

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA Y
CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE EL CONSUMO DE
CANNABIS EN PRIMEROS EPISODIOS DE PSICOSIS

REALIZADA POR: ESTHER SETIÉN SUERO

DIRIGIDA POR: DRA. ROSA AYESA ARRIOLA

A Marcos, Jana y Aitor

Por vuestro amor

Por vuestro apoyo, comprensión y paciencia infinita

Por estar siempre ahí acompañándome

Por hacerme sentir que todo es posible

A mis padres

Por vuestro esfuerzo, dedicación y amor

Porque gracias a vosotros soy la persona que soy

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis la Dra. Rosa Ayesa, por acercarme al mundo de la investigación, por confiar en mí y en mi trabajo. Porque gracias a ella pude iniciar este proyecto de tesis y, más importante aún, gracias a su apoyo he podido terminarlo.

Al Dr. Benedicto Crespo, por darme la oportunidad de trabajar con su equipo y por darme la posibilidad de aprender tantas cosas durante estos últimos años.

A todos los miembros del grupo de trabajo PAFIP que desde el primer día hicieron que me sintiera parte del equipo. Todos ellos son excelentes profesionales, de los que tengo la suerte de ir aprendiendo cada día un poco más.

A todos los pacientes y sus familiares que amablemente colaboran y hacen posible que puedan llevarse a cabo trabajos como el que aquí se presenta.

A mi familia y amigos, por acompañarme en esta aventura, así como en todos los momentos de mi vida.

ÍNDICE

ÍNDICE

1	Introducción	3
1.1	Revisión histórica: de la demencia precoz a la esquizofrenia.....	3
1.2	Estado actual de la esquizofrenia	4
1.2.1	Etiología	4
1.2.1.1	Factores genéticos	5
1.2.1.2	Factores ambientales.....	8
1.2.2	Modelo vulnerabilidad-estrés.....	10
1.2.3	Síntomas	11
1.2.3.1	Delirios	12
1.2.3.2	Alucinaciones	13
1.2.3.3	Pensamiento (discurso) desorganizado	13
1.2.3.4	Comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía)	14
1.2.3.5	Síntomas negativos	14
1.2.4	Criterios diagnósticos.....	15
1.2.5	Epidemiología	17
1.3	Primeros episodios de psicosis	18
1.4	Diferencias de género en la psicosis	20
1.5	Consumo de cannabis y su relación con la psicosis	23
1.5.1	Consumo de cannabis y síntomas psicóticos	26
1.5.2	Consumo de cannabis y funcionamiento social	27
1.5.3	Consumo de cannabis y funcionamiento cognitivo	29
1.6	Justificación del estudio.....	35
2	Hipótesis General y Objetivos	39
2.1	Hipótesis General.....	39
2.2	Objetivos	40

3	Publicaciones	41
3.1	Artículo I.....	44
3.2	Artículo II.....	72
4	Discusión Global	97
4.1	Relación entre el consumo de cannabis y las características sociodemográficas de los pacientes PEP	97
4.2	Relación entre el consumo de cannabis y la sintomatología de los pacientes PEP.....	100
4.3	Relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento neurocognitivo de los pacientes PEP	102
4.4	Relación entre el consumo de cannabis y la evolución de la sintomatología de los pacientes PEP	103
4.5	Relación entre el consumo de cannabis y la evolución del funcionamiento neurocognitivo de los pacientes PEP.....	104
4.6	Fortalezas y debilidades de nuestro estudio	106
4.7	Futuras líneas de investigación	108
5	Conclusiones.....	113
6	Bibliografía	117
7	Anexos.....	131
7.1	Anexo I	133
7.2	Anexo II	159
7.3	Anexo III	163

INTRODUCCIÓN

1 Introducción

1.1 Revisión histórica: de la demencia precoz a la esquizofrenia

A finales del siglo XIX, el psiquiatra alemán Emil Kraepelin marca el punto de partida en la historia del concepto de esquizofrenia con la descripción de una entidad nosológica que definió como “demencia precoz”. Sin embargo, el término ya había sido utilizado a mediados de siglo por Benedict Augustin Morel, para describir a jóvenes que presentaban una marcada estereotipia de actitudes, gestos y lenguaje, así como un negativismo muy evidente, que rápida e ineludiblemente evolucionaba hacia la demencia (Mahieu, 2004).

