
No		0	0	0
Sí		0,114	0,107	0,096
Negligencia física				
No		0	0	0
Sí		0,074	0,068	0,070
Negligencia emocional				
No		0	0	0
Sí		0,259***	0,257***	0,251***
Bullying físico				
No			0	0
Sí			-0,103	-0,088
Bullying emocional				
No			0	0
Sí			0,198	0,177
Eventos amenazantes				
Ninguno				0
Alguno (1-2)				0,049
3 ó más				0,136**
R²	0,003	0,054	0,054	0,060

m1 ≠ m2*a; m1 ≠ m3***b; m1 ≠ m4***c; m2 = m3; m2 ≠ m4; m3 ≠ m4**

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

Por último, atendiendo a la **muestra de controles**, se puede observar en la tabla 4.34, que el consumo de cannabis actual y de primer consumo no ha tenido poder explicativo ($R^2 = 0.008$). En el m2, únicamente el abuso emocional resultó un factor significativo del cambio en la CS-NEG ($\beta = 0.120$; $p < 0.05$) sin apenas aporte sobre la varianza explicada ($R^2 = 0.010$). Sí resultó significativo el incremento, aunque escaso, en el m3 al incluir las variables de acoso escolar ($R^2 = 0.028$) aunque ninguna de ellas resultó significativa. En el m4, la presencia de 1 ó 2 eventos amenazantes ($\beta = 0.176$; $p < 0.001$) y de 3 ó más ($\beta = 0.220$; $p < 0.001$) resultaron significativos, sin embargo la presencia de abuso emocional perdió poder explicativo, mientras que el consumo de cannabis antes de los 11 años lo ganó ($\beta = -0.350$; $p < 0.05$). La varianza explicada final por el m4 se elevó significativamente ($R^2 = 0.070$).

Tabla 4.34. Efecto sumativo de variables ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico negativo en controles. Modelo orden alternativo.

	m1	m2	m3	m4
Consumo cannabis				
Nunca	0	0	0	0
Ocasional	0,117	0,060	-0,012	-0,040
Con frecuencia	0,114	0,056	-0,017	-0,069
Edad consumo				
No consumo	0	0	0	0
<=11 años	-0,222	-0,179	-0,23	-0,350*
12-16 años	-0,007	0,045	0,052	0,008
>=17 años	-0,009	0,047	0,054	0,022
Abuso emocional				
No		0	0	0

Resultados

Sí	0,120*	0,116*	0,092	
Abuso físico				
No	0	0	0	
Sí	-0,037	-0,040	-0,046	
Abuso sexual				
No	0	0	0	
Sí	0,03	0,024	0,022	
Negligencia física				
No	0	0	0	
Sí	0,019	0,026	0,043	
Negligencia emocional				
No	0	0	0	
Sí	-0,049	-0,033	-0,012	
Bullying físico				
No		0	0	
Sí		-0,192	-0,199	
Bullying emocional				
No		0	0	
Sí		0,077	0,055	
Eventos amenazantes				
Ninguno			0	
Alguno (1-2)			0,176***	
3 ó más			0,220***	
R²	0,008	0,010	0,028	0,070
m1 = m2; m1 ≠ m3***b ; m1 ≠ m4***c ; m2 ≠ m3*** ; m2 ≠ m4***d ; m3 ≠ m4***e				

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

m1: Consumo cannabis, Edad consumo; **m2:** m1 + Abuso emocional, Abuso físico, Abuso sexual, Negligencia física, Negligencia emocional; **m3:** m2 + Bullying físico, Bullying emocional; **m4:** m3 + LTE.

DISCUSIÓN

A continuación se presenta una síntesis de los principales hallazgos de este trabajo.

En relación al primer objetivo de este estudio, de examinar la presencia y distribución de síntomas en relación al fenotipo de la psicosis (entendido como presencia de rasgos de esquizotipia y síntomas psicóticos atenuados) en una muestra representativa del continuo de la psicosis, y tras la construcción de una sola variable (CAPE-SIS o CS, adaptada de van Winkel (2015)) que pudiera conjugar lo que habitualmente se ha definido de forma separada como síntomas psicóticos atenuados y como rasgos esquizotípicos en sus dominios positivo (CS-POS) y negativo (CS-NEG), confirmamos que las nuevas escalas CS-POS y CS-NEG se comportaban como marcadores endofenotípicos de sintomatología psicótica, en el sentido de representarse con mayor intensidad en pacientes con esquizofrenia, intensidad intermedia en hermanos no afectados, y menor intensidad en controles sanos. En concreto nuestro estudio avala la presencia de un continuo en el que los síntomas se distribuyen de manera “escalonada” en cuanto a la gravedad de su presentación desde la población general (controles) hasta sus manifestaciones clínicas en las que se produce una alteración en la vida/funcionalidad del sujeto que desemboca en la búsqueda de apoyos externos y un subsiguiente diagnóstico clínico (pacientes). Además se constató una mayor incidencia de factores de riesgo en el grupo de pacientes con esquizofrenia que en los de hermanos y controles. Por su parte los hermanos se situaron de nuevo en

Discusión

un punto intermedio, presentando mayor prevalencia de estos factores que los controles.

En este sentido, tal como se revisa en la introducción, la presencia de variables ambientales de riesgo se ha asociado a una mayor presencia de síntomas psicóticos atenuados. En este sentido, el estudio actual del impacto sobre estos síntomas evaluados con la escala CAPE (Stefanis et al., 2002) en una muestra representativa del continuo como es la exposición a distintos factores ambientales sobre la misma muestra de pacientes, hermanos no afectados y controles, confirmó la hipótesis de que existe una relación positiva entre los factores ambientales de riesgo y la sintomatología psicótica atenuada independientemente del grupo al que se pertenezca.

Con respecto al papel del riesgo familiar, el ambiente y sus posibles efectos sinérgicos sobre el “fenotipo psicótico” (CS-POS y CS-NEG) en pacientes, hermanos y controles, observamos cómo los hermanos expuestos a factores ambientales de riesgo mostraron puntuaciones más elevadas que los hermanos no expuestos (y resultaron por tanto más parecidas a las de los pacientes) y que los controles expuestos a esos mismos factores. Además, los hermanos no expuestos a esos factores ambientales presentaron menores puntuaciones en esas mismas escalas de fenotipo psicosis que los controles en que han sido expuestos a esos factores ambientales.

En concreto, cuando examinamos el efecto del cannabis como factor de riesgo, hipotetizando un mayor riesgo conferido sobre el

fenotipo psicótico positivo, encontramos que, el consumo de cannabis (tanto actual como pasado) no se relaciona con mayor intensidad de síntomas psicóticos atenuados ni en pacientes ni en sus hermanos. En controles sí se evidenció una relación inversa entre consumo de cannabis y síntomas atenuados positivos y negativos.

Por último, cuando analizamos el peso diferencial de cada uno de estos factores de riesgo ambiental sobre el "fenotipo psicótico", tanto de manera aislada como sinérgica, encontramos que no existe claramente tal efecto sinérgico sino que existen factores de riesgo ambiental, como la presencia de abuso en la infancia, con un peso y contribución específico a la varianza del fenotipo psicosis. En concreto, en pacientes las variables relacionadas con el trauma en la infancia medido a través del CTQ explicaron el mayor porcentaje de la varianza de dicho fenotipo, mientras que en hermanos no afectos el consumo de cannabis y la presencia de eventos amenazantes resultaron variables significativas ocasionales con una contribución a la varianza de la puntuación fenotípica irrelevante. Por último, en controles, los eventos amenazantes actuales resultaron como variable explicativa, pero de nuevo, con un poder explicativo muy limitado.

A continuación se discute sobre los principales hallazgos de este trabajo.

1. Sintomatología psicótica atenuada, esquizotípica y la expresión del fenotipo psicótico positivo y negativo en pacientes, hermanos y controles.

La hipótesis planteada se confirma al observarse que los hermanos no afectados han presentado puntuaciones significativamente inferiores a la de los pacientes y superiores a la obtenida por los controles, datos acordes con la literatura previa (Afifi et al., 2011b; Raine et al., 2011b; Schürhoff et al., 2009; van Winkel, 2015). En concreto, el grupo de pacientes con esquizofrenia presenta más síntomas psicóticos atenuados (SPAs) que el grupo de hermanos no afectados y de controles en las tres dimensiones de esta escala (positiva, negativa y depresiva). El grupo de hermanos también presentó significativamente más SPAs que el grupo de controles en la escala de síntomas negativos. A pesar de que los resultados en la CAPE-POS señalan mayor puntuación en controles que en hermanos de pacientes, esta diferencia es muy pequeña ($d= 0.18$), por lo que es probable se deba bien a un error tipo I o bien a un resultado de muy baja relevancia clínica. De hecho, cuando utilizamos la escala CS en su dimensión positiva (CS-POS), o la escala SIS-R en su dimensión positiva (SIS-POS) encontramos una diferencia significativa entre hermanos y controles de manera que aquellos presentan mayor sintomatología positiva que los controles con un tamaño del efecto moderado-fuerte ($d=0.75$), lo que nos hace desestimar la diferencia encontrada en la CAPE. Otro aspecto a tener en cuenta en cuanto a la interpretación de estos datos es el hecho de que esta escala es

autocumplimentada, y por tanto los sujetos no disponen de un entrevistador que pueda afinar o aclarar algunas afirmaciones. En este sentido, los hermanos tendrían un mayor conocimiento de determinados síntomas, debido a que han tenido un familiar con trastorno psicótico, de forma que contesten a los ítems vinculados con la sintomatología positiva de forma más cercana a la realidad que los controles que tiendan a contestar de forma positiva a ítems que reflejan sintomatología que quizá no han sufrido. Como contrapunto, también es posible que los hermanos hayan mostrado una tendencia a contestar algunos ítems movidos por la deseabilidad social o de acuerdo con su rol de “hermano sano”, minimizando así algunos síntomas.

Por su parte, la distribución de la sintomatología de esquizotipia, evaluada a través de la escala SIS-R, muestra cómo el grupo de hermanos también presentó puntuaciones superiores a los controles sanos tanto en la dimensión positiva, como en la negativa y la desorganizada, lo que resulta congruente con lo expresado en la literatura previa (Arseneault et al., 2011; Friedrich & Wheeler, 1982; Rutter & Quinton, 1984; van Winkel, 2015).

Por último, de acuerdo a nuestra hipótesis principal, se observó también a través de la escala generada en el presente estudio para examinar el fenotipo psicótico a lo largo de los tres grupos experimentales (escala CS-POS y CS-NEG), puntuaciones en los hermanos no afectados significativamente superiores a las de los controles. Como era de esperar las puntuaciones en las dimensiones positiva y negativa del fenotipo, CS-

Discusión

POS y CS-NEG, de los pacientes fueron significativamente superiores a las de los hermanos no afectados y los controles, confirmándose cómo los hermanos representarían un fenotipo psicótico intermedio en cuanto a sintomatología positiva y negativa.

2. Los factores de riesgo ambiental en pacientes con esquizofrenia, hermanos y controles

En términos generales, en la amplia muestra incluida en el presente trabajo (3000 sujetos), los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentan mayor exposición a factores de riesgo ambiental, que los hermanos no afectados y que los controles sanos. En concreto, los pacientes diagnosticados presentan más frecuentemente antecedentes de experiencias traumáticas en la infancia y acoso escolar, y tienen mayor "consumo de cannabis en algún momento de la vida" y mayor "frecuencia de consumo actual". No sucede así en el caso del "porcentaje de pacientes con consumo actual de cannabis" o "edad de inicio del consumo de cannabis", más frecuente y más temprana, respectivamente, en el caso de hermanos que en el caso de pacientes. Esto es congruente con gran parte de la literatura existente a cerca de la relación entre la exposición a factores ambientales de riesgo y desarrollo de psicosis en sujetos sin psicopatología previa y de alto riesgo que hacen transición a un trastorno franco de psicosis (Bechdolf et al., 2010; Cutajar

et al., 2010; Van Os et al., 2008; van Winkel, 2011; Van Winkel et al., 2008; Varese et al., 2012b).

En primer lugar, respecto a la presencia de las **experiencias de trauma en la infancia** evaluadas a través del CTQ, el grupo de pacientes experimentó mayor frecuencia de abuso emocional, físico y sexual y negligencia emocional y física que los grupos de hermanos y controles. Estos resultados son acordes a resultados previos descritos en la literatura que nos hablaban de una clara tendencia a la mayor presencia de síntomas psicóticos y diagnóstico de esquizofrenia en sujetos que habían experimentado experiencias traumáticas en la infancia (Cutajar et al., 2010; Daruy-Filho et al., 2011). Respecto a los hermanos, las experiencias de trauma en la infancia, en todos los subtipos (trauma emocional, físico y sexual, y negligencia emocional) a excepción de la negligencia física, fueron más frecuentes en ellos que en los controles. Parece razonable pensar que estas diferencias se deben a que los hermanos de pacientes han compartido con los propios pacientes entornos familiares que implicaban un mayor nivel de exposición a estas experiencias que los entornos de los controles (Arseneault et al., 2011; Friedrich & Wheeler, 1982; Rutter & Quinton, 1984; van Winkel, 2015). Estos datos apuntan en la dirección de existencia de un continuo de riesgo a la exposición al trauma entre pacientes, hermanos y controles, consonante con hallazgos en la literatura previa que evidenciaban tasas intermedias de trauma en hermanos respecto de pacientes y controles (Heins et al., 2011), además de ser congruentes con toda la literatura previa que relaciona la

Discusión

esquizotipia y los APS con una mayor frecuencia de experiencias traumáticas en la infancia (Johnson et al., 2001; Steel et al., 2009). Por otra parte, el hecho de que el grupo de hermanos presente también experiencias traumáticas aunque en menor grado que los pacientes, puede ser asumido como una forma de paliar el sesgo que en ocasiones se asume con respecto al cuestionamiento de la veracidad del relato respecto de los pacientes, dado que las altas tasas de experiencias traumáticas en el pacientes están en ocasiones cuestionadas por sesgos del relato (ej: pacientes que relatan experiencias traumáticas que nunca se produjeron o son vividas de forma exagerada en el contexto de sintomatología psicótica)(Morgan & Fisher, 2007). En este sentido, el hecho de que los hermanos también refieran la presencia de estas experiencias puede estar dando fiabilidad a la veracidad de las respuestas y solidez de estos resultados. Sin embargo, no todos los estudios cuestionan la validez de la prevalencia de experiencias traumáticas en la infancia de pacientes con psicosis; otros estudios han mostrado cómo los relatos retrospectivos de experiencias traumáticas tanto en población general como psiquiátrica, son válidos (Bendall, Alvarez-Jimenez, Nelson, & McGorry, 2013; Cotter, Drake, & Yung, 2016; Fisher et al., 2009; Thompson et al., 2010), e incluso las tasas de prevalencia de maltrato infantil son susceptibles de ser menores de lo real debido a sesgos debidos al olvido o a dificultades para reconocer o compartir las experiencias vividas (Hardt & Rutter, 2004).

Las discordancias en experiencias traumáticas en la infancia relativas al contexto familiar entre pacientes y hermanos (los pacientes con un trastorno psicótico presentan más experiencias traumáticas que sus hermanos) invita a realizar una asociación casi directa entre trauma y psicosis (Cutajar et al., 2010; Daruy-Filho et al., 2011). En este sentido, la literatura describe cómo el comportamiento parental duro o punitivo dirigido hacia uno de los hermanos en el contexto familiar, puede tener un efecto “protector” para el otro hermano dentro de la misma familia (fenómeno denominado como “Barricada al hermano”) (Feinberg, Neiderhiser, Simmens, Reiss, & Hetherington, 2000). Los hijos que han sido en términos generales tratados con afecto, pueden beneficiarse de la presencia de un hermano en la familia, que tenga mal comportamiento y que reciba especiales críticas o rechazo por parte de sus padres. Este proceso está basado en las teorías de la “comparación social” que postulan que en ausencia información o de estándares bien definidos, las personas tendemos a establecer un autoconcepto y otros procesos relacionados con nuestra personalidad en base a procesos de comparación con figuras de nuestro entorno parecidas a nosotros (Festinger, 1954). Sin embargo, la asociación entre más experiencias traumáticas infantiles y más sintomatología psicótica dentro de la misma familia, no permite hacer relaciones causales (Arseneault et al., 2011). El niño que dentro de una familia es expuesto a más hostilidad por parte de los padres, no tiene por qué serlo por azar. Bien podría ocurrir que los chicos más vulnerables para padecer psicosis (con más dificultades

Discusión

premórbidas) fueran de forma selectiva peor tratados dentro del grupo familiar, de lo que además se “beneficiaría” el niño ya a priori menos vulnerable, por el efecto previamente comentado (Feinberg et al., 2000). En cualquier caso, existen estudios que plantean que existen correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales como consecuencia de la exposición a acontecimientos traumáticos. Por ejemplo, Elzinga et al. (2008) postula la pérdida de materia gris a nivel de cortex prefrontal, lo que podría explicar dificultades en la reacción al estrés a través de, entre otras, alteraciones en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) o mecanismos relacionados con la secreción de glucocorticoides que alteran el sistema dopaminérgico mesocortical. Esto último ampliamente identificado como factor de riesgo (combinado con el riesgo genético) para el desarrollo de la psicosis (Niwa et al., 2013; Teicher, Andersen, Polcari, Anderson, & Navalta, 2002).

En referencia a las **experiencias de acoso escolar, tanto emocional como físico**, la presencia de más prevalencia de maltrato social en pacientes es consonante con hallazgos previos (Varese et al., 2012b). Este hallazgo también sería congruente con lo postulado por Bebbington et al. (2004), en torno a la idea de que los pacientes con trastorno esquizofreniforme muestran de base peores habilidades de afrontamiento (menos habilidades en la búsqueda de apoyo social y menos capacidad para organizar el material traumático de forma adaptativa), de forma que resultan más proclives a estar expuestos a

situaciones de acoso en la escuela, siendo más vulnerables a la hora de recibir intimidación que la población general.

Respecto de los hermanos, los resultados no mostraron que las experiencias de acoso escolar fueran más frecuentes en este grupo que en los controles, en contraste con lo observado al examinar los acontecimientos de trauma medidos con el CTQ, (de forma contradictoria a las evidencias en la literatura que sí relacionan experiencias de acoso escolar con niveles más elevados de síntomas esquizotípicos o síntomas psicóticos subclínicos anteriormente expuestas (Raine et al., 2011b). Una explicación de la diferencia encontrada entre trauma infantil y acoso escolar puede ser que la exposición a acoso escolar es más independiente del ambiente familiar, al contrario que el trauma o el abuso, que se suele dar en un contexto compartido entre pacientes y hermanos.

En relación a **los eventos vitales estresantes** vividos en el último año, existe un aumento de los mismos, significativo y relevante (tamaño del efecto moderado) en pacientes y hermanos con respecto a controles. A pesar de que hay una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de eventos estresantes recientes entre pacientes y hermanos a favor de estos últimos, aunque esta diferencia es poco relevante (tamaño de efecto pequeño, $d=0.16$) y parece significativa dado el gran tamaño muestral disponible. Los datos que aportan estudios previos al respecto, nos hablan de una relación clara entre mayor frecuencia de eventos vitales estresantes y desarrollo de trastornos psicóticos. (Malla et al., 1990;

Discusión

Ventura et al., 1989). No obstante, el nivel de exposición de los pacientes y los hermanos continúa siendo mayor que el de los controles, algo repetido por la literatura (Heins et al., 2011; Johnson et al., 2001; Myin-Germeys et al., 2003; Steel et al., 2009). Los resultados sí parecen apuntar a la posible existencia de ciertos factores relacionados con el entorno y la movilización de recursos de las personas con un diagnóstico de esquizofrenia que les "proteja" de estar expuestos a acontecimientos amenazantes frente a sus hermanos no afectados, explicándose así las ligeras diferencias encontradas.

Por último, respecto **al consumo de cannabis**, el grupo de pacientes con esquizofrenia reconoció haber consumido cannabis en alguna ocasión en mayor proporción que el grupo de controles (7,5 % de diferencia) y hermanos no afectados (5,6 %). La edad de inicio no muestra grandes diferencias entre los grupos (diferencias estadísticas con un tamaño de efecto menor que $d=0,2$). Un mayor porcentaje de controles hace algún consumo actual (23,6 % frente al 16,9 % de los hermanos y algo menos de un 11 % de los pacientes), pero sin embargo la frecuencia de uso es mayor en pacientes (el 50 % de los pacientes que consumen lo hace al menos algunas veces al mes, frente a un 43 % de los hermanos y un 47 % de los controles). La literatura existente en este sentido apunta hacia una mayor prevalencia de consumo de cannabis (abuso y dependencia) entre pacientes con primeros episodios psicóticos (el doble que en la población general) (Barnett et al., 2007). Según estudios previos, tanto el inicio de trastornos psicóticos como su mantenimiento,

tiene mayor incidencia en la población que consume cannabis (Kuepper et al., 2011; Parakh & Basu, 2013; van Os et al., 2002b). A pesar de que más controles en este estudio presentan consumo actual de cannabis que los pacientes, el uso de aquellos parece ser más recreativo, pues la frecuencia de uso es menor (con más del 50 % de los controles que consumen reportando una frecuencia de uso de cómo mucho “algunas veces al año”).

3. Relación entre la sintomatología psicótica atenuada y la presencia de factores ambientales de riesgo en pacientes, hermanos y controles

De acuerdo a la hipótesis inicial de que existiría una relación positiva entre la presencia de factores ambientales de riesgo y los síntomas psicóticos atenuados evaluados a través de la escala CAPE a lo largo del continuo (pacientes, hermanos y controles) independientemente del grupo que observemos y que confirmase el peso de las variables de riesgo ambiental sobre la sintomatología atenuada a expensas del grupo de vulnerabilidad al que se pertenezca, los resultados fueron dispares en función del factor de riesgo contemplado. En el caso de los efectos del acoso escolar y de los eventos amenazantes recientes, hay una mayor puntuación en sintomatología positiva atenuada en pacientes, hermanos y controles cuando han estado expuestos a acoso escolar, tanto físico como emocional. Esto es, a mayor frecuencia y/o gravedad de acoso, mayor puntuación en esta

Discusión

dimensión positiva. Respecto a los pacientes, el acoso escolar también aumenta la sintomatología negativa y la depresiva atenuada. En los hermanos los resultados son muy parecidos a los hallados en pacientes (excepto la ausencia de correlación entre acoso físico y sintomatología depresiva) y en controles, parece que sólo la frecuencia de acoso correlaciona con sintomatología negativa y depresiva. Los acontecimientos vitales estresantes recientes también tienen un impacto positivo, de tamaño pequeño, en los 3 dominios sintomáticos y en los 3 grupos de sujetos. Estos resultados son congruentes con lo que indica la literatura previa que establece una asociación directa entre la presencia de acoso escolar y sintomatología subclínica o atenuada (Fung & Raine, 2012; Raine et al., 2011a).

En el caso de trauma infantil, excepto la negligencia física, que parece afectar sólo a pacientes y hermanos, el resto de situaciones de trauma correlacionan con sintomatología positiva, negativa y depresiva atenuada en los 3 grupos de sujetos, siendo el impacto mayor el del trauma emocional (con correlaciones en un rango de $r = 0.28-0.41$ sobre los distintos síntomas y sujetos). Estos resultados apuntan a que parece existir una clara tendencia a la relación positiva y constante a lo largo del continuo de la psicosis, de manera que independientemente del grupo de riesgo que analicemos, encontramos dicha relación (a mayor presencia de factores ambientales de riesgo, mayor presencia de sintomatología psicótica atenuada en sus tres dimensiones). Estos datos, en consonancia con hallazgos previos (Heins et al., 2011), vendrían a

avalar el peso del impacto ambiental en la expresión del fenotipo psicótico de forma independiente al riesgo genético o familiar. Sin embargo, el hecho de que en el grupo de controles se observara esta relación de manera menos consistente, y en la mayoría de los casos con coeficientes de correlación ligeramente más bajos que en el grupo de pacientes con esquizofrenia y de hermanos no afectados, parece apuntar en la dirección de la vulnerabilidad compartida entre los pacientes y sus hermanos. Esto apoyaría el hecho de que la relación entre fenotipo atenuado y factores ambientales no es del todo independiente del factor de vulnerabilidad familiar o genética (Heins et al., 2011).

Sin embargo, en relación con el efecto del cannabis sobre la sintomatología psicótica atenuada, no se confirma nuestra hipótesis. Sólo en controles vemos una asociación (negativa) entre el consumo y la sintomatología psicótica atenuada o el fenotipo psicótico. La frecuencia y el consumo actual se relacionaron inversamente con la sintomatología psicótica atenuada, tanto positiva, como negativa y depresiva. En pacientes y hermanos, únicamente se detectó relación significativa entre el consumo de cannabis y la subescala de "depresión". Además, en los hermanos hubo una relación significativa inversa entre haber consumido en alguna ocasión y la subescala de depresión. Estos resultados parecen ir en la línea de que el consumo de cannabis opera sobre la expresión de la psicosis de forma independiente a la vulnerabilidad familiar o genética (Leweke & Koethe, 2008). Es precisamente el grupo de menor riesgo el que sufre algún impacto al consumo de cannabis (de forma inversa) en

Discusión

lo que a síntomas psicóticos atenuados se refiere. De hecho, parece que el consumo actual de cannabis mitiga la sintomatología atenuada tanto positiva, como negativa, como depresiva en el grupo de controles. En cualquier caso estos datos contradicen la idea de que existe una clara relación entre el consumo de cannabis y la sintomatología psicótica atenuada (Barkus & Lewis, 2008; Henquet et al., 2004; Van Os et al., 2002a; Williams et al., 1996). Estos resultados se discuten en profundidad teniendo en cuenta el efecto conjunto de todos los factores estudiados en los subsiguientes apartados.

4. Efecto de la exposición a factores ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo y negativo en pacientes, hermanos y controles

La hipótesis planteada sobre el efecto de la exposición a factores ambientales sobre la expresión del fenotipo psicosis se confirma o refuta en función del grupo de pertenencia del sujeto y el factor de riesgo contemplado. A continuación se discute detalladamente cada uno de ellos.

4.1. Exposición a trauma en la infancia

Los resultados obtenidos indican que existe un efecto de la exposición a trauma en la infancia y la presencia de sintomatología en la expresión de la dimensión positiva y negativa del fenotipo psicótico (CS-

POS y CS-NEG). Estos resultados van en la dirección de estudios previos que relacionaban la presencia de trauma en la infancia y la sintomatología esquizotípica (Arseneault et al., 2011; De Loore et al., 2007; Kelleher et al., 2008; Lataster et al., 2006; Schreier et al., 2009; Spauwen et al., 2006; Wigman et al., 2012).

Se observan, para todas las formas de trauma en la infancia, (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física), resultados homogéneos en torno a la presencia de mayor **expresión del fenotipo psicótico positivo** en los hermanos expuestos a dichas experiencias traumáticas frente a los hermanos no expuestos con tamaños del efectos de moderados ($d = 0.42-0.54$) y frente a los controles expuestos con tamaños del efecto incluso superiores ($d = 0.78-0.87$), tal y como apuntaban las hipótesis de este estudio. En esta misma dirección, los controles expuestos a trauma en la infancia presentaron sistemáticamente (salvo en abuso sexual y emocional), incluso, puntuaciones inferiores que los hermanos no expuestos ($d = 0.33-0.53$).

Estos resultados reforzarían la hipótesis del trauma en la infancia como posible potenciador ambiental de la expresión fenotípica de la vulnerabilidad genética o familiar compartida entre el fenómeno psicótico clínico y subclínico, acorde con numerosas referencias en la literatura que apuntan a un efecto específico del trauma y experiencias de estrés sobre la sintomatología positiva (Lardinois, Lataster, Mengelers,

Discusión

Van Os, & Myin-Germeys, 2011; Scott, Chant, Andrews, Martin, & McGRATH, 2007; Shevlin et al., 2007).

Estos datos parecen apuntar en la dirección de la importancia de la exposición al trauma en la infancia sobre la sintomatología subclínica y su impacto diferencial en función del riesgo genético (evidentemente mayor en hermanos que en controles). La importancia de esta variable se eleva al recordar que los hermanos expuestos llegaron a presentar puntuaciones similares e incluso superiores a los pacientes no expuestos. Estos resultados son congruentes con estudios previos que sí ratificaban una relación genes x trauma estudiando genes candidatos en dicha relación (Alemany, Arias, Aguilera, Villa, Moya, Ibáñez, et al., 2011). En cambio hay otros estudios que plantean que no se evidencia tal relación si la aproximación al riesgo genético se realiza de manera indirecta. Por ejemplo, el estudio de Wigman et al. (2012) planteó que no existía interacción del trauma con el riesgo genético si éste se definía en función de presencia de psicopatología en los padres (una medida de vulnerabilidad genética indirecta que según otros autores plantean no sería fiable dado que no se trata de un estudio de genes candidatos. (Friedrich & Wheeler, 1982) (Kelleher et al., 1994). De hecho, en nuestro estudio, la relación entre los pacientes y los hermanos no se puede atribuir únicamente a aspectos de familiaridad o genética, dado que comparten otros factores inespecíficos (perfil psico-social familiar, estilos educativos, factores de riesgo etc...). Además, según lo expuesto por otros autores, la presencia de síntomas clínicos en pacientes (entendida

como una medida indirecta de la vulnerabilidad genética del grupo de hermanos no afectos) no tiene por qué responder únicamente a un riesgo genético, sino que podría derivarse de otros muchos factores causales independientes de la vulnerabilidad genética (Arseneault et al., 2011; Friedrich & Wheeler, 1982; Rutter & Quinton, 1984). Esto indica la pertinencia de ser cautelosos a la hora de hablar de riesgo o vulnerabilidad genética al extraer conclusiones de nuestro estudio. Estudiamos de forma global la vulnerabilidad familiar, postulando que pacientes y hermanos comparten además de una determinada carga genética, unos determinados factores psicosociales que también los configuran como grupo de riesgo. En este sentido cabe destacar que se aisló el efecto que tenía sobre esta relación el pertenecer a una misma familia en la muestra global de pacientes hermanos encontrando que dicho efecto era mínimo. Este hecho esclarece en parte la relación vulnerabilidad familiar x trauma, descartando aquellos componentes que tienen que ver con pertenecer a una determinada familia, que no parecen estar moderando esta relación (Friedrich & Wheeler, 1982; Kelleher et al., 1994)

Respecto a la **expresión del fenotipo psicótico negativo** los resultados obtenidos fueron muy similares, a excepción del caso del abuso físico en el que la puntuación de los hermanos expuestos y la de los no expuestos no difirieron. También según lo postulado en el presente estudio, los hermanos expuestos y no expuestos a experiencias traumáticas en la infancia presentaron significativamente mayor

Discusión

sintomatología subclínica negativa que los controles expuestos, con tamaños del efecto grandes ($d > 0.80$).