La demencia precoz de Kraepelin distinguía tres formas clínicas: hebefrénica, descrita por Ewald Hecker como el estado demencial de la gente joven; catatónica descrita por Karl Ludwig Kahlbaum que hacía referencia a los trastornos psicomotores; y paranoide, caracterizada por ideas delirantes y descrita por Sender. Esta concepción kraepeliniana de la demencia precoz tuvo una amplia difusión en las primeras décadas del siglo XX, aunque los procedimientos de Kraepelin pronto resultaron excesivamente rígidos para el desarrollo del conocimiento psiquiátrico (Lantéri-Laura, 2000). Fue en 1911 cuando el psiquiatra suizo Eugen Bleuler introdujo el neologismo “esquizofrenia”, refiriéndose a un proceso caracterizado por un síndrome deficitario de disociación y por un síndrome secundario de producción de ideas, sentimientos y actividad delirante. Bleuler revisó la obra de Kraepelin y estableció un total de cinco formas clínicas; mantuvo las tres formas clínicas descritas por Kraepelin (hebefrénica, catatónica y paranoide) y añadió la forma de esquizofrenia “simple”, caracterizada por presentar únicamente los síntomas fundamentales (pérdida de iniciativa, falta de voluntad y empobrecimiento afectivo) y por último la “latente”, compensada o con escasa sintomatología. Bleuler fue asumiendo una visión más restrictiva de la esquizofrenia como una única enfermedad de base orgánica, pero a pesar de esto,

la categoría asumió gracias a él una amplitud mucho mayor que la de la demencia precoz de Kraepelin.

En 1950 Kurt Schneider publicó unos criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia, realizando una lista de síntomas psicóticos característicos de la esquizofrenia (síntomas de primer orden): sonorización del pensamiento; la audición de voces que discuten; voces que comentan pensamientos o conductas; experiencias corporales de influencia; influencia, imposición y robo de pensamiento; difusión del pensamiento; percepción delirante y cualquier experiencia que implique voluntad, afectos e impulsos dirigidos, interferidos o influidos por otro (Schneider, 1997). Estos síntomas de primer rango no se consideraban requisitos indispensables para el diagnóstico, pero la presencia de tan solo uno de ellos justificaba el diagnóstico de esquizofrenia. La aportación de Schneider suministró el tercer gran pilar sobre el que sigue descansando en la actualidad el concepto de esquizofrenia (Andreasen, 1997, Peralta and Cuesta, 2000), añadiendo al deterioro kraepeliniano y a la desorganización bleuleriana los llamados “trastornos del yo” como eje central de sus manifestaciones clínicas (Ramos, 1992).

Hoy en día, para realizar el diagnóstico de esquizofrenia se sigue recurriendo a una combinación de criterios operacionales inspirados en las descripciones realizadas por Kraepelin, Bleuler y Schneider en sus obras (Maj, 1998).

1.2 Estado actual de la esquizofrenia

1.2.1 Etiología

Las causas de la esquizofrenia han sido objeto de debate a lo largo del tiempo. Diversos factores han sido estudiados, resultando algunos de ellos aceptados, otros modificados y otros descartados con el paso de los años. Hasta la fecha no se ha identificado una causa común para todas aquellas personas diagnosticadas de

esta enfermedad, sin embargo, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que tanto los factores genéticos como los factores ambientales, así como una combinación de ellos, son los responsables del trastorno.

1.2.1.1 Factores genéticos

Los datos epidemiológicos han confirmado repetidamente que la esquizofrenia es una enfermedad familiar, siendo más frecuente entre los miembros de las familias de personas con esquizofrenia que entre los miembros de las familias de personas sanas. Además, el grado de parentesco con el sujeto que padece la enfermedad también es influyente y según la proximidad el riesgo aumenta o disminuye. Como se puede observar en la **Figura 1**, a mayor proximidad biológica mayor riesgo de padecer la enfermedad (Gottesman, 1991, Lichtenstein et al., 2009).

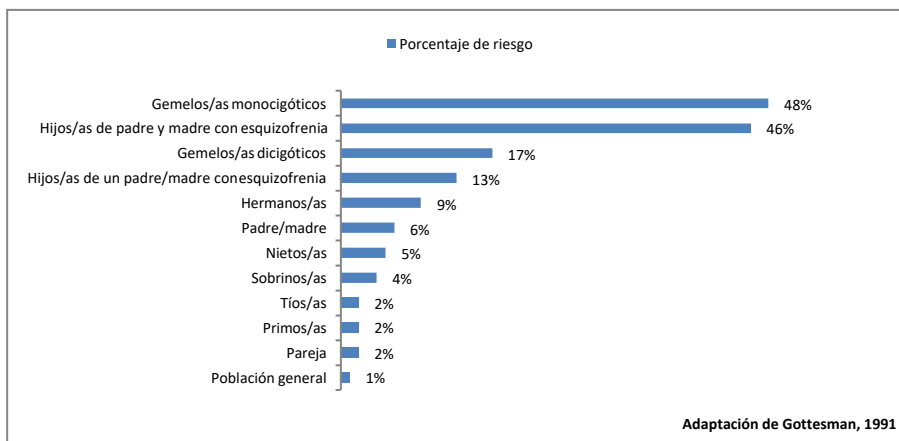


Figura 1. Representación de los diferentes porcentajes de riesgo a la esquizofrenia según el grado de proximidad biológica.

Los datos mostrados han sido obtenidos de estudios familiares, en los que, a pesar de llegar a la conclusión de que se trata de una enfermedad con componentes genéticos, no se han logrado establecer las bases genéticas de la misma. Un problema con el que se encuentran estos estudios es que los miembros de una familia normalmente están expuestos a las mismas influencias ambientales, por lo tanto éstas también podrían estar detrás del desarrollo de la enfermedad. Para intentar salvar este obstáculo, y precisar el peso de los factores genéticos y ambientales se llevaron a cabo estudios de gemelos y de adopción. Los resultados del meta-análisis de Sullivan et al. (Sullivan et al., 2003), en el cual se incluían 12 estudios de gemelos con esquizofrenia, indican que dicha enfermedad es resultante de influencias etiológicas genéticas y ambientales, ya que a pesar de que los datos apoyan la importancia de los factores genéticos, la concordancia entre los gemelos monocigóticos no es del 100% como cabría esperar. Por otro lado, los estudios de adopción proporcionan mayor información acerca de los factores influyentes en el desarrollo de la enfermedad. Ya en los años 60 en Estados Unidos, Heston (Heston, 1966) llevó a cabo un estudio de hijos adoptados por madres con esquizofrenia y cuyas madres biológicas no padecían la enfermedad, en él se llegaron a los siguientes resultados: el 11% de hijos de madres adoptivas con esquizofrenia presentaban la enfermedad, mientras que solo el 0.01% de los hijos adoptados por madres sanas la presentaban. Por su parte, Tienari llevó a cabo diferentes estudios con una muestra finlandesa de hijos adoptados (Tienari et al., 2003, Tienari et al., 2000, Tienari, 1991). Los resultados a los que llegó coinciden en que los hijos adoptados de padres biológicos con esquizofrenia, tuvieron significativamente más probabilidades de padecer la enfermedad que aquellos hijos adoptados que descendían de padres biológicos sanos. Estos hallazgos van en la misma línea que la revisión que el mismo Tienari y Wynne ya habían realizado (Tienari and Wynne, 1994), y estarían apoyando la hipótesis genética de la esquizofrenia.

Marcadores genéticos

Confirmada la herencia genética a través de los mencionados estudios familiares, más recientemente, se ha investigado el papel de los factores biológicos mediante la caracterización de genes candidatos y de estudios de mapeo. Los **genes candidatos** son aquellos que se considera que pueden estar relacionados con una patología concreta por estar localizados en una región de un cromosoma sospechosa de estar involucrada en dicha patología, o porque la proteína que codifican tiene funciones relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad. Los **estudios de mapeo** se basan en el estudio de la cosegregación entre un marcador genético y una enfermedad, es decir, si tienden a heredarse conjuntamente; y su objetivo principal es determinar si existe cosegregación entre el marcador y la enfermedad. En general, los resultados de estudios de variantes del número de copias (CNV) (que son alteraciones genómicas que implican segmentos de ADN de un tamaño superior a 1 kb), y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (que nos permiten rastrear la variabilidad del genoma humano mediante matrices o microarrays de genotipación, con el objetivo de probar la hipótesis "enfermedad común-variante común" sin la necesidad de realizar un estudio de hipótesis dirigido sobre la etiología de la enfermedad), describen una herencia poligénica. Un estudio reciente publicado en la revista Nature Genetics, llevado a cabo con una amplia muestra de 21094 casos y de 20227 controles, observó un enriquecimiento global de la carga de variantes de número de copia (CNV) en los pacientes. Además obtuvo evidencia significativa a nivel genómico para ocho locis, lugares específicos del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN (Marshall et al., 2017).