A modo de resumen, si se analiza la variable trauma total o presencia de algún trauma en la infancia independientemente del tipo, vemos cómo, de forma congruente con lo hipotetizado en este estudio, los hermanos expuestos a al menos una experiencia de trauma en la infancia presentan mayores niveles de expresión del fenotipo psicótico tanto positivo como negativo que los hermanos que no han estado expuestos a ninguna experiencia traumática (la exposición a factores ambientales de riesgo como el trauma en la infancia potencia la expresión de la vulnerabilidad genética o familiar). Por otra parte, los hermanos expuestos a una o más experiencias traumáticas en la infancia presentan más sintomatología subclínica positiva y negativa que los controles expuestos a una o más experiencias traumáticas (ante los mismos factores de riesgo ambiental, los sujetos con mayor vulnerabilidad familiar presentan mayor expresión fenotípica a nivel de síntomas positivos y negativos). Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que en el caso del trauma en la infancia y la expresión del fenotipo psicótico, la vulnerabilidad familiar y ambiental estaría mediando en la expresión de dichos síntomas con poca probabilidad de forma aislada.

4.2. Exposición a acoso escolar

En lo que se refiere a acoso escolar, al igual que en el caso del trauma en la infancia, existe un efecto de haber sufrido acoso en la infancia en la sintomatología psicótica atenuada, tanto positiva como negativa, en función del grupo.

Aunque al igual que en referencia al trauma en la infancia los hermanos expuestos presentaron puntuaciones similares e incluso superiores que los pacientes no expuestos, en este caso los hermanos expuestos a experiencias de acoso escolar no presentaron significativamente mayores niveles de expresión de **fenotipo psicótico positivo** que los hermanos no expuestos a acoso o que los controles expuestos a este mismo factor ambiental.

Sin embargo, en lo que a **sintomatología negativa** se refiere, y acorde con lo hipotetizado en este estudio, los hermanos expuestos a acoso escolar, presentaron más síntomas psicóticos atenuados negativos que los hermanos no expuestos y que los controles expuestos con tamaños del efecto moderados ($d = 0.35$ y 0.42 , respectivamente) . Del mismo modo, los hermanos expuestos a acoso escolar, presentaron más sintomatología negativa que los controles no expuestos a ese mismo factor de riesgo.

Atendiendo a estos resultados se puede concluir que la hipótesis se cumple parcialmente. Se reforzaría la hipótesis del acoso escolar como posible potenciador de la expresión fenotípica a nivel de síntomas

Discusión

negativos de una vulnerabilidad familiar o genética existente en los hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a la expresión del fenotipo psicótico positivo apuntarían en la dirección opuesta, de tal forma que parece que el acoso escolar no estaría mediando en la relación entre vulnerabilidad familiar y expresión fenotípica positiva, en contra de hallazgos previos mencionados que apuntaban la tendencia contraria (una relación específica entre experiencias traumáticas y estresantes en la infancia y la sintomatología psicótica positiva (Lataster et al., 2006; Scott et al., 2007; Shevlin et al., 2007). Parece que las experiencias de acoso escolar operan de forma particular sobre la sintomatología positiva en contra de lo esperado y de lo constatado con el resto de experiencias traumáticas en la infancia según nuestros resultados.

Quizá estos resultados podrían también ser atribuidos a la posible existencia de otro tipo de factores que “protegen” a los hermanos en lo relativo a experiencias de tipo acoso escolar, de manera que pese a ser sujetos vulnerables a nivel familiar y estar expuestos a factores de riesgo no sobrepasan el umbral de la sintomatología clínica, en contra de las mencionadas teorías que hablan de una vulnerabilidad compartida ente pacientes y hermanos en lo relativo a la reactividad emocional ante situaciones traumáticas o de estrés que se traducen en una mayor expresión sintomática positiva (Lataster, Wichers, et al., 2009; Scott et al., 2007; Shevlin et al., 2007).

Además, la comparación de estar expuesto o no a acoso escolar entre pares (p.ej, pacientes expuestos frente a no expuestos), únicamente resultó significativa en el caso de los pacientes. Este dato contradice algunos estudios que evidenciaban una asociación clara del acoso escolar en población general con los niveles de esquizotipia en sus tres dimensiones, estando todas las formas de agresión entre iguales vinculadas con la personalidad esquizotípica tanto en hombres como mujeres y en todos los grupos de edad. (Raine et al., 2011b).

4.3. Exposición a eventos amenazantes en el último año

La **expresión de fenotipo psicótico positivo** se distribuyó de manera desigual en función de si los pacientes con esquizofrenia, hermanos no afectos y controles, habían estado expuestos o no a eventos amenazantes en el último año.

En contra de lo hipotetizado, los hermanos expuestos a eventos amenazantes en el último año no presentaron mayores niveles de sintomatología positiva que los hermanos no expuestos. En este sentido, parece que este factor no estaría actuando como potenciador de la vulnerabilidad familiar en la expresión del fenotipo psicótico positivo. Sin embargo, los hermanos expuestos a eventos amenazantes mostraron significativamente menores niveles de síntomas positivos tanto respecto del grupo de pacientes expuestos como de los no expuestos (aunque en el caso último el tamaño del efecto es prácticamente inapreciable [$d =$

Discusión

0.10]). En este mismo apartado se constató que los hermanos estaban más frecuentemente expuestos a eventos amenazantes que los pacientes. Sin embargo, el impacto de estos eventos sobre la expresión del fenotipo psicótico positivo de los hermanos no elevó esta puntuación al nivel de la obtenida por los pacientes no expuestos, como por ejemplo se observó en el caso del trauma en la infancia.

En global, nuestros datos parecen apuntar en la dirección de que los factores relacionados con el trauma en la infancia en el contexto familiar (experiencias de abuso y negligencia) impactaron a nivel fenotípico sobre una supuesta vulnerabilidad compartida entre pacientes y sus hermanos, sin embargo, cuando el estresor tiene que ver con experiencias fuera del contexto familiar (acoso escolar) o en la vida adulta (eventos vitales estresantes recientes) los hermanos de pacientes pese a estar más expuestos, muestran una menor repercusión a nivel sintomático (al menos a nivel de síntomas positivos), o lo que es lo mismo expresan menos la vulnerabilidad a la psicosis en la dimensión positiva.

Kocsis-Bogár et al. (2013), hipotetizaba en su estudio que tanto la falta de habilidades de afrontamiento como la búsqueda de apoyo social en personas con altos niveles de esquizotipia podían estar vinculadas con una mayor frecuencia de eventos vitales estresantes y peor vivencia subjetiva de los mismos. En esta misma línea, en el caso de los hallazgos derivados del presente estudio, se podría hipotetizar también sobre el desarrollo de habilidades de afrontamiento adecuadas en el grupo de hermanos de pacientes con esquizofrenia, que expuestos

a mayores factores de estrés durante el último año, (que incluso podrían estar vinculados con el rol de cuidador), hayan desarrollado estrategias de afrontamiento al estrés que permitan un mejor manejo emocional y un menor nivel de desarrollo de sintomatología subclínica.

Por otra parte, los hermanos que habían sido expuestos a eventos amenazantes sí presentaron significativamente mayores niveles de síntomas positivos que los controles expuestos a ese mismo factor de riesgo pero con un tamaño del efecto “pequeño-moderado” ($d = 0.27$). En este caso sí parece que los eventos amenazantes estarían potenciando la expresión de la vulnerabilidad familiar en lo referente a síntomas positivos cuando comparamos a los hermanos con población general. Por último, los hermanos no expuestos no difirieron significativamente de los controles expuestos.

La tendencia respecto a la **expresión del fenotipo psicótico negativo** fue parecida, salvo que en este caso los hermanos expuestos sí presentaron puntuaciones significativamente superiores a los hermanos no expuestos ($d = 0.28$). Se confirmaron también la hipótesis planteada en lo relativo a la comparación entre los hermanos expuestos a eventos amenazantes frente a los controles expuestos. Los primeros mostraron mayores niveles de síntomas negativos que los segundos. Además los hermanos no expuestos presentaron puntuaciones sensiblemente superiores que los controles expuestos (aunque no significativamente). Estos resultados parecen por tanto ir en la línea de que la vivencia de

eventos amenazantes potencia la vulnerabilidad familiar a la hora de expresar síntomas negativos.

4.4. Exposición al consumo de cannabis

Al contemplar el consumo de cannabis como factor de riesgo, en contra de lo esperado, no se evidenció mayor expresión del **fenotipo psicótico positivo** en hermanos expuestos al consumo de cannabis en comparación con los hermanos no expuestos ni los controles expuestos.

Además, los hermanos consumidores de cannabis presentaron significativamente menor expresión de fenotipo psicótico positivo que los pacientes, tanto si estos eran consumidores como si no, con tamaños del efecto moderados ($d = 0.43$).

Como ha sido descrito en el apartado de 3.4 de la introducción, los estudios existentes hasta la fecha que incluían familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia y que analizaban la relación entre el consumo de cannabis y la sintomatología psicótica atenuada, se basaban en el modelo de interacción GxA de cara a analizar la posible contribución del componente genético y de la familiaridad junto con el efecto de factores ambientales de riesgo en el desarrollo del fenotipo psicótico.

Los estudios previos que analizaban la relación entre consumo de cannabis y sintomatología psicótica subclínica, si bien no han estado libres de controversia (ver apartado 3.4 de la introducción), sí apuntaban

hacía la existencia en estudios poblacionales de una asociación entre el consumo de cannabis y las experiencias tanto de tipo positivo como negativo de la psicosis (Stefanis, Delespaul, et al., 2004; Stefanis et al., 2002), existiendo una concepción consensuada en la literatura científica del cannabis como factor de riesgo para la psicosis en general. Además los estudios poblacionales reportaban una relación dosis-respuesta entre cannabis y psicosis, encontrando una asociación más fuerte entre el uso frecuente y las experiencias psicóticas que entre el consumo de baja frecuencia y dichas experiencias (Moore et al., 2007). Respecto a estudios sobre familiares no afectados, la literatura evidenciaba presencia de mayor sintomatología psicótica positiva en hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia cuando éstos habían estado expuestos a consumo de cannabis que cuando no habían estado expuestos, de forma que a nivel de fenotipo psicótico positivo los hermanos expuestos a consumo de cannabis se parecían más a sus hermanos con diagnóstico de esquizofrenia (Genetic, 2011; van Winkel, 2015).

De esta forma, las hipótesis planteadas en este estudio pretendían replicar estos resultados contando con un mayor tamaño muestral, además de comparar también con sujetos sanos. Se postuló que el consumo de cannabis en el grupo de hermanos no afectados, potenciaría la expresión de la vulnerabilidad a la psicosis, de manera que los hermanos expuestos al consumo de cannabis se parecerían más al grupo de pacientes en cuanto a sintomatología psicótica subclínica positiva, y presentarían más sintomatología psicótica subclínica que los hermanos

Discusión

que no consumen cannabis. Así, los resultados obtenidos muestran un efecto significativo de la exposición al cannabis sobre la sintomatología psicótica subclínica en su dimensión positiva (CS-POS) como negativa (CS-NEG).

De forma más concreta, y en contra de lo esperado, estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que en el caso del efecto del consumo de cannabis sobre la sintomatología positiva, este factor de riesgo no potenciaría la expresión fenotípica de la vulnerabilidad genética o familiar existente, dado que cuando comparamos el grupo de vulnerabilidad genética (hermanos) expuestos al consumo de cannabis y no expuesto al consumo, la expresión fenotípica no varía de forma significativa. Sin embargo, cuando comparamos la muestra clínica (pacientes con diagnóstico de esquizofrenia) tanto en presencia de consumo como en ausencia del mismo, se observa significativamente mayores niveles de sintomatología positiva que el grupo de riesgo genético (hermanos), expuesto a este factor de riesgo ambiental. Estos resultados apoyarían la hipótesis de que el cannabis como factor de riesgo no impacta sobre la vulnerabilidad compartida entre pacientes y hermanos respecto de la expresión fenotípica de la sintomatología positiva.

Como se ha comentado previamente, en los análisis realizados se controló en el efecto de la variable "familiaridad", es decir se analizó la contribución que el factor pertenecer o no a la misma familia podía tener en esta relación, evidenciándose que el hecho de que dos sujetos

pertenecieran a la misma familia o no, tenía un efecto mínimo sobre la relación estudiada.

Los resultados obtenidos respecto de la variable cannabis no son congruentes con la literatura previa existente. Los hallazgos podrían estar apuntando hacia la existencia de otros posibles factores de protección que mediaran en la relación vulnerabilidad x estrés, de manera que los hermanos de personas con esquizofrenia, pese a compartir con sus hermanos posibles variables de vulnerabilidad genética o familiar y haber estado expuestos a un factor de riesgo ambiental como el consumo de cannabis, no han desarrollado síntomas clínicos de psicosis. Estos datos apuntarían hacia la posible existencia en ellos de otros factores de protección que les han servido para ser potencialmente más resistentes al desarrollo del trastorno clínico también respecto de estresores a los que se les presupone un efecto más "biológico" o más directo sobre el neurodesarrollo (cannabis) y no tan circunscrito a factores emocionales (experiencias traumáticas).

Nuestros resultados parecen continuar apuntando hacia las experiencias traumáticas en la infancia vividas en el contexto familiar como el factor con mayor peso sobre la expresión fenotípica positiva de la vulnerabilidad compartida entre pacientes y hermanos, frente a otro tipo de factores relativos a la infancia pero fuera del entorno familiar (acoso escolar), relativos a eventos estresantes pero en la edad adulta (eventos amenazantes en el último año) o factores no vinculados de forma directa con vivencias emocionales (consumo de cannabis).

Discusión

Una tendencia parecida se observa cuando analizamos las diferencias respecto de la **expresión del fenotipo negativa**. Los hermanos expuestos a consumo de cannabis no presentaron mayores niveles de sintomatología negativa que los no expuestos y los pacientes mostraron puntuaciones superiores tanto si consumían como si no. Sin embargo, los hermanos no expuestos sí presentaron una mayor expresión del fenotipo psicótico intermedio negativo que los controles expuestos, tal y como indicaban las hipótesis. De la misma forma que en el caso de la sintomatología positiva también, cuando analizamos el grupo de (pacientes), tanto los pacientes expuestos como no expuestos presentan mayores niveles de síntomas negativos subclínicos que el grupo de hermanos consumidores de cannabis, apoyando de nuevo la hipótesis de un mayor peso de la vulnerabilidad genética o familiar frente a la presencia de consumo de cannabis como factor causal en la variación fenotípica de la sintomatología psicótica negativa. Además en el caso de la sintomatología negativa, los hermanos expuestos al consumo de cannabis presentan mayores niveles de sintomatología negativa que los controles expuestos al mismo consumo, con un tamaño del efecto moderado ($d = 0.34$) (diferencias no encontradas en el caso de la sintomatología positiva). Estos datos también apoyarían la hipótesis de que la vulnerabilidad genética o familiar potencia la expresión de sintomatología negativa ante los mismos factores ambientales de riesgo.

5. Efecto diferencial del consumo de cannabis sobre la sintomatología positiva y negativa en el grupo de pacientes, hermanos y controles.

Como ya ha sido descrito, en la tabla 4.16 se observa que los pacientes con esquizofrenia estuvieron significativamente más expuestos al consumo de cannabis que sus hermanos no afectados y los controles. Este dato está en consonancia con estudios previos que ponen en relación el consumo de cannabis y la presencia de psicosis (Stefanis, Smyrnis, et al., 2004a; Stefanis, Smyrnis, et al., 2004b).

Sin embargo, atendiendo a nuestros datos, la hipótesis de que el consumo de cannabis tendrá mayor efecto sobre la sintomatología positiva que sobre la negativa, ha de rechazarse.