1.2.1.2 Factores ambientales

Como hemos podido observar en los trabajos con familias, los factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia. Son varios los factores que se han identificado como potencialmente contribuyentes al inicio de la enfermedad. Por ejemplo, el bajo nivel socioeconómico ha sido asociado con una mayor prevalencia de riesgo de esquizofrenia, lo cual podría deberse a las adversidades y estresores vinculados a vivir en una clase social baja. Un ambiente familiar perturbado así como problemas de comunicación familiar también pueden jugar un papel importante en el inicio del trastorno. Por otro lado los problemas conductuales y emocionales en la niñez también han sido identificados como factores de riesgo. Patrones de deficiente control de impulsos así como de conductas agresivas se encontrarían dentro de estos problemas de conducta, mientras que el aislamiento social o la torpeza en las relaciones interpersonales podrían causar problemas emocionales en la niñez. El abuso de sustancias es otro factor de riesgo importante para el desarrollo de la esquizofrenia. En los años 80, Bowers y Swigar (Bowers and Swigar, 1983) llevaron a cabo un estudio en el cual examinaron los antecedentes familiares de una muestra de drogodependientes con psicosis crónica, y encontraron que cuanto mayor era el abuso de drogas, menos historia familiar de esquizofrenia estaba presente. Esto sugiere que el abuso de drogas puede conducir al desarrollo de la enfermedad sin que existan altos niveles de vulnerabilidad. Además, hoy en día está ampliamente documentado que los pacientes con psicosis o esquizofrenia muestran consumos de sustancias muy por encima de lo que lo hace la población sana (Koskinen et al., 2010, Kavanagh et al., 2004). Por último, el trauma durante las primeras etapas de la vida también es un factor de riesgo ambiental para la esquizofrenia, y últimamente ha alcanzado un interés particular en la investigación, ya que se ha señalado que la adversidad infantil es más frecuente en pacientes con psicosis que en población sana (Bendall et al., 2008, Bebbington et al., 2004, Bechdolf et al., 2010, Daalman et al., 2012). Además las experiencias

traumáticas se han relacionado con la prevalencia y la persistencia de las experiencias psicóticas subclínicas y la aparición de trastornos psicóticos (Matheson et al., 2013, Trotta et al., 2015). Por otro lado, existe una evidencia creciente de que algunos de los factores de riesgo para la psicosis pueden tener un efecto multiplicativo, más allá del riesgo asociado a cualquiera de los factores por sí solos (Pelayo-Teran et al., 2012). Para corroborar esto, se ha llevado a cabo una revisión sistemática con el objetivo de identificar la asociación entre el trauma en la infancia y el uso de sustancias subyacente a los trastornos psicóticos. Nuestros resultados confirmaron que el trauma en la niñez y el uso de sustancias juegan un papel importante en el desarrollo de la psicosis. Y, aunque ambas circunstancias se han descrito como factores de vulnerabilidad para la esquizofrenia, nuestros hallazgos dan consistencia a la asociación asumida entre las experiencias traumáticas en la infancia y el consumo de drogas, y su interacción con los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Ver **Anexo I: Childhood trauma and substances use underlying psychosis: a systematic review**).

Complicaciones de embarazo y nacimiento, exposición a virus y nacimientos de invierno

En la literatura médica se sugiere que algunos factores obstétricos prenatales y perinatales podrían aumentar el riesgo de vulnerabilidad a la esquizofrenia. Acontecimientos como la diabetes en el embarazo, problemas como toxemia o preeclampsia, hipoxia perinatal, bajo peso al nacer, o infección por virus de la gripe o la rubéola, podrían afectar al desarrollo del sistema nervioso central del feto y conducir a alteraciones tanto estructurales como funcionales, aumentando el riesgo de psicosis. Varios estudios llevados a cabo con pacientes adultos de esquizofrenia en Europa y Estados Unidos, han documentado un exceso de complicaciones obstétricas en las madres de sujetos que posteriormente padecieron de esquizofrenia en comparación con aquellos que no la padecieron (McNeil, 1987). También se ha sugerido que una gran proporción de pacientes con

psicosis son nacidos en los meses de invierno, sin embargo, existe controversia con respecto a este asunto. En un estudio llevado a cabo en 2011 en nuestro país con una muestra de 615 pacientes con esquizofrenia o psicosis no esquizofrénica, la proporción observada de nacimientos en invierno fue significativamente superior a la esperada, además la distribución mensual de nacimientos mostró que enero fue el mes con mayor proporción de nacimientos (Martínez-Ortega et al., 2011). Sin embargo, un estudio llevado a cabo recientemente en China con una gran muestra de pacientes (N=2.052.694) llegó a la conclusión de que los nacidos en primavera eran los que presentaban más riesgo de padecer psicosis (Wang and Zhang, 2017).