Al examinar la relación entre haber consumido cannabis y la expresión del fenotipo psicótico positivo, únicamente en los controles se observa una mayor puntuación entre los expuestos frente a los no expuestos, de forma congruente con estudios previos sobre población general que sí evidenciaban mayor nivel de sintomatología positiva en personas consumidoras. De hecho, en pacientes la expresión del fenotipo psicótico positivo fue similar entre los consumidores y los no consumidores (en contra de la literatura previa al respecto) y, en el caso de los hermanos, incluso inferior. Más claros son los resultados al examinar el fenotipo psicótico negativo. No se evidenciaron diferencias significativas entre haber consumido cannabis o no y la expresión del fenotipo negativo ni en pacientes con esquizofrenia, ni hermanos ni controles. De

Discusión

hecho, las puntuaciones generales en fenotipo negativo son sensiblemente superiores a las del positivo (independientemente de si había o no consumo), algo que contradice frontalmente la hipótesis de partida.

Por último, al examinar el papel del cannabis en conjunto y de forma sumativa con otros factores de riesgo en relación a la expresión del fenotipo psicótico positivo y negativo (modelo que se discutirá a continuación), los resultados no son muy diferentes. Atendiendo al conjunto de la muestra, independientemente de si se introduce el cannabis al principio o al final del modelo, su contribución a la varianza del fenotipo psicótico positivo y negativo es prácticamente nula. Concretando por grupos, en pacientes, el consumo de cannabis no tuvo un papel explicativo sobre la expresión del fenotipo positivo. Sin embargo, al examinar el negativo, el consumo de cannabis a partir de los 12 años resultó factor significativo conjuntamente con el consumo ocasional y frecuente (estos últimos, paradójicamente, como protectores). Respecto a los hermanos, el impacto del consumo de cannabis al examinar el fenotipo psicótico positivo resultó significativo y protector cuando el inicio de consumo se realizaba entre los 12 y los 16 años. Sin embargo, atendiendo a la expresión del fenotipo negativo, el consumo de cannabis no tuvo ningún papel significativo. Más claro se observa en controles donde ni el consumo de cannabis ni la edad de comienzo resultaron factores significativos del fenotipo psicótico positivo y negativo.

6. Efecto sumativo de los factores ambientales de riesgo sobre el fenotipo psicótico positivo y negativo en pacientes, hermanos y controles

El cumplimiento de la hipótesis del efecto sumativo de las variables de riesgo sobre la expresión fenotípica positiva y negativa, fue desigual en función de la variable y del grupo analizado.

Para poner a prueba esta hipótesis se planteó un modelo de regresión múltiple en el que se introdujeron "conjuntos de variables" en función de un criterio cronológico, tanto sobre el conjunto de la muestra como en cada uno de los grupos, dando lugar a cuatro modelos. Además se realizó un modelo alternativo con un criterio diferente respecto del orden de inclusión de los factores, que priorizó el consumo de cannabis en primer lugar, por su estudiado efecto sobre la sintomatología psicótica (ver apartado 3.6 de los métodos).

Atendiendo al conjunto de la muestra sin estratificar por diagnóstico, independientemente del orden de inclusión de los factores la hipótesis se confirma parcialmente. Existe un efecto aditivo de algunas variables de riesgo pero no de todas, sobre la expresión fenotípica positiva y negativa. Este dato contradice diversos estudios que refieren un efecto sumativo de la presencia de todos los factores ambientales incluidos en este estudio, sobre la sintomatología psicótica (Varese et al., 2012b). En concreto, en este estudio, la presencia de trauma en la infancia (específicamente el abuso emocional, físico y sexual sobre los síntomas positivos y los mismos factores además de la negligencia

Discusión

emocional en los síntomas negativos) y la presencia de eventos amenazantes en el último año, explicaron el mayor porcentaje de la varianza de sintomatología-fenotipo psicótico sin que la presencia de acoso escolar o el consumo de cannabis supusieran aportes significativos.

Respecto al grupo de pacientes con esquizofrenia, se rechaza parcialmente la hipótesis del efecto sinérgico, independientemente del criterio de inclusión de variables. Atendiendo al fenotipo psicótico positivo, únicamente se detecta un efecto sinérgico de las variables relacionadas con el trauma (emocional, físico y sexual) sobre la varianza total. La presencia de acoso escolar, el consumo de cannabis o la presencia de eventos amenazantes no supuso ningún aporte significativo. Sin embargo, al examinar el fenotipo psicótico negativo, a la sinergia de las variables de trauma (en este caso emocional, físico y negligencia emocional), se une como factor protector (con coeficiente negativo) el consumo de cannabis frecuente u ocasional y una edad de comienzo a partir de los 12 años.

Atendiendo a la muestra de hermanos, se confirma parcialmente la hipótesis, ya que aunque algunas de las variables como el abuso emocional, la negligencia física, el consumo de cannabis y la edad de inicio del mismo o el haber experimentado eventos estresantes en el último año resultaron ser factores significativos sobre el fenotipo psicótico positivo, su efecto sobre el incremento de la varianza fue prácticamente nulo. Resultados parecidos se observaron respecto del fenotipo psicótico negativo, donde la presencia de negligencia emocional y la presencia

de frecuentes eventos amenazantes en el último año fueron los únicos factores significativos de la expresión del fenotipo psicótico negativo, aunque con escaso peso sobre la varianza explicada. Un dato relevante es que la presencia de trauma en la infancia permanece como un factor explicativo en los hermanos, pero con menor poder explicativo que en el caso de los pacientes, tal y como sugieren algunos estudios que plantean una mayor frecuencia e impacto de los acontecimientos traumáticos en los pacientes con esquizofrenia (Varese et al., 2012b). Además, no existe efecto sinérgico entre los diferentes tipos de trauma al examinar la expresión del fenotipo psicótico negativo (únicamente resultó significativa la negligencia emocional). Al trauma se añadió, aunque con escaso peso, la presencia de acontecimientos amenazantes en el último año (variable ausente en el caso de los pacientes). Parece que la expresión del fenotipo positivo y negativo de los hermanos es más vulnerable a la presencia de acontecimientos ambientales amenazantes que los propios pacientes.

Para finalizar, en el caso de los controles, únicamente la presencia de eventos amenazantes en la actualidad mostraron un poder explicativo de consideración, por lo que se ha de rechazar la hipótesis del efecto sumativo de los factores ambientales. No obstante, sobre la expresión del fenotipo psicótico positivo, a los eventos amenazantes en el último año se añadió muy modestamente la presencia de abuso emocional en la infancia. Sobre la expresión del fenotipo negativo, se unió como “factor protector” la edad de comienzo temprana (antes de

Discusión

los 11 años), aunque de nuevo sin prácticamente impacto sobre la varianza explicada.

A nivel global, se puede observar que en los pacientes con esquizofrenia el poder sumativo de los factores de riesgo se concentra en las variables relacionadas con el trauma en la infancia, tanto en la sintomatología psicótica positiva como negativa, sin que exista un efecto sumativo con otro tipo de factores de riesgo. Si bien el metaanálisis de Varese et al. (2012b) refiere que existe un efecto sumativo sobre el riesgo de psicosis, también plantea que no existe un poder explicativo significativamente superior entre los diferentes tipos de factores de riesgo por separado, algo que contradice los resultados de este trabajo. Además el efecto del cannabis es menor o incluso contrario del esperado. Conforme el foco de atención se aleja del grupo de pacientes con esquizofrenia (grupo de mayor vulnerabilidad), se observa que las variables relacionadas con el trauma van perdiendo peso, tal y como puede observarse en el grupo de hermanos no afectados, hasta desaparecer en pro del poder explicativo de los eventos amenazantes en el último año, en el grupo de controles.

Si bien el efecto del cannabis sobre la sintomatología psicótica clínica y subclínica está ampliamente estudiado y demostrado (Calkins et al., 2014; Stefanis et al., 2002; Stefanis, Van Os, et al., 2004), como ya ha sido previamente comentado, el efecto observado en este estudio del consumo del cannabis sobre la expresión del fenotipo psicótico positivo (con una relación nula) y el negativo (con una relación inversa),

contradice lo que buena parte de la literatura indica. Una posible explicación podría ser que los pacientes con esquizofrenia que más expresión fenotípica negativa presentan, consumen en menor medida debido a los efectos devastadores de la enfermedad. Otra explicación alternativa podría plantear que el consumo de cannabis podría tener un efecto "terapéutico" sobre algunos síntomas y que su uso puede estar mediado con motivaciones de "automedicación", tal y como sugieren algunos estudios (Boys et al., 2001; Gregg et al., 2009; Kolliakou et al., 2011).

En definitiva, estos resultados reabren el debate acerca de la direccionalidad de la relación entre el cannabis y la psicosis. Como se ha comentado anteriormente, de la misma forma que ocurre con otros de los factores de riesgo históricamente relacionados con la psicosis, la relación entre la psicosis y el cannabis no queda exenta de conflictos cuando se ha tratado de dilucidar si es la sintomatología pre o prodrómica de la esquizofrenia la que lleva al consumo de cannabis, o el consumo de cannabis el que lleva a la sintomatología psicótica (Hamilton, 2017; Spencer, 1970).

Además, como ha sido expuesto en el apartado previo, cuando se ha analizado el efecto del cannabis tanto sobre la sintomatología positiva como negativa de añadido al efecto de otros posibles factores, independientemente de si el cannabis era añadido al final del modelo, sumado al efecto del respeto de factores ambientales de riesgo como cuando se añadía en primer lugar, su contribución a la varianza del

Discusión

fenotipo psicótico positivo y negativo era prácticamente nula. Estos resultados son congruentes con los recientes hallazgos de Jones, Calkins, Scott, Bach y Gur (2017), que no encontraron apenas asociación entre el consumo de cannabis y sintomatología psicótica en una muestra de adolescentes después de controlar otras posibles variables de confusión como el uso de otras sustancias, la exposición al trauma u otra psicopatología comórbida. A la luz de estas evidencias y sirviéndonos de los hallazgos obtenidos en este estudio, sin duda cobra vital importancia el papel que tanto las experiencias traumáticas en la infancia como otros posibles factores de confusión pueden tener en la extensamente estudiada relación cannabis-psicosis. Son escasos los estudios que han tenido en cuenta el potencial papel moderador que las experiencias traumáticas pueden tener en las evidenciadas relaciones entre consumo de cannabis y sintomatología psicótica en la comunidad científica.

De esta forma, es inevitable concluir señalando la importancia de que existan estudios epidemiológicos y prospectivos para poder dilucidar de forma definitiva la relación entre el cannabis y la psicosis.

7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

El presente estudio cuenta con una serie de limitaciones:

1. La muestra que compone este estudio es un extracto de un estudio más amplio, que ha sido detallado en el apartado de métodos, y que cuenta con reclutamiento por pares de cara a garantizar la homogeneidad entre los grupos en relación a diferentes variables sociodemográficas. No obstante, se han observado diferencias significativas en algunas variables sociodemográficas que se han utilizado como variables de control en los correspondientes análisis.
2. La siguiente limitación está directamente relacionada con la anterior. Este estudio es de naturaleza multicéntrica, lo que ha provocado que la calidad de recogida de datos fuera desigual. Esto ha resultado en cierta pérdida de información en algunos casos y variables, que en alguna de ellas ha llegado a ser considerables (p. ej. las variables relacionadas con el acoso escolar). Considerar estas variables suponía una importante pérdida muestral en algunos de los modelos realizados. Por el contrario, eliminarla restaría valor explicativo a estos modelos. Se ha optado por contemplar el influjo de estos valores perdidos codificándolos como una categoría aparte e incluyéndolos en los análisis de forma exploratoria para poder examinar su valor explicativo.

Discusión

3. El concepto de familiaridad se encuentra limitado ya de entrada dado que este estudio no contempla la inclusión de las correspondientes determinaciones correspondientes a un estudio genético. En cambio sí ha utilizado el concepto de vulnerabilidad familiar para determinar la vulnerabilidad latente común entre pacientes con esquizofrenia y sus hermanos no afectados. Este concepto implica una medida indirecta del riesgo genético, que tal y como indican algunos estudios no es perfecta, ya que también incluye otros componentes inherentes a la familia (estilos de crianza, habilidades de resolución de conflictos...) que compartirían tanto los pacientes con esquizofrenia como sus hermanos (Arseneault et al., 2011; Friedrich & Wheeler, 1982; Rutter & Quinton, 1984). El objeto de este trabajo pretende determinar el papel de dicha vulnerabilidad familiar sobre el fenotipo psicótico positivo y negativo y su interacción con factores ambientales de riesgo, por lo que el estudio de hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia como eslabón intermedio entre los propios pacientes y los controles es central. En este punto el estudio de la familiaridad es fundamental, pero tal y como ocurrió en el punto anterior, únicamente se dispuso de información acerca de la familiaridad (pareamiento de pacientes y hermanos de una misma familia) en un porcentaje limitado de casos. En esta ocasión, dado el carácter central de esta variable, no se consideró su supresión. Se realizaron análisis paralelos con y sin la variable familiaridad

sobre el conjunto muestral que sí tenía codificada esta variable, de cara a examinar diferencialmente su impacto. Una vez que se comprobó que no había diferencias al incluir tal variable, se decidió realizar el análisis prescindiendo de la misma de cara a preservar la potencia estadística del estudio.

4. En la evaluación de acontecimientos biográficos en pacientes con esquizofrenia se ha observado en múltiples estudios el denominado “*reporting bias*” o sesgo del relato (Morgan & Fisher, 2007), por el que los pacientes pueden dar información biográfica confusa o poco veraz, como consecuencia de los síntomas psicóticos. Este estudio puede estar afectado por este sesgo al contemplar recuerdo de experiencias de trauma en la infancia, de acoso escolar o consumo de cannabis. Sin embargo, como ha sido comentado, otros estudios han mostrado cómo los relatos retrospectivos de experiencias traumáticas tanto en población general como psiquiátrica, son válidos (Fisher et al., 2009), e incluso las tasas de prevalencia de maltrato infantil son susceptibles de ser menores de lo real debido a sesgos debidos al olvido o a dificultades para reconocer o compartir las experiencias vividas (Hardt & Rutter, 2004). No obstante, en este trabajo también se evalúan estas variables en hermanos no afectados por lo que su posible impacto ha sido controlado o mitigado al servir como contraste de la información prestada por los pacientes con

Discusión

esquizofrenia, tal y como sugieren algunos estudios (Heins et al., 2011).

En el caso de la evaluación acerca del consumo de cannabis, cabría también señalar que los datos acerca del consumo fueron referidos por los participantes y no contrastados a través de analíticas, lo cual supone una limitación añadida debido a sesgos que tengan que ver con dificultades para admitir o reconocer el consumo de sustancias.

5. Uno de los objetivos de este trabajo es el estudio del fenotipo psicótico positivo y negativo y su expresión en función de la exposición a diferentes factores ambientales de riesgo en tres grupos experimentales: pacientes, hermanos y controles. El diseño de este estudio no contempló una medida directa de este fenotipo para los tres grupos. En cambio sí se contó con la escala CAPE de sintomatología psicótica atenuada en los tres grupos como instrumento de evaluación de los SPAs y con la SIS-R para la evaluación de la sintomatología esquizotípica, únicamente en hermanos y controles (dado que la esquizotipia no es una medida que pueda ser evaluada en pacientes con esquizofrenia debido a un claro efecto techo). Como ha sido descrito, con el objeto de estudiar el fenotipo de la psicosis en los tres grupos, se generó una escala *ad hoc* (CS-POS y CS-NEG) que unificaba ambas medidas en base a estrategias utilizadas en estudios previos (van Winkel, 2015). De esta forma, podría ser argumentado que la CAPE y las

escala SIS-R miden constructos diferentes, sin embargo cabe señalar que tal y como se argumenta en van Winkel (2015), en este estudio se prioriza el análisis de la vulnerabilidad subyacente a la expresión del fenotipo psicótico que sí es compartida entre ambas escalas (Konings et al., 2006), independiente de los matices diferenciales entre ambos constructos (APSs y esquizotipia). Además se revisaron las correlaciones entre ambas escalas presentes en la literatura (Konings et al., 2006) (Liraud et al., 2004). Aún así, la escala utilizada en el presente estudio no deja de ser una medida indirecta del fenotipo psicótico positivo y negativo, realizada *ad hoc*, por lo que no cuenta con estudio psicométrico previo.