1.2.2 Modelo vulnerabilidad-estrés

En línea con lo descrito en apartados anteriores, podemos afirmar que, aunque la vulnerabilidad genética puede predisponer a la esquizofrenia y puede incluso ser necesaria para que aparezca el trastorno, los factores genéticos por si solos no pueden dar cuenta de la enfermedad. El modelo de vulnerabilidad-estrés nos dice que existe un continuo de predisposición a desarrollar síntomas de esquizofrenia. Dicho continuo no es otro que la vulnerabilidad de una persona a desarrollar el trastorno, considerándose como el resultado tanto de factores genéticos como de propensión adquirida (Zubin and Spring, 1977). Además, es aceptado que esta vulnerabilidad varía de una persona a otra, de manera que en algunas personas solo un estrés grave podrá producir síntomas psicóticos, mientras que en otras personas bastará con estresores menores. Según Maher (Maher, 1983), la vulnerabilidad extrema significa que probablemente la persona sufrirá tempranamente en la vida de un síndrome de esquizofrenia, ya que los estresores menores tienden a ser inevitablemente frecuentes.

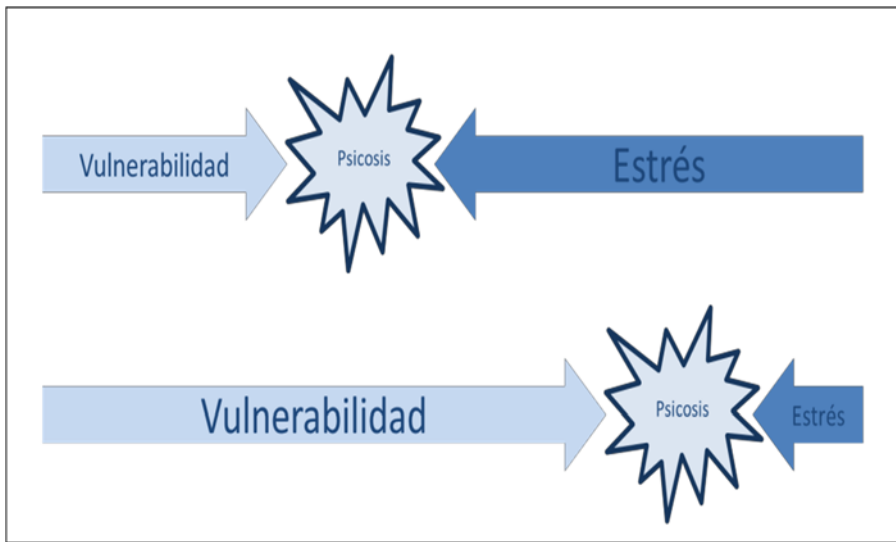


Figura 2. Modelo vulnerabilidad-estrés

1.2.3 Síntomas

La sintomatología de la esquizofrenia es heterogénea. Para la mejor identificación de los síntomas, clásicamente estos se dividían en tres grandes grupos: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas desorganizados. Sin embargo, en la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM V) los trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se definen por anomalías en uno o más de cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamientos (discurso) desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos. Habitualmente los delirios y las alucinaciones son las primeras señales de alarma para el entorno más cercano de los pacientes, ya que normalmente suelen presentarse con un cambio importante en la conducta de estos.

1.2.3.1 Delirios

Alteraciones del contenido y de la percepción del pensamiento:

- Delirio de persecución: creer erróneamente que están siendo seguidos, heridos, envenenados o atormentados. Es el tipo de delirio más común en las personas con esquizofrenia.
- Delirio de grandeza: creer equivocadamente ser alguien importante, tener poderes especiales o haber realizado un hecho extraordinario.
- Delirio religioso: tener ideas erróneas sobre la relación de uno con Dios. Creer tener poderes especiales porque Dios se los concede.
- Delirio somático: creencia de tener algún defecto físico o alguna enfermedad.
- Delirio de referencia: se basa en la interpretación egocéntrica de la información, como creer que las palabras o gestos de otros están dirigidos a ellos. Se trata también de un delirio muy frecuente en personas con esquizofrenia, especialmente los de tipo paranoide.
- Delirio de control: creencia de que los pensamientos han sido tomados involuntariamente de su mente y no son suyos.
- Delirio celotípico: creencia de que la pareja es infiel.
- Delirio erotomaniaco: creencia de que otra persona está enamorada del sujeto, normalmente una persona de status superior.
- Lectura o difusión del pensamiento: creencia de que le pueden leer el pensamiento o este se difunde de manera sonora.
- Inserción o robo del pensamiento: creencia de que los pensamientos no son propios si no que se han introducido en su mente o creencia de que le han robado sus pensamientos.
- Control de pensamiento: creencia de que el pensamiento está siendo manipulado.