6. Por último, se ha realizado una regresión lineal múltiple con inclusión anidada de “*conjuntos o clusters*” de variables de riesgo de cara a conocer el poder explicativo de la varianza en la expresión del fenotipo psicótico positivo y negativo, tanto en pacientes con esquizofrenia como en sus hermanos no afectados y en controles. Si bien este modelo permite simplificar los resultados en 4 modelos subordinados, y por ende una extracción de conclusiones más simple, se considera que un modelo de regresión lineal múltiple “*stepwise*” en el que se introdujera por pasos cada una de las variables de riesgo, permitiría, desde la parsimonia, analizar de manera más pormenorizada el poder explicativo de cada una de

Discusión

las variables de riesgo sobre la expresión del fenotipo psicótico positivo y negativo.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de este trabajo son las siguientes:

1. Los hermanos de los pacientes con esquizofrenia representan un fenotipo intermedio en cuanto a sintomatología psicótica subclínica, presentando sintomatología psicótica atenuada y sintomatología esquizotípica de una intensidad intermedia en comparación con pacientes con esquizofrenia y controles sanos.
2. Existe un continuo en la prevalencia de acontecimientos traumáticos en la infancia de tipo abuso emocional, físico y sexual y de negligencia emocional y física, de manera que el grupo de pacientes con esquizofrenia presenta con más frecuencia todos estos tipos de acontecimientos que el grupo de los hermanos de pacientes, y éstos a su vez más que el grupo de controles sanos.
 - Respecto al acoso escolar, los pacientes presentan más antecedentes que los hermanos y los controles, sin que haya diferencias entre estos últimos.
3. Tanto los eventos traumáticos en la infancia como los eventos estresantes recientes se asocian con más sintomatología psicótica atenuada positiva y negativa en todos los grupos estudiados. El acoso escolar se asocia específicamente con la sintomatología atenuada positiva.
4. El consumo de cannabis (tanto actual como pasado) no se relaciona con mayor intensidad de síntomas psicóticos atenuados ni en pacientes ni en sus hermanos. En controles sí se evidenció una relación inversa entre consumo de cannabis y síntomas atenuados positivos y negativos.
5. La exposición a experiencias traumáticas en la infancia en los hermanos de pacientes con esquizofrenia (independientemente del tipo de abuso) resulta en un incremento del fenotipo psicótico tanto positivo como negativo (excepto en el caso del abuso físico, que no incrementa el fenotipo psicótico negativo).

Conclusiones

6. La exposición a los factores de riesgo evaluados en hermanos de pacientes con esquizofrenia resulta en un incremento de sintomatología positiva y negativa a un nivel que no se diferencia de la sintomatología presente en pacientes.
7. Teniendo en cuenta el conjunto de todos los sujetos participantes, los antecedentes de trauma en la infancia y la presencia de acontecimientos amenazantes recientes explican el mayor porcentaje de varianza en fenotipo psicótico positivo y negativo.
8. Respecto al efecto relativo de los distintos factores estudiados existe un efecto diferente en los distintos grupos de pacientes. Específicamente:
 - **En los pacientes con esquizofrenia**, los factores relacionados con el abuso en la infancia explican por sí solos el mayor porcentaje de la varianza del fenotipo psicótico positivo y negativo, sin que la inclusión de los otros factores de riesgo impliquen cambios significativos sobre el fenotipo psicótico.
 - **En el grupo de hermanos no afectados**, el consumo de cannabis, la edad de inicio del mismo, el haber estado expuesto a abuso en la infancia y experimentar frecuentes eventos amenazantes presentan un efecto sumativo sobre el fenotipo psicótico positivo, si bien la aportación de cada una de estas variables es escasa. Respecto al fenotipo negativo, únicamente la presencia de negligencia emocional en la infancia y la presencia de frecuentes eventos amenazantes resultaron ser factores explicativo de fenotipo psicótico aunque ambos con escaso peso sobre la varianza explicada.
 - **Respecto a los controles**, se observa que el principal poder explicativo tanto sobre el fenotipo psicótico positivo como el negativo es la presencia de eventos amenazantes en el último año.

9. El consumo de cannabis, su frecuencia o edad de inicio, una vez tenido en cuenta el factor abuso/trauma infantil y acontecimientos adversos recientes, no aporta nada relevante a la variabilidad del fenotipo psicótico en ninguno de los grupos estudiados.
10. No se ha observado efecto de la pertenencia a la misma familia en la variabilidad del fenotipo psicótico.

BIBLIOGRAFÍA

- Afifi, T. O., Mather, A., Boman, J., Fleisher, W., Enns, M. W., Macmillan, H., & Sareen, J. (2011a). Childhood adversity and personality disorders: results from a nationally representative population-based study. *J Psychiatr Res*, *45*(6), 814-822. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.008
- Afifi, T. O., Mather, A., Boman, J., Fleisher, W., Enns, M. W., MacMillan, H., & Sareen, J. (2011b). Childhood adversity and personality disorders: results from a nationally representative population-based study. *Journal of psychiatric research*, *45*(6), 814-822.
- Alemaný, S., Arias, B., Aguilera, M., Villa, H., Moya, J., Ibanez, M. I., . . . Fananas, L. (2011). Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry*, *199*(1), 38-42. doi:10.1192/bjp.bp.110.083808
- Alemaný, S., Arias, B., Aguilera, M., Villa, H., Moya, J., Ibáñez, M. I., . . . Fañanás, L. (2011). Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *The British Journal of Psychiatry*, *199*(1), 38-42.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, *2*(8574), 1483-1486. doi:S0140-6736(87)92620-1 [pii]
- Andrews, G., Goldberg, D., Krueger, R., Carpenter, W., Hyman, S., Sachdev, P., & Pine, D. (2009). Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-V and ICD-11: could it improve utility and validity? *Psychological medicine*, *39*(12), 1993-2000.
- Arango, C., Fraguas, D., & Parellada, M. (2013). Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophrenia Bulletin*, sbt198.
- Araya, R., Montgomery, A., Rojas, G., Fritsch, R., Solis, J., Signorelli, A., & Lewis, G. (2007). Common mental disorders and the built environment in Santiago, Chile. *Br J Psychiatry*, *190*, 394-401. doi:10.1192/bjp.bp.106.024596
- Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2011). Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry*, *168*(1), 65-72.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, *325*(7374), 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, *184*, 110-117.
- Arseneault, L., Walsh, E., Trzesniewski, K., Newcombe, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2006). Bullying victimization uniquely contributes to

Bibliografía

- adjustment problems in young children: a nationally representative cohort study. *Pediatrics*, 118(1), 130-138.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder (4ª ed.)*. Washington, DC: Autor.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2000). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (revisado 4ª ed.)*. Washington, DC: Autor.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Baeza, I., Graell, M., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., . . . Arango, C. (2009). *Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study)*. (113). Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19427172 (2-3)
- Barkus, E., & Lewis, S. (2008). Schizotypy and psychosis-like experiences from recreational cannabis in a non-clinical sample. *Psychological medicine*, 38(09), 1267-1276.
- Barkus, E. J., Stirling, J., Hopkins, R. S., & Lewis, S. (2006). Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology*, 39(4), 175-178.
- Barnett, J. H., Werners, U., Secher, S. M., Hill, K. E., Brazil, R., Masson, K., . . . Bullmore, E. T. (2007). Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 190(6), 515-520.
- Baron, M., Gruen, R., Rainer, J. D., Kane, J., Asnis, L., & Lord, S. (1985). A family study of schizophrenic and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 142(4), 447-455.
- Bebbington, P., & Kuipers, L. (1988). *Social influences on schizophrenia*.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *The British Journal of Psychiatry*, 162(1), 72-79.
- Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., . . . Meltzer, H. (2004). Psychosis, victimisation and childhood disadvantage. *The British Journal of Psychiatry*, 185(3), 220-226.
- Bechdolf, A., Thompson, A., Nelson, B., Cotton, S., Simmons, M., Amminger, G., . . . Krstev, H. (2010). Experience of trauma and conversion to

- psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(5), 377-384.
- Bedwell, J. S., & Donnelly, R. S. (2005). Schizotypal personality disorder or prodromal symptoms of schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 80(2), 263-269.
- Bendall, S., Alvarez-Jimenez, M., Nelson, B., & McGorry, P. (2013). Childhood trauma and psychosis: new perspectives on aetiology and treatment. *Early Interv Psychiatry*, 7(1), 1-4. doi:10.1111/eip.12008
- Benton, A., Hamsher, K., Varney, N., & Spreen, O. (1983). Contributions to neuropsychology assessment: A clinical manual: New York, NY: Oxford University Press.
- Berenbaum, H. (1999). Peculiarity and reported childhood maltreatment. *Psychiatry*, 62(1), 21-35.
- Berenbaum, H., Thompson, R. J., Milanek, M. E., Boden, M. T., & Bredemeier, K. (2008). Psychological trauma and schizotypal personality disorder. *J Abnorm Psychol*, 117(3), 502-519. doi:10.1037/0021-843X.117.3.502
- Berenbaum, H., Valera, E. M., & Kerns, J. G. (2003). Psychological trauma and schizotypal symptoms. *Schizophr Bull*, 29(1), 143-152.
- Bergida, H., & Lenzenweger, M. F. (2006). Schizotypy and sustained attention: confirming evidence from an adult community sample. *J Abnorm Psychol*, 115(3), 545-551. doi:10.1037/0021-843X.115.3.545
- Bernstein, D., & Fink, L. (1998a). Manual for the childhood trauma questionnaire. *The Psychological Corporation, New York*.
- Bernstein, D., & Fink, L. (1998b). Manual for the childhood trauma questionnaire. *New York: The Psychological Corporation*.
- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(3), 340-348. doi:10.1097/00004583-199703000-00012
- Bernstein, D. P., & Fink, L. (1998c). *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report: Manual*: Harcourt Brace & Company.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., . . . Desmond, D. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect*, 27(2), 169-190.
- Bifulco, A., Brown, G. W., & Harris, T. O. (1994). Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): a retrospective interview measure. *J Child Psychol Psychiatry*, 35(8), 1419-1435.

Bibliografía

- Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der psychiatrie*.
- Bleuler, E. (1950). Dementia Praecox or the group of Schizophrenias.
- Boonstra, N., Klaassen, R., Sytema, S., Marshall, M., De Haan, L., Wunderink, L., & Wiersma, D. (2012). Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res*, 142(1-3), 12-19. doi:10.1016/j.schres.2012.08.017
- Boys, A., Marsden, J., & Strang, J. (2001). Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Educ Res*, 16(4), 457-469.
- Breakey, W. R., Goodell, H., Lorenz, P. C., & McHugh, P. R. (1974). Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychological medicine*, 4(03), 255-261.
- Bremner, J. D., Bolus, R., & Mayer, E. A. (2007). Psychometric properties of the early trauma inventory--self report. *The Journal of nervous and mental disease*, 195(3), 211.
- Brown, G. W., Harris, T. O., & Peto, J. (1973). Life events and psychiatric disorders Part 2: nature of causal link. *Psychological medicine*, 3(02), 159-176.
- Brugha, T., & Cragg, D. (1990). The list of threatening experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82(1), 77-81.
- Burns, J. K., Jhazbhay, K., & Emsley, R. (2010). Cannabis use predicts shorter duration of untreated psychosis and lower levels of negative symptoms in first-episode psychosis: a South African study. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*, 13(5), 395-399.
- Butcher, J. N. (1989). Minnesota multiphasic personality inventory. *Corsini Encyclopedia of Psychology*.
- Calkins, M. E., Moore, T. M., Merikangas, K. R., Burstein, M., Satterthwaite, T. D., Bilker, W. B., . . . Mentch, F. (2014). The psychosis spectrum in a young US community sample: findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *World Psychiatry*, 13(3), 296-305.
- Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., & Wyatt, R. J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*, 8(3), 470-484.
- Carpenter, W. T. (2009). Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull*, 35(5), 841-843. doi:10.1093/schbul/sbp071

- Carpenter, W. T., & van Os, J. (2011). Should attenuated psychosis syndrome be a DSM-5 diagnosis? *Am J Psychiatry*, *168*(5), 460-463. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10121816
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R. M., & Di Forti, M. (2011). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(8), 1779-1787.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *249*(1), 45-49.
- Catts, S. V., Fox, A. M., Ward, P. B., & McConaghy, N. (2000). Schizotypy: phenotypic marker as risk factor. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *34*(2_suppl), S101-S107.
- Chang, C.-J., Chen, W. J., Liu, S. K., Cheng, J. J., Yang, W.-C. O., Chang, H.-J., . . . Hwu, H.-G. (2002). Morbidity risk of psychiatric disorders among the first degree relatives of schizophrenia patients in Taiwan. *Schizophrenia Bulletin*, *28*(3), 379.
- Chapman, & Chapman. (1987). The search for symptoms predictive of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(3), 497.
- Chapman, Chapman, J., Kwapil, T., Eckblad, M., & Zinser, M. (1994). Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol*, *103*(2), 171-183.
- Chapman, Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1978). Body-image aberration in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *87*(4), 399.
- Chapman, J., & Chapman, P. (1980). Scales for rating psychotic and psychotic-like experiences as continua. *Schizophrenia Bulletin*, *6*(3), 476.
- Chen, W. J., Hsiao, C. K., & Lin, C. C. (1997). Schizotypy in community samples: The three-factor structure and correlation with sustained attention. *Journal of abnormal psychology*, *106*(4), 649.
- Cicero, D. C., & Kerns, J. G. (2010). Multidimensional factor structure of positive schizotypy. *Journal of personality disorders*, *24*(3), 327-343.
- Claridge. (1972a). The schizophrenias as nervous types. *The British Journal of Psychiatry*, *121*(560), 1-17.
- Claridge. (1994). Single indicator of risk for schizophrenia: probable fact or likely myth? *Schizophrenia Bulletin*, *20*(1), 151-168.
- Claridge, & Beech, T. (1995). Fully and quasi-dimensional constructions of schizotypy. *Schizotypal personality*, ed. A. Raine, T. Lencz & SA Mednick, 192-216.
- Claridge, G. (1972b). The schizophrenias as nervous types. *Br J Psychiatry*, *121*(560), 1-17.
- Claridge, G. (1997). Theoretical background and issues. *Schizotypy: Implications for illness and health*, 3-18.

Bibliografía

- Cole, M. E., Swenson, C., & Pascal, G. (1954). Prognostic significance of precipitating stress in mental illness. *Journal of consulting psychology, 18*(3), 171.
- Collier, D. (2008). Schizophrenia: the polygene princess and the pea. *Psychological medicine, 38*(12), 1687-1691.
- Consortium, S. W. G. o. t. P. G. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature, 511*(7510), 421-427.
- Corcoran, C. M., First, M. B., & Cornblatt, B. (2010). The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophr Res, 120*(1-3), 16-22. doi:10.1016/j.schres.2010.03.018
- Cornblatt, B. A., Auther, A. M., Niendam, T., Smith, C. W., Zinberg, J., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2007). Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull, 33*(3), 688-702. doi:10.1093/schbul/sbm029
- Cotter, J., Drake, R. J., & Yung, A. R. (2016). Adulthood revictimization: looking beyond childhood trauma. *Acta Psychiatr Scand, 134*(4), 368. doi:10.1111/acps.12602
- Crow. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science, 137*, 383-386.
- Crow. (2008). The emperors of the schizophrenia polygene have no clothes. *Psychol Med, 38*(12), 1681-1685. doi:10.1017/S0033291708003395
- Crow, T. J. (1998). From Kraepelin to Kretschmer leavened by Schneider: the transition from categories of psychosis to dimensions of variation intrinsic to homo sapiens. *Arch Gen Psychiatry, 55*(6), 502-504.
- Cutajar, M. C., Mullen, P. E., Ogloff, J. R., Thomas, S. D., Wells, D. L., & Spataro, J. (2010). Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child abuse & neglect, 34*(11), 813-822.
- Cyharova, E., & Claridge, G. (2005). Development of a version of the Schizotypy Traits Questionnaire (STA) for screening children. *Schizophrenia Research, 80*(2), 253-261.
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., & Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 124*(6), 427-434.
- Day, R., Nielsen, J., Korten, A., Ernberg, G., Dube, K., Gebhart, J., . . . Olatawura, M. (1987). Stressful life events preceding the acute onset

- of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. *Culture, medicine and psychiatry*, 11(2), 123-205.
- De Loore, E., Drukker, M., Gunther, N., Feron, F., Deboutte, D., Sabbe, B., . . . Myin-Germeys, I. (2007). Childhood negative experiences and subclinical psychosis in adolescence: a longitudinal general population study. *Early Intervention in Psychiatry*, 1(2), 201-207.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001). Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction*, 96(11), 1603-1614.
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Falcone, A., Powell, J., & Murray, R. (2014). Vulnerability to cannabis-related psychosis: association with frequency and potency of cannabis use, and interaction with genes regulating dopamine signalling. *The Lancet*, 383(Supplement 1), S41.
- Di Forti, M., Lappin, J. M., & Murray, R. M. (2007). Risk factors for schizophrenia—all roads lead to dopamine. *European Neuropsychopharmacology*, 17, S101-S107.
- Dohrenwend, B. P., Shrout, P. E., Link, B. G., Skodol, A. E., & Stueve, A. (1995). Life events and other possible psychosocial risk factors for episodes of schizophrenia and major depression: A case-control study.
- Dominguez, M. D., Wichers, M., Lieb, R., Wittchen, H. U., & van Os, J. (2011). Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull*, 37(1), 84-93. doi:10.1093/schbul/sbp022
- Drake, R. J., & Lewis, S. W. (2010). Valuing prodromal psychosis: what do we get and what is the price? *Schizophr Res*, 120(1-3), 38-41. doi:10.1016/j.schres.2010.03.013
- Dumas, P., Saoud, M., Bouafia, S., Gutknecht, C., Ecochard, R., Daléry, J., . . . d'Amato, T. (2002). Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Research*, 109(1), 27-35.
- Eckblad, M., Chapman, L., Chapman, J., & Mishlove, M. (1982). The revised social anhedonia scale [Unpublished Test]: University of Wisconsin: Madison. WI, USAMadison, WI, USA.
- Eckblad, M., & Chapman, L. J. (1983). Magical ideation as an indicator of schizotypy. *Journal of consulting and clinical psychology*, 51(2), 215.
- Elzinga, B. M., Roelofs, K., Tollenaar, M. S., Bakvis, P., van Pelt, J., & Spinhoven, P. (2008). Diminished cortisol responses to psychosocial

Bibliografía

- stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 33(2), 227-237. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.11.004
- European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene-Environment, I. (2008). Schizophrenia aetiology: do gene-environment interactions hold the key? *Schizophr Res*, 102(1-3), 21-26. doi:10.1016/j.schres.2008.04.003
- Evins, A. E., Green, A. I., Kane, J. M., & Murray, R. M. (2012). The effect of marijuana use on the risk for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 73(11), 1463-1468.
- Evins, A. E., Green, A. I., Kane, J. M., & Murray, R. M., Sr. (2013). Does using marijuana increase the risk for developing schizophrenia? *J Clin Psychiatry*, 74(4), e08. doi:10.4088/JCP.12012tx2c
- Eysenck, H., & Eysenck, S. (1975). *Manual of the EPQ*. London: Stoughton Educational.
- Fanous, A., Gardner, C., Walsh, D., & Kendler, K. S. (2001). Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Archives of general psychiatry*, 58(7), 669-673.
- Feinberg, M. E., Neiderhiser, J. M., Simmens, S., Reiss, D., & Hetherington, E. M. (2000). Sibling Comparison of Differential Parental Treatment in Adolescence: Gender, Self-Esteem, and Emotionality as Mediators of the Parenting-Adjustment Association. *Child development*, 71(6), 1611-1628.
- Fenigstein, A., & Vanable, P. A. (1992). Paranoia and self-consciousness. *J Pers Soc Psychol*, 62(1), 129-138.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Swain-Campbell, N. R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*, 33(1), 15-21.
- Fernandez-Artamendi, S., Fernandez-Hermida, J. R., Secades-Villa, R., & Garcia-Portilla, P. (2011). Cannabis and mental health. *Actas Esp Psiquiatr*, 39(3), 180-190.
- Festinger, L. (1954). A theory of social comparison processes. *Human relations*, 7(2), 117-140.
- Fisher, H. L., Caspi, A., Poulton, R., Meier, M. H., Houts, R., Harrington, H., . . . Moffitt, T. E. (2013). Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychol Med*, 43(10), 2077-2086. doi:10.1017/S0033291712003091
- Fisher, H. L., Craig, T. K., Fearon, P., Morgan, K., Dazzan, P., Lappin, J., . . . McGuffin, P. (2009). Reliability and comparability of psychosis

- patients' retrospective reports of childhood abuse. *Schizophrenia Bulletin*, sbp103.
- Fisher, H. L., Jones, P. B., Fearon, P., Craig, T. K., Dazzan, P., Morgan, K., . . . Morgan, C. (2010). The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychol Med*, 40(12), 1967-1978. doi:10.1017/S0033291710000231
- Fisher, H. L., McGuffin, P., Boydell, J., Fearon, P., Craig, T. K., Dazzan, P., . . . Leff, J. (2014). Interplay between childhood physical abuse and familial risk in the onset of psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, sbt201.
- Fisher, H. L., Schreier, A., Zammit, S., Maughan, B., Munafò, M. R., Lewis, G., & Wolke, D. (2013). Pathways between childhood victimization and psychosis-like symptoms in the ALSPAC birth cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1045-1055.
- Fonseca-Pedrero, E., Muñiz, J., Lemos-Giráldez, S., García-Cueto, E., Campillo-Álvarez, Á., & García, Ú. V. (2007). La multidimensionalidad de la esquizotipia a revisión. *Papeles del Psicólogo*, 28(2), 117-126.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., & Fraguas, D. (2013). DSM-5: ¿ Síndrome de psicosis atenuada. *Papeles del Psicólogo*, 34(3), 190-207.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., Sierra-Baigrie, S., & Muñiz, J. (2011). Measurement invariance of the Schizotypal Personality Questionnaire-Brief across gender and age. *Psychiatry Research*, 190(2), 309-315.
- Fossati, A., Raine, A., Carretta, I., Leonardi, B., & Maffei, C. (2003). The three-factor model of schizotypal personality: invariance across age and gender. *Personality and Individual Differences*, 35(5), 1007-1019.
- Fowler, D., Freeman, D., Smith, B., Kuipers, E., Bebbington, P., Bashforth, H., . . . Garety, P. (2006). The Brief Core Schema Scales (BCSS): psychometric properties and associations with paranoia and grandiosity in non-clinical and psychosis samples. *Psychol Med*, 36(6), 749-759. doi:10.1017/S0033291706007355
- Fraguas, D., del Rey-Mejías, Á., Moreno, C., Castro-Fornieles, J., Graell, M., Otero, S., . . . Martínez-Cengotitabengoa, M. (2014). Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 152(1), 130-138.
- Fraguas, D., Merchán-Naranjo, J., del Rey-Mejías, Á., Castro-Fornieles, J., González-Pinto, A., Rapado-Castro, M., . . . Otero, S. (2014). A

Bibliografía

- longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 158(1), 126-133.
- Franke, T. (2008). PI3K/Akt: getting it right matters. *Oncogene*, 27(50), 6473-6488.
- Freyberg, Z., Ferrando, S. J., & Javitch, J. A. (2009). Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *American Journal of Psychiatry*, 167(4), 388-396.
- Friedrich, W. N., & Wheeler, K. K. (1982). The abusing parent revisited: a decade of psychological research. *J Nerv Ment Dis*, 170(10), 577-587.
- Fung, A. L.-c., & Raine, A. (2012). Peer victimization as a risk factor for schizotypal personality in childhood and adolescence. *Journal of personality disorders*, 26(3), 428-434.
- Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., Taylor, M. J., Bonoldi, I., Carpenter, W. T., Yung, A. R., & McGuire, P. (2013). At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull*, 39(4), 923-932. doi:10.1093/schbul/sbs060
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., . . . McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69(3), 220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
- Galdos, M., Simons, C., Fernandez-Rivas, A., Wichers, M., Peralta, C., Lataster, T., . . . van Os, J. (2011). Affectively salient meaning in random noise: a task sensitive to psychosis liability. *Schizophr Bull*, 37(6), 1179-1186. doi:10.1093/schbul/sbq029
- Gearon, J. S., Kaltman, S. I., Brown, C., & Bellack, A. S. (2003). Traumatic life events and PTSD among women with substance use disorders and schizophrenia. *Psychiatric Services*, 54(4), 523-528.
- Genetic, R. (2011). Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs. *Archives of general psychiatry*, 68(2), 138.
- Gonzalez-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Gutierrez, M., Vega, P., Ibanez, B., . . . Arango, C. (2011). Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophr Bull*, 37(3), 631-639. doi:10.1093/schbul/sbp126

- Gooding, D. C., Tallent, K. A., & Matts, C. W. (2005). Clinical status of at-risk individuals 5 years later: further validation of the psychometric high-risk strategy. *Journal of abnormal psychology, 114*(1), 170.
- Gregg, L., Barrowclough, C., & Haddock, G. (2009). Development and validation of a scale for assessing reasons for substance use in schizophrenia: the ReSUS scale. *Addict Behav, 34*(10), 830-837. doi:S0306-4603(09)00047-1 [pii]10.1016/j.addbeh.2009.03.004
- Gruzelier, J. H., & Kaiser, J. (1996). Syndromes of schizotypy and timing of puberty. *Schizophrenia Research, 21*(3), 183-194.
- Hall, W. D. (2006). Cannabis use and the mental health of young people. *Aust N Z J Psychiatry, 40*(2), 105-113. doi:10.1111/j.1440-1614.2006.01756.x
- Hamilton, I. (2017). Cannabis, psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction. *Addiction*.
- Hanssen, Bak, M., Bijl, R., Vollebergh, W., & van Os, J. (2005). The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol, 44*(Pt 2), 181-191. doi:10.1348/014466505X29611
- Hanssen, Krabbendam, L., Vollema, M., Delespaul, P., & Van Os, J. (2006). Evidence for instrument and family-specific variation of subclinical psychosis dimensions in the general population. *Journal of abnormal psychology, 115*(1), 5.
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 45*(2), 260-273.
- Hardy, A., Fowler, D., Freeman, D., Smith, B., Steel, C., Evans, J., . . . Dunn, G. (2005). Trauma and hallucinatory experience in psychosis. *The Journal of nervous and mental disease, 193*(8), 501-507.
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry, 10*(1), 40-68; image 45. doi:10.1038/sj.mp.4001558
- Heins, M., Simons, C., Lataster, T., Pfeifer, S., Versmissen, D., Lardinois, M., . . . van Os, J. (2011). Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *American Journal of Psychiatry, 168*(12), 1286-1294.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., & Murray, R. M. (2008). Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull, 34*(6), 1111-1121.

Bibliografía

- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & Van Os, J. (2004). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, *330*(7481), 11.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U., & van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, *330*(7481), 11. doi:10.1136/bmj.38267.664086.63
- Heron, J., Jones, I., Williams, J., Owen, M., Craddock, N., & Jones, L. (2003). Self-reported schizotypy and bipolar disorder: demonstration of a lack of specificity of the Kings Schizotypy Questionnaire. *Schizophrenia Research*, *65*(2), 153-158.
- Horwood, J., Salvi, G., Thomas, K., Duffy, L., Gunnell, D., Hollis, C., . . . Harrison, G. (2008). IQ and non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: results from the ALSPAC birth cohort. *Br J Psychiatry*, *193*(3), 185-191. doi:10.1192/bjp.bp.108.051904
- Ian, K., Jenner, J. A., & Cannon, M. (2010). Psychotic symptoms in the general population - an evolutionary perspective. *Br J Psychiatry*, *197*(3), 167-169. doi:10.1192/bjp.bp.109.076018
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., . . . Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders: Am Psychiatric Assoc.
- Investigators, G. R. O. i. P. (2011). Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs. *Archives of general psychiatry*, *68*(2), 138.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R., & van Os, J. (2003). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Schizophrenia Research*, *60*(1), 40.
- Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev*, *21*(8), 1125-1141.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Brown, J., Smailes, E. M., & Bernstein, D. P. (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Archives of general psychiatry*, *56*(7), 600-606.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Smailes, E. M., Skodol, A. E., Brown, J., & Oldham, J. M. (2001). Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Comprehensive Psychiatry*, *42*(1), 16-23.

- Jones, J. D., Calkins, M. E., Scott, J. C., Bach, E. C., & Gur, R. E. (2017). Cannabis use, polysubstance use, and psychosis spectrum symptoms in a community-based sample of US youth. *Journal of Adolescent Health*.
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H. U., Werbeloff, N., Weiser, M., . . . van Os, J. (2012). Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med*, 42(11), 2239-2253. doi:10.1017/S0033291711002911
- Kelleher, I., & Cannon, M. (2011). Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychological medicine*, 41(01), 1-6.
- Kelleher, I., & Cannon, M. (2016). *Putting Psychosis in Its Place*: American Psychiatric Association Arlington, VA.
- Kelleher, I., Connor, D., Clarke, M. C., Devlin, N., Harley, M., & Cannon, M. (2012). Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychological medicine*, 42(09), 1857-1863.
- Kelleher, I., Devlin, N., Wigman, J. T., Kehoe, A., Murtagh, A., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2014). Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychological medicine*, 44(08), 1615-1624.
- Kelleher, I., Harley, M., Lynch, F., Arseneault, L., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2008). Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *The British Journal of Psychiatry*, 193(5), 378-382.
- Kelleher, I., Keeley, H., Corcoran, P., Ramsay, H., Wasserman, C., Carli, V., . . . Cannon, M. (2013). Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *American Journal of Psychiatry*, 170(7), 734-741.
- Kelleher, K., Chaffin, M., Hollenberg, J., & Fischer, E. (1994). Alcohol and drug disorders among physically abusive and neglectful parents in a community-based sample. *Am J Public Health*, 84(10), 1586-1590.
- Kendler, Lieberman, J. A., & Walsh, D. (1989a). The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophr Bull*, 15(4), 559-571.
- Kendler, MacLean, C. J., Ma, Y., O'Neill, F. A., Walsh, D., & Straub, R. E. (1999). Marker-to-marker linkage disequilibrium on chromosomes 5q, 6p, and 8p in Irish high-density schizophrenia pedigrees. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 88(1), 29-33.