- Despersonalización o desrealización: vivencia de la propia identidad o de la realidad externa con extrañeza.

1.2.3.2 Alucinaciones

- Auditivas: ruidos, música, voces amenazantes, obscenas, que ordenan, comentan la actividad del sujeto o que conversan entre ellas. Son las más frecuentes.
- Visuales: el paciente ve formas de personas. Puede ver formas o colores, pero más frecuentemente son figuras complejas. Menos frecuentes que las auditivas.
- Cenestésicas o táctiles: sensaciones corporales como hormigueo, alucinaciones corporales como que el cuerpo ha cambiado de forma y tamaño, que su cuerpo está sufriendo metamorfosis.
- Olfatorias y gustativas: normalmente son olores y gustos desagradables.

1.2.3.3 Pensamiento (discurso) desorganizado

El pensamiento desorganizado (trastorno formal del pensamiento) habitualmente se infiere a partir del discurso del individuo.

- Descarrilamiento o fuga de ideas: caracterizado por falta de cohesión entre frases.
- Tangencialidad: dar respuestas irrelevantes a las preguntas realizadas.
- Circunstancialidad: dar respuestas indirectas y muy detalladas con dificultad para alcanzar la idea final.
- Incoherencia o esquizoafasia: alteración en la construcción de las frases, haciendo el lenguaje incomprensible.
- Illogicidad: llegar a una conclusión sin seguir una secuencia lógica.
- Neologismos: se crean palabras nuevas y se las dota de significado.

- Presión del habla: discurso rápido y con muchas palabras.
- Habla distraíble o discurso divergente: parar de hablar sin terminar el discurso o cambiar de tema por algún estímulo externo.
- Asociaciones fonéticas: se eligen las palabras por su sonido y no por su significado.

1.2.3.4 Comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía)

En algunos casos las alteraciones motoras son debidas a la propia enfermedad y en otros son efectos secundarios de la toma de la medicación. Entre otras pueden aparecer las siguientes alteraciones: inhibición o agitación psicomotriz; manierismos (exageración de los movimientos intencionales); ecopraxia (repetición de los movimientos de otra persona); estados estuporosos (permanecer aislado del mundo externo, paralizado y mutista); y estereotipias motoras. El comportamiento catatónico es una disminución marcada de la reactividad al entorno. Oscila entre la resistencia a llevar a cabo instrucciones, la adopción mantenida de una postura rígida, inapropiada o extravagante, y la ausencia total de respuestas verbales o motoras (mutismo y estupor).

1.2.3.5 Síntomas negativos

- Afecto embotado: expresión facial inmutable; disminución movimientos espontáneos; escaso contacto visual; incongruencia afectiva y ausencia de respuesta; y ausencia de énfasis en el tono vocal.
- Alogia: pobreza del lenguaje con respuestas breves y sin ofrecer mucha información; pobreza del contenido del lenguaje con mensajes más extensos pero vacíos de contenido; bloqueo, perdiendo la idea del discurso a mitad de este; y latencia de respuesta aumentada.
- Abulia-apatía: falta de aseo e higiene; falta de persistencia en el trabajo o escuela; y falta de energía física.

- Anhedonia-insociabilidad: falta de interés o actividades recreativas; falta de interés o actividad sexual; incapacidad para sentir intimidad y proximidad; y falta de interés en las relaciones sociales con amigos y semejantes.
- Atención: problemas para mantenerla y solo es capaz de hacerlo esporádicamente.

1.2.4 Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos para el trastorno de esquizofrenia según el DSM-V son los siguientes:

- A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):
 - 1. Delirios
 - 2. Alucinaciones
 - 3. Discurso desorganizado (por ejemplo, disgregación o incoherencia frecuente)
 - 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
 - 5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)
- B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

- C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivos inhabituales).
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes solo durante una mínima parte de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito)

Además, se debe de especificar si se trata del primer episodio o de episodios múltiples.

Después de un año de duración del trastorno y si no están en contradicción con los criterios de evolución diagnósticos, se utilizaran los siguientes especificadores del curso de la enfermedad:

- **Primer episodio, actualmente en episodio agudo**
- **Primer episodio, actualmente en remisión parcial**
- **Primer episodio, actualmente en remisión total**
- **Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo**
- **Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial**
- **Episodios múltiples, actualmente en remisión total**
- **Continuo:** síntomas presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad

Puede ser **“no especificado”** y se debe de indicar cuando aparece **“con catatonía”**.

Para especificar la gravedad:

La gravedad se clasifica mediante evaluación cuantitativa de los síntomas primarios de psicosis: ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos. Cada uno de estos síntomas se puede clasificar por su gravedad actual (máxima gravedad en los últimos siete días) sobre una escala de 5 puntos de 0 (ausente) a 4 (presente y grave).

1.2.5 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo un estudio multicéntrico internacional para determinar los ratios de incidencia de esquizofrenia en siete países diferentes. Los resultados publicados mostraban una incidencia de esquizofrenia con un rango de entre 7 y 14 por 100.000 habitantes. Además, en este estudio se concluyó que la esquizofrenia ocurría con frecuencia comparable en los diferentes países (Jablensky et al., 1992, Sartorius et al., 1986). Sin embargo, en una revisión de 158 estudios llevados a cabo en 32 países, se estableció una media de incidencia anual del 15.2 por 100.000 habitantes. En esta revisión se

observaron incidencias más elevadas en los países desarrollados, llegando hasta 43 casos por 100.000 habitantes (McGrath et al., 2004). En nuestro país, un estudio realizado en la Comunidad Autónoma de Cantabria, encontró que había una incidencia de 13.8 por 100.000 habitantes en edades de riesgo (15-55 años), siendo la incidencia para hombres de 17/100.000 y para mujeres de 10.5/100.000 (Pelayo-Teran et al., 2008). Con respecto a la diferente incidencia entre hombres y mujeres, una revisión sistemática (McGrath et al., 2004) mostró diferencias en las incidencias dependiendo del género del paciente, con tasas significativamente más altas en varones (razón varón-mujer 1.4/1).

En cuanto a la prevalencia de la esquizofrenia, en un estudio de revisión que incluía datos de 46 países, se encontró una prevalencia con valores comprendidos entre 4 y 7 por 1000. La misma revisión mostraba mayor prevalencia en poblaciones emigrantes (Saha et al., 2005).

1.3 Primeros episodios de psicosis

El primer episodio de psicosis (PEP) es la primera manifestación del trastorno que cumple los criterios diagnósticos previamente definidos. Se considera un momento crítico en el devenir del paciente y ofrece grandes oportunidades para la prevención secundaria de las incapacidades producidas por la psicosis. Las intervenciones en este periodo tienen como objetivo el tratamiento temprano del primer episodio, la prevención de recaídas, la promoción del ajuste psicosocial mediante una reinserción académica/laboral temprana y la reducción de la resistencia al tratamiento psicofarmacológico de la enfermedad.

El primer episodio psicótico puede ser de inicio insidioso o agudo y evoluciona en tres fases: fase prodrómica, fase aguda y fase de recuperación. En la fase prodrómica el individuo experimenta alteración funcional y síntomas inespecíficos, como alteraciones de sueño, ansiedad, irritabilidad, ánimo depresivo, problemas

de concentración, fatiga, retracción social, y finalmente aparición de anomalías de percepción, ideas de referencia, suspicacia, vivencias de extrañeza y desestructuración de la personalidad. Esta primera fase a menudo suele pasar desapercibida, ya que puede confundirse con problemas normales de la vida cotidiana o con excentricidades de cada persona, y puede durar desde semanas a años dependiendo de cada persona. La fase aguda se presenta con ideas delirantes, alucinaciones, trastorno formal del pensamiento y pensamiento desorganizado. En este momento es cuando las personas cercanas notan claramente un cambio en la persona que lo sufre y se dan cuenta de que algo está pasando. La fase de recuperación puede durar desde unos pocos días hasta meses, y esto va a depender de varios factores como son el tiempo que la persona lleva enferma, el ambiente en el que vive y el factor más importante que es la correcta toma de la medicación (Vázquez-Barquero, 2008).

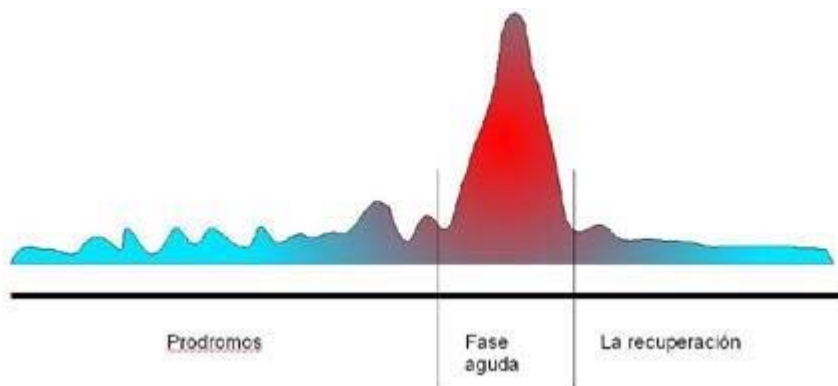


Figura 3. Fases del primer episodio psicótico. Imagen cedida por el Equipo de Tratamiento y Seguimiento de las Psicosis (ETEP). Parc de Salut Mar.