Bibliografía

- Kendler, Ochs, A. L., Gorman, A. M., Hewitt, J. K., Ross, D. E., & Mirsky, A. F. (1991). The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry Research*, 36(1), 19-36.
- Kendler, B. S. (1989). Taurine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med*, 18(1), 79-100.
- Kendler, K. S. (1985). Diagnostic approaches to schizotypal personality disorder: a historical perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 11(4), 538.
- Kendler, K. S., & Gruenberg, A. M. (1984). An independent analysis of the Danish adoption study of schizophrenia: VI. The relationship between psychiatric disorders as defined by DSM-III in the relatives and adoptees. *Archives of general psychiatry*, 41(6), 555-564.
- Kendler, K. S., Lieberman, J. A., & Walsh, D. (1989b). The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophr Bull*, 15(4), 559-571.
- Kendler, K. S., Lieberman, J. A., & Walsh, D. (1989c). The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophrenia Bulletin*, 15(4), 559.
- Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., Spellman, M., O'Hare, A., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. II. The risk of nonschizophrenic nonaffective psychoses in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50(8), 645-652.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., McKenney, P. D., Alphas, L. D., & Carpenter, W. T., Jr. (1989). The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 30(2), 119-123.
- Klomek, A. B., Sourander, A., & Elonheimo, H. (2015). Bullying by peers in childhood and effects on psychopathology, suicidality, and criminality in adulthood. *The Lancet Psychiatry*, 2(10), 930-941.
- Knudsen, P., & Vilmar, T. (1984). Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 69(2), 162-174.
- Kocsis-Bogár, K., Miklósi, M., & Forintos, D. P. (2013). Impact of adverse life events on individuals with low and high schizotypy in a nonpatient sample. *The Journal of nervous and mental disease*, 201(3), 208-215.
- Kolliakou, A., Joseph, C., Ismail, K., Atakan, Z., & Murray, R. M. (2011). Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use? *Int J Dev Neurosci*, 29(3), 335-346. doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.11.006
- S0736-5748(10)00423-5 [pii]
- Konings, M., Bak, M., Hanssen, M., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population.

- Acta Psychiatr Scand*, 114(1), 55-61. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00741.x
- Konings, M., Stefanis, N., Kuepper, R., De Graaf, R., Ten Have, M., Van Os, J., . . . Henquet, C. (2012). Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychological medicine*, 42(01), 149-159.
- Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., De Graaf, R., Vollebergh, W., Nolen, W. A., ledema, J., & Van Os, J. (2004). Dimensions of depression, mania and psychosis in the general population. *Psychol Med*, 34(7), 1177-1186.
- Kraepelin, E. (1971). *Dementia praecox and paraphrenia*: Krieger Publishing Company.
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Höfler, M., & Henquet, C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*, 342, d738.
- Kwapil, T. R. (1998). Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *J Abnorm Psychol*, 107(4), 558-565.
- Lardinois, M., Lataster, T., Mengelers, R., Van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1), 28-35.
- Lataster, J., Myin-Germeys, I., Lieb, R., Wittchen, H. U., & van Os, J. (2012). Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 125(5), 388-399. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01805.x
- Lataster, T., Myin-Germeys, I., Derom, C., Thiery, E., & van Os, J. (2009). Evidence that self-reported psychotic experiences represent the transitory developmental expression of genetic liability to psychosis in the general population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(8), 1078-1084.
- Lataster, T., van Os, J., Drukker, M., Henquet, C., Feron, F., Gunther, N., & Myin-Germeys, I. (2006). Childhood victimisation and developmental expression of non-clinical delusional ideation and hallucinatory experiences. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 41(6), 423-428.
- Lataster, T., Wichers, M., Jacobs, N., Mengelers, R., Derom, C., Thiery, E., . . . Myin-Germeys, I. (2009). Does reactivity to stress cosegregate with

Bibliografía

- subclinical psychosis? A general population twin study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(1), 45-53.
- Launay, G., & Slade, P. (1981). The measurement of hallucinatory predisposition in male and female prisoners. *Personality and Individual Differences*, 2(3), 221-234.
- Laurens, K. R., Hodgins, S., Maughan, B., Murray, R. M., Rutter, M. L., & Taylor, E. A. (2007). Community screening for psychotic-like experiences and other putative antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years. *Schizophr Res*, 90(1-3), 130-146. doi:10.1016/j.schres.2006.11.006
- Lentz, V., Robinson, J., & Bolton, J. M. (2010). Childhood adversity, mental disorder comorbidity, and suicidal behavior in schizotypal personality disorder. *J Nerv Ment Dis*, 198(11), 795-801. doi:10.1097/NMD.0b013e3181f9804c
- Lenzenweger. (2006a). The longitudinal study of personality disorders: history, design considerations, and initial findings. *J Pers Disord*, 20(6), 645-670. doi:10.1521/pedi.2006.20.6.645
- Lenzenweger. (2006b). Schizotypy: an organizing framework for schizophrenia research. *Current Directions in Psychological Science*, 15(4), 162-166.
- Lenzenweger. (2011). *Schizotypy and schizophrenia: The view from experimental psychopathology*: Guilford Press.
- Lenzenweger, & Korfine, L. (1994). Perceptual aberrations, schizotypy, and the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophr Bull*, 20(2), 345-357.
- Lev-Ran, S., Imtiaz, S., & Le Foll, B. (2012). Self-Reported Psychotic Disorders among Individuals with Substance Use Disorders: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Addict*, 21(6), 531-535. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00283.x
- Leweke, F. M., & Koethe, D. (2008). Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction biology*, 13(2), 264-275.
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234-239. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234-239.
- Linscott, R. J., & van Os, J. (2010). Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous

- subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annual review of clinical psychology*, 6, 391-419.
- Linscott, R. J., & van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*, 43(6), 1133-1149. doi:10.1017/S0033291712001626
- Linszen, D. H., Dingemans, P. M., & Lenior, M. E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of general psychiatry*, 51(4), 273-279.
- Lipton, A. A., & Cancro, R. (1997). Esquizofrenia: manifestaciones clínicas. In H. I. Kaplan, Sadock, B.J. (Ed.), *Tratado de Psiquiatría* (Vol. 2, pp. 906-923). Buenos Aires: Editorial Intermédica.
- Liraud, F., Droulout, T., Parrot, M., & Verdoux, H. (2004). Agreement between self-rated and clinically assessed symptoms in subjects with psychosis. *The Journal of nervous and mental disease*, 192(5), 352-356.
- Lukoff, D., Snyder, K., Ventura, J., & Nuechterlein, K. H. (1984). Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 10(2), 258-292.
- Malla, A., Cortese, L., Shaw, T., & Ginsberg, B. (1990). Life events and relapse in schizophrenia. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 25(4), 221-224.
- Mallett, R. (1997). Sociodemographic schedule. *Section of Social Psychiatry, Institute of Psychiatry*, 183.
- Mason, & Beavan-Pearson, J. (2005). Understanding the genesis of psychotic disorder: issues in the prediction and prophylaxis of those at 'ultra-high risk'. *Br J Clin Psychol*, 44(Pt 3), 383-404. doi:10.1348/014466505X34615
- Mason, O., & Claridge, G. (2006). The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): further description and extended norms. *Schizophrenia Research*, 82(2), 203-211.
- Mason, O., Claridge, G., & Jackson, M. (1995). New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 18(1), 7-13.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2011). A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133(1), 133-142.

Bibliografía

- Matsui, M., Sumiyoshi, T., Kato, K., Yoneyama, E., & Kurachi, M. (2004). Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. *Psychol Rep, 94*(2), 387-397. doi:10.2466/pr0.94.2.387-397
- McGorry, P., & Singh, B. (1995). Schizophrenia: risk and possibility. *Handbook of studies on preventive psychiatry*, 491-514.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev, 30*, 67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McGuffin, P., Farmer, A., & Harvey, I. (1991). A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry, 48*(8), 764-770.
- Meehl. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist, 17*(12), 827.
- Meehl, P. E. (1990). Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. *Journal of personality disorders, 4*(1), 1-99.
- Meehl, P. E. (1992). Needs (Murray, 1938) and state-variables (Skinner, 1938). *Psychol Rep, 70*(2), 407-450. doi:10.2466/pr0.1992.70.2.407
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., . . . Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin, 29*(4), 703.
- Mittal, V. A., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull, 34*(6), 1083-1094. doi:10.1093/schbul/sbn080
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet, 370*(9584), 319-328.
- Morgan, C., Charalambides, M., Hutchinson, G., & Murray, R. M. (2010). Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull, 36*(4), 655-664. doi:10.1093/schbul/sbq051
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophrenia Bulletin, 33*(1), 3-10.
- Morrison, A. P., Frame, L., & Larkin, W. (2003). Relationships between trauma and psychosis: A review and integration. *British Journal of Clinical Psychology, 42*(4), 331-353.

- Myin-Germeys, I., Birchwood, M., & Kwapil, T. (2011). From environment to therapy in psychosis: a real-world momentary assessment approach. *Schizophr Bull*, 37(2), 244-247. doi:10.1093/schbul/sbq164
- Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Delespaul, P., & Van Os, J. (2003). Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychological medicine*, 33(02), 327-333.
- Mynard, H., & Joseph, S. (2000). Development of the multidimensional peer-victimization scale. *Aggressive Behavior*, 26(2), 169-178.
- Nelson, B., McGorry, P. D., Wichers, M., Wigman, J. T., & Hartmann, J. A. (2017). Moving From Static to Dynamic Models of the Onset of Mental Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*.
- Nelson, M., Seal, M., Pantelis, C., & Phillips, L. (2013). Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 317-327.
- Neumann, C. S., & Walker, E. F. (2003). Neuromotor functioning in adolescents with schizotypal personality disorder: associations with symptoms and neurocognition. *Schizophr Bull*, 29(2), 285-298.
- Nielsen, T. C., & Petersen, K. E. (1976). Electrodermal correlates of extraversion, trait anxiety and schitophrenism. *Scandinavian Journal of Psychology*, 17(1), 73-80.
- Niwa, M., Jaaro-Peled, H., Tankou, S., Seshadri, S., Hikida, T., Matsumoto, Y., . . . Sawa, A. (2013). Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*, 339(6117), 335-339. doi:10.1126/science.1226931
- Norton, N., Williams, H. J., & Owen, M. J. (2006). An update on the genetics of schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 19(2), 158-164.
- Nuevo, R., Chatterji, S., Verdes, E., Naidoo, N., Arango, C., & Ayuso-Mateos, J. L. (2012). The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr Bull*, 38(3), 475-485. doi:10.1093/schbul/sbq099
- Nunn, J. A., Rizza, F., & Peters, E. R. (2001). The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. *The Journal of nervous and mental disease*, 189(11), 741-748.
- O'donovan, M. C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., . . . Georgieva, L. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature genetics*, 40(9), 1053-1055.

Bibliografía

- O'Donovan, M. C., Craddock, N., & Owen, M. J. (2008). Schizophrenia: complex genetics, not fairy tales. *Psychol Med*, 38(12), 1697-1699; discussion 1818-1620. doi:10.1017/S0033291708003802
- Oliva-Moreno, J., Lopez-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R., Montejo-Gonzalez, A. L., & Duque-Gonzalez, B. (2006). The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ*, 7(3), 182-188. doi:10.1007/s10198-006-0350-5
- Organización Mundial de la Salud (1992). *Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid: Meditor.
- Paíno-Piñero, M., Fonseca-Pedrero, E., Lemos-Giráldez, S., & Muñiz, J. (2008). Dimensionality of schizotypy in young people according to sex and age. *Personality and Individual Differences*, 45(2), 132-138.
- Palacio, P. M., Navarro, J. B., Pradas, C. M., Yeste, I. B., Sabanés, A., Vilanova, J. V., . . . Obiols, J. E. (2006). Esquizotipia y memoria verbal en población general adolescente. *Psicothema*, 18(3), 439-446.
- Parakh, P., & Basu, D. (2013). Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? *Asian journal of psychiatry*, 6(4), 281-287.
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*, 325(7374), 1195-1198.
- Paykel, E. S. (1978). Contribution of life events to causation of psychiatric illness. *Psychological medicine*, 8(02), 245-253.
- Pencer, A., & Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *J Psychiatry Neurosci*, 28(1), 48-54.
- Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., . . . Lonnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 19-28. doi:10.1001/archpsyc.64.1.19
- Peters, Joseph, S., Day, S., & Garety, P. (2004). Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull*, 30(4), 1005-1022.
- Peters, E. R., Joseph, S. A., & Garety, P. A. (1999). Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophr Bull*, 25(3), 553-576.
- Pfohl, B., Stangl, D., & Zimmerman, M. (1982). The structured interview for DSM-III personality disorders (SIDP). Iowa City, IA: University of Iowa.
- Phillips, L. D., & Edwards, W. (1966). Conservatism in a simple probability inference task. *J Exp Psychol*, 72(3), 346-354.
- Polanczyk, G., Moffitt, T. E., Arseneault, L., Cannon, M., Ambler, A., Keefe, R. S., . . . Caspi, A. (2010). Etiological and clinical features of

- childhood psychotic symptoms: results from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 67(4), 328-338. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.14
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., Murray, R., & Harrington, H. (2000). Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 57(11), 1053-1058.
- Powers, A. D., Thomas, K. M., Ressler, K. J., & Bradley, B. (2011). The differential effects of child abuse and posttraumatic stress disorder on schizotypal personality disorder. *Compr Psychiatry*, 52(4), 438-445. doi:10.1016/j.comppsy.2010.08.001
- Rabin, R. A., Zakzanis, K. K., & George, T. P. (2011). The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 128(1-3), 111-116. doi:S0920-9964(11)00137-X [pii]10.1016/j.schres.2011.02.017
- Rado, S. (1953). Dynamics and classification of disordered behavior. *American Journal of Psychiatry*, 110(6), 406-416.
- Rado, S. (1960). Theory and therapy: The theory of schizotypal organization and its application to the treatment of decompensated schizotypal behavior. *The outpatient treatment of schizophrenia*, 87-101.
- Raine, Reynolds, C., Lencz, T., Scerbo, A., Triphon, N., & Kim, D. (1994). Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1), 191.
- Raine, A. (1991). The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), 555.
- Raine, A. (2006). Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol*, 2, 291-326. doi:10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095318
- Raine, A., Fung, A. L., & Lam, B. Y. (2011a). Peer victimization partially mediates the schizotypy-aggression relationship in children and adolescents. *Schizophr Bull*, 37(5), 937-945. doi:10.1093/schbul/sbr082
- Raine, A., Fung, A. L.-c., & Lam, B. Y. H. (2011b). Peer victimization partially mediates the schizotypy-aggression relationship in children and adolescents. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 937-945.
- Rapado-Castro, M., Soutullo, C., Fraguas, D., Arango, C., Paya, B., Castro-Fornieles, J., . . . Bombin, I. (2010). Predominance of symptoms over time in early-onset psychosis: a principal component factor analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Clin Psychiatry*, 71(3), 327-337. doi:10.4088/JCP.08m04845yel

Bibliografía

- Raune, D., Kuipers, E., & Bebbington, P. (2009). Stressful and intrusive life events preceding first episode psychosis. *Epidemiologia e psichiatria sociale, 18*(03), 221-228.
- Rawlings, D., Claridge, G., & Freeman, J. L. (2001). Principal components analysis of the schizotypal personality scale (STA) and the borderline personality scale (STB). *Personality and Individual Differences, 31*(3), 409-419.
- Rawlings, D., Williams, B., Haslam, N., & Claridge, G. (2008). Is schizotypy taxonic? Response to. *Personality and Individual Differences, 44*(8), 1663-1672.
- Read, J., Agar, K., Argyle, N., & Aderhold, V. (2003). Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychol Psychother, 76*(Pt 1), 1-22. doi:10.1348/14760830260569210
- Read, J., Os, J. v., Morrison, A., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 112*(5), 330-350.
- Resnick, S. G., Bond, G. R., & Mueser, K. T. (2003). Trauma and posttraumatic stress disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol, 112*(3), 415-423.
- Reynolds, C. A., Raine, A., Mellingen, K., Venables, P. H., & Mednick, S. A. (2000). Three-factor model of schizotypal personality: Invariance across culture, gender, religious affiliation, family adversity, and psychopathology. *Schizophrenia Bulletin, 26*(3), 603.
- Richards, A. L., Jones, L., Moskvina, V., Kirov, G., Gejman, P. V., Levinson, D. F., . . . Craddock, N. (2012). Schizophrenia susceptibility alleles are enriched for alleles that affect gene expression in adult human brain. *Molecular psychiatry, 17*(2), 193-201.
- Rieder, R. O. (1979). Borderline schizophrenia: Evidence of its validity. *Schizophrenia Bulletin, 5*(1), 39-46.
- Risk, G. (2011). Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators. Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs. *Arch Gen Psychiatry, 68*(2), 138-147.
- Rossi, A., & Daneluzzo, E. (2002). Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. *Schizophrenia Research, 54*(1), 67-75.
- Rosler, W., Riecher-Rosler, A., Angst, J., Murray, R., Gamma, A., Eich, D., . . . Gross, V. A. (2007). Psychotic experiences in the general

- population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res*, 92(1-3), 1-14. doi:10.1016/j.schres.2007.01.002
- Rust, J. (1988). The Rust Inventory of Schizotypal Cognitions (RISC). *Schizophrenia Bulletin*, 14(2), 317.
- Rutter, M., & Quinton, D. (1984). Parental psychiatric disorder: effects on children. *Psychol Med*, 14(4), 853-880.
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1123-1131. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1123
- Samuels, J., Eaton, W. W., Bienvenu, O. J., Brown, C. H., Costa, P. T., & Nestadt, G. (2002). Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample. *The British Journal of Psychiatry*, 180(6), 536-542.
- Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., DiLillo, D., & Silverstein, S. M. (2005). Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophr Res*, 76(2-3), 273-286. doi:10.1016/j.schres.2005.03.003
- Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., Horwood, J., Hollis, C., Gunnell, D., . . . Duffy, L. (2009). Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Archives of general psychiatry*, 66(5), 527-536.
- Schürhoff, F., Laguerre, A., Fisher, H., Etain, B., Méary, A., Soussy, C., . . . Leboyer, M. (2009). Self-reported childhood trauma correlates with schizotypal measures in schizophrenia but not bipolar pedigrees. *Psychological medicine*, 39(03), 365-370.
- Schurhoff, F., Laguerre, A., Meary, A., Etain, B., Szoke, A., Soussy, C., & Leboyer, M. (2007). *Genetic and childhood trauma influences on schizotypal features: A study of bipolar and schizophrenic relatives*. Paper presented at the Schizophrenia Bulletin.
- Schurhoff, F., Szoke, A., Chevalier, F., Roy, I., Meary, A., Bellivier, F., . . . Leboyer, M. (2007). Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(1), 64-68. doi:10.1002/ajmg.b.30395
- Scott, J., Chant, D., Andrews, G., Martin, G., & McGRATH, J. (2007). Association between trauma exposure and delusional experiences in a large community-based sample. *The British Journal of Psychiatry*, 190(4), 339-343.

Bibliografía

- Serban, G. (1975). Relationship of mental status, functioning and stress to readmission of schizophrenics. *British Journal of Social and Clinical Psychology, 14*(3), 291-299.
- Shakoor, S., Jaffee, S. R., Andreou, P., Bowes, L., Ambler, A. P., Caspi, A., . . . Arseneault, L. (2011). Mothers and children as informants of bullying victimization: results from an epidemiological cohort of children. *Journal of abnormal child psychology, 39*(3), 379-387.
- Shevlin, M., Dorahy, M., & Adamson, G. (2007). Childhood traumas and hallucinations: an analysis of the National Comorbidity Survey. *Journal of psychiatric research, 41*(3), 222-228.
- Siever, & Gunderson, J. G. (1983). The search for a schizotypal personality: Historical origins and current status. *Comprehensive Psychiatry, 24*(3), 199-212.
- Siever, L. J., Kalus, O. F., & Keefe, R. S. (1993). The boundaries of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am, 16*(2), 217-244.
- Simon, A. E., Velthorst, E., Nieman, D. H., Linszen, D., Umbricht, D., & de Haan, L. (2011). Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res, 132*(1), 8-17. doi:10.1016/j.schres.2011.07.002
- Singh, S. P., Cooper, J. E., Fisher, H. L., Tarrant, C. J., Lloyd, T., Banjo, J., . . . Jones, P. (2005). Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophr Res, 80*(1), 117-130. doi:10.1016/j.schres.2005.04.018
- Skosnik, P. D., Spatz-Glenn, L., & Park, S. (2001). Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophrenia Research, 48*(1), 83-92.
- Smith, N., Lam, D., Bifulco, A., & Checkley, S. (2002). Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q). Validation of a screening instrument for childhood adversity in clinical populations. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 37*(12), 572-579. doi:10.1007/s00127-002-0589-9
- Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & Van Os, J. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *The British Journal of Psychiatry, 188*(6), 527-533.
- Spencer, D. (1970). Cannabis induced psychosis. *British Journal of Addiction to Alcohol & Other Drugs, 65*(4), 369-372.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Gibbon, M. (1979). Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia: The development of criteria. *Archives of general psychiatry, 36*(1), 17-24.

- Startup, M. (1999). Schizotypy, dissociative experiences and childhood abuse: Relationships among self-report measures. *British Journal of Clinical Psychology*, 38(4), 333-344.
- Steel, C., Marzillier, S., Fearon, P., & Ruddle, A. (2009). Childhood abuse and schizotypal personality. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 44(11), 917.
- Stefanis, Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N., & Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99(10), 1333-1341. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x
- Stefanis, Smyrnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., Ntzoufras, I., & Stefanis, C. N. (2004a). Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 335-350.
- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., . . . Van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*, 32(2), 347-358.
- Stefanis, N. C., Smyrnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., Ntzoufras, I., & Stefanis, C. N. (2004b). Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 335-350.
- Stefanis, N. C., Van Os, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Hantoumi, I., & Stefanis, C. N. (2004). Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiatry*, 56(7), 510-515. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.038
- Stephens, J. H., Mangrum, J., & Astrup, C. (1966). Prognostic factors in recovered and deteriorated schizophrenics. *American Journal of Psychiatry*, 122(10), 1116-1121.
- Struening, E. L., Perlick, D. A., Link, B. G., Hellman, F., Herman, D., & Sirey, J. A. (2001). Stigma as a barrier to recovery: The extent to which caregivers believe most people devalue consumers and their families. *Psychiatr Serv*, 52(12), 1633-1638. doi:10.1176/appi.ps.52.12.1633
- Suhr, J., & Spitznagel, M. (2001). Factor versus cluster models of schizotypal traits. I: A comparison of unselected and highly schizotypal samples. *Schizophrenia Research*, 52(3), 231-239.
- Sullivan, P. F. (2008). The dice are rolling for schizophrenia genetics. *Psychol Med*, 38(12), 1693-1696; discussion 1818-1620. doi:10.1017/S003329170800367X

Bibliografía

- Tandon, R., & Carpenter, W. T., Jr. (2012). DSM-5 status of psychotic disorders: 1 year prepublication. *Schizophr Bull*, 38(3), 369-370. doi:10.1093/schbul/sbs048
- Tandon, R., & Maj, M. (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: Some considerations for DSM-V and ICD-11. *Asian J Psychiatr*, 1(2), 22-27. doi:10.1016/j.ajp.2008.10.002
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., & Navalta, C. P. (2002). Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am*, 25(2), 397-426, vii-viii.
- Thompson, A., Nelson, B., McNab, C., Simmons, M., Leicester, S., McGorry, P. D., . . . Yung, A. R. (2010). Psychotic symptoms with sexual content in the "ultra high risk" for psychosis population: frequency and association with sexual trauma. *Psychiatry Res*, 177(1-2), 84-91. doi:10.1016/j.psychres.2010.02.011
- Thoresen, S., Tambs, K., Hussain, A., Heir, T., Johansen, V. A., & Bisson, J. I. (2010). Brief measure of posttraumatic stress reactions: impact of Event Scale-6. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 45(3), 405-412. doi:10.1007/s00127-009-0073-x
- Torgersen. (2014). Prevalence, sociodemographics, and functional impairment. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Personality Disorders*. 2nd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 109-129.
- Torgersen, Edvardsen, J., Øien, P., Onstad, S., Skre, I., Lygren, S., & Kringlen, E. (2002). Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum. *Schizophrenia Research*, 54(1), 33-38.
- Torgersen, Kringlen, E., & Cramer, V. (2001). The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 58(6), 590-596.
- Torgersen, S., Onstad, S., Skre, I., Edvardsen, J., Kringlen, E., & Ballenger, J. C. (1995). "true" Schizotypal Personality Disorder: A Study of Co-twins and Relatives of Schizophrenic Probands. *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health*, 1995(8), 337-338.
- Tsuang, M. (1993). Genotypes, phenotypes, and the brain: a search for connections in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*.
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., Tarbox, S. I., & Faraone, S. V. (2002). An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. *Schizophrenia Research*, 54(1), 169-175.
- Tsuang, M. T., Van Os, J., Tandon, R., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., . . . Carpenter, W. (2013). Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res*, 150(1), 31-35. doi:10.1016/j.schres.2013.05.004

- van 't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R. P., Laroi, F., & Kahn, R. S. (2004). Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res*, 68(2-3), 271-281. doi:10.1016/j.schres.2003.09.006
- van den Berg, S. M., Paap, M. C., Derks, E. M., & investigators, O. o. P. (2013). Using multidimensional modeling to combine self-report symptoms with clinical judgment of schizotypy. *Psychiatry Research*, 206(1), 75-80.
- van Os, Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010a). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212. doi:10.1038/nature09563
- van Os, J. (2009a). A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry*, 194(2), 101-103. doi:10.1192/bjp.bp.108.054254
- Van Os, J. (2009b). Schizophrenia/J. Os Van, S. Kapur. *Lancet*(374), 9690.
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R., De Graaf, R., & Verdoux, H. (2002a). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, 156(4), 319-327.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002b). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*, 156(4), 319-327.
- Van Os, J., Fahy, T., Bebbington, P., Jones, P., Wilkins, S., Sham, P., . . . Toone, B. (1994). The influence of life events on the subsequent course of psychotic illness: A prospective follow-up of the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Psychological medicine*, 24(02), 503-513.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*, 45(1-2), 11-20.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Vollebergh, W. (2001). Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7), 663-668.
- Van Os, J., Jones, P., Sham, P., Bebbington, P., & Murray, R. (1998). Risk factors for onset and persistence of psychosis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 33(12), 596-605.
- van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010b). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212.
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009a). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*, 39(2), 179-195. doi:10.1017/S0033291708003814
- Van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009b). A systematic review and meta-analysis of the psychosis

Bibliografía

- continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological medicine*, 39(02), 179-195.
- Van Os, J., Rutten, B. P., & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1066-1082.
- van Os, J., & Verdoux, H. (2003). Diagnosis and classification of schizophrenia: categories versus dimensions, distributions versus disease. *The epidemiology of schizophrenia*, 364-410.
- van Winkel, R. (2011). Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Archives of general psychiatry*, 68(2), 148-157.
- van Winkel, R. (2015). Further evidence that cannabis moderates familial correlation of psychosis-related experiences. *PLoS One*, 10(9), e0137625.
- Van Winkel, R., Stefanis, N. C., & Myin-Germeys, I. (2008). Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1095-1105.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., . . . Bentall, R. P. (2012a). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*, 38(4), 661-671. doi:10.1093/schbul/sbs050
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., . . . Bentall, R. P. (2012b). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, sbs050.
- Velikonja, T. (2014). *The relationship between childhood trauma and schizotypy and the pathways underlying this association*. UCL (University College London).
- Velikonja, T., Fisher, H. L., Mason, O., & Johnson, S. (2015). Childhood trauma and schizotypy: a systematic literature review. *Psychol Med*, 45(5), 947-963. doi:10.1017/S0033291714002086
- Velthorst, E., Levine, S. Z., Henquet, C., de Haan, L., van Os, J., Myin-Germeys, I., & Reichenberg, A. (2013). To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia—a control-case family study. *Cogn Neuropsychiatry*, 18(6), 574-593. doi:10.1080/13546805.2012.731390

- Venables, P., & Bailes, K. (1994). The structure of schizotypy, its relation to subdiagnoses of schizophrenia and to sex and age. *British Journal of Clinical Psychology*, 33(3), 277-294.
- Venables, P. H., & Rector, N. A. (2000). The content and structure of schizotypy: A study using confirmatory factor analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 26(3), 587.
- Ventura, J., Nuechterlein, K. H., Lukoff, D., & Hardesty, J. P. (1989). A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *Journal of abnormal psychology*, 98(4), 407.
- Verdoux, H., Gindre, C., Sorbara, F., Tournier, M., & Swendsen, J. (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychological medicine*, 33(01), 23-32.
- Verdoux, H., Maurice-Tison, S., Gay, B., Van Os, J., Salamon, R., & Bourgeois, M. L. (1998). A survey of delusional ideation in primary-care patients. *Psychol Med*, 28(1), 127-134.
- Vogelmaier, M. M., Seidman, L. J., Niznikiewicz, M. A., Dickey, C. C., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2000). Verbal and nonverbal neuropsychological test performance in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 157(5), 787-793. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.787
- Vollema, & Hoijtink, H. (2000). The multidimensionality of self-report schizotypy in a psychiatric population: an analysis using multidimensional Rasch models. *Schizophrenia Bulletin*, 26(3), 565-575.
- Vollema, & van den Bosch, R. J. (1995). The multidimensionality of schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, 21(1), 19.
- Vollema, M. G., & Ormel, J. (2000). The reliability of the structured interview for schizotypy-revised. *Schizophr Bull*, 26(3), 619-629.
- Vollema, M. G., Sitskoorn, M. M., Appels, M. C., & Kahn, R. S. (2002). Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res*, 54(1-2), 39-45.
- Welham, J., Scott, J., Williams, G., Najman, J., Bor, W., O'Callaghan, M., & McGrath, J. (2009). Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen positive for non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychol Med*, 39(4), 625-634. doi:10.1017/S0033291708003760
- Whipple, E. E., & Webster-Stratton, C. (1991). The role of parental stress in physically abusive families. *Child Abuse Negl*, 15(3), 279-291.
- Wigman, J., van Winkel, R., Ormel, J., Verhulst, F., Van Os, J., & Vollebergh, W. (2012). Early trauma and familial risk in the development of the

Bibliografía

- extended psychosis phenotype in adolescence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 266-273.
- Williams, D. R., Yan, Y., Jackson, J. S., & Anderson, N. B. (1997). Racial Differences in Physical and Mental Health: Socio-economic Status, Stress and Discrimination. *J Health Psychol*, 2(3), 335-351. doi:10.1177/135910539700200305
- Williams, J., Wellman, N., & Rawlins, J. (1996). Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction*, 91(6), 869-877.
- Woods, S. W., Walsh, B. C., Saks, J. R., & McGlashan, T. H. (2010). The case for including Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome in DSM-5 as a psychosis risk syndrome. *Schizophr Res*, 123(2-3), 199-207. doi:10.1016/j.schres.2010.08.012
- Wuthrich, V. M., & Bates, T. C. (2006). Confirmatory factor analysis of the three-factor structure of the schizotypal personality questionnaire and Chapman schizotypy scales. *Journal of Personality Assessment*, 87(3), 292-304.
- Yung, Nelson, B., Baker, K., Buckby, J. A., Baksheev, G., & Cosgrave, E. M. (2009). Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(2), 118-128.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry*, 30(5), 587-599.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60(1), 21-32.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*, 67(2-3), 131-142. doi:10.1016/S0920-9964(03)00192-0
- Yung, A. R., Woods, S. W., Ruhrmann, S., Addington, J., Schultze-Lutter, F., Cornblatt, B. A., . . . McGlashan, T. H. (2012). Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull*, 38(6), 1130-1134. doi:10.1093/schbul/sbs108
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*, 325(7374), 1199.

Zammit, S., Kounali, D., Cannon, M., David, A. S., Gunnell, D., Heron, J., . . . Lewis, G. (2013). Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *Am J Psychiatry*, *170*(7), 742-750. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12060768