1.4 Diferencias de género en la psicosis

Está ampliamente documentado que existen diferencias de género en la psicosis y/o esquizofrenia. Como se indicó anteriormente, en la revisión de McGrath et al., la incidencia de la esquizofrenia era mayor en hombres que en mujeres (1.4:1). Sin embargo, en una revisión del 2015 aunque también encontraron diferencias de género en la incidencia de la esquizofrenia, vieron que no ocurría lo mismo con la prevalencia (Barajas et al., 2015). Según este estudio la prevalencia de la enfermedad era igual en hombres y en mujeres. Una explicación que dan los autores para justificar este hallazgo es que posiblemente cuanto más estrictos sean los criterios de diagnóstico para la esquizofrenia, mayor será la exclusión para las mujeres. Otros autores han atribuido esta discrepancia entre prevalencia e incidencia a variables clínicas, como puede ser mayor tasa de suicidio en los hombres que en las mujeres (Seeman, 2012) o una tendencia más alta a episodios más breves y con una curación más completa en las mujeres (Castagnini and Berrios, 2009).

Otro aspecto en el que se diferencian los hombres de las mujeres es en la edad de inicio de la enfermedad. Según el meta-análisis de Eranti et al. (Eranti et al., 2013), los varones son un promedio de 1,63 años más jóvenes que las mujeres cuando experimentan por primera vez síntomas psicóticos, y además los hombres son 1,07 años más jóvenes que las mujeres en el momento en el que son admitidos en los programas de esquizofrenia (**Figura 4**).

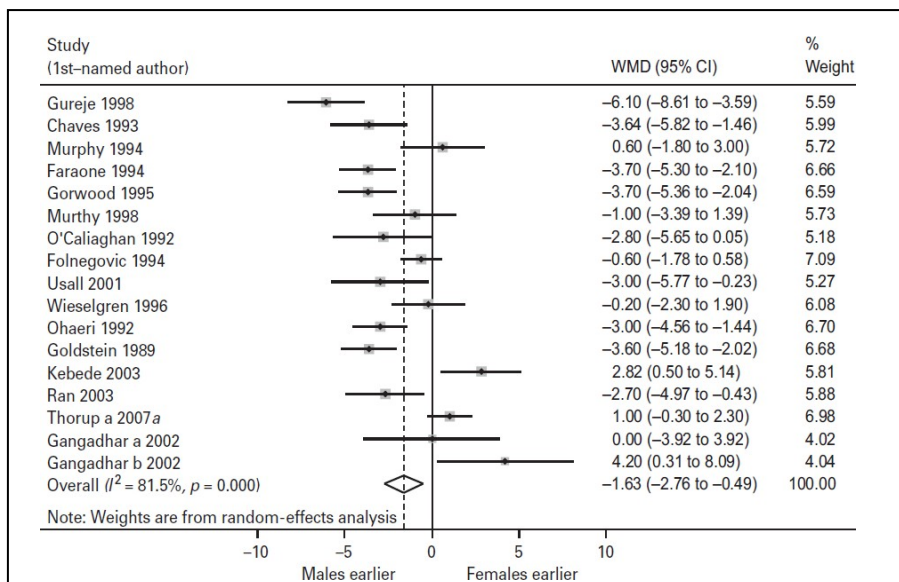


Figura 4. Eranti et al., 2013. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. Forest plot de la edad de inicio de los síntomas psicóticos en hombres y en mujeres.

En cuanto a la sintomatología, a pesar de haber sido ampliamente explorada la diferencia entre hombres y mujeres, los resultados no son concluyentes. Varios trabajos han encontrado diferencias de género en los síntomas negativos (Cowell et al., 1996, Riecher-Rossler and Hafner, 2000), por ejemplo, en el trabajo de Choi et al. (Choi et al., 2009), encontraron que los síntomas negativos fueron los más frecuentes en los pacientes masculinos, mientras que los síntomas positivos atenuados lo fueron en las mujeres. En este estudio además los varones mostraron una tendencia a tener síntomas negativos durante un periodo más prolongado. Los autores sugieren que los diferentes patrones de síntomas comienzan antes del inicio de la psicosis. Por otro lado, diferentes trabajos encontraron mayor prevalencia de depresión y síntomas de ansiedad en las mujeres (Castle et al., 1993, Morgan et al., 2008). A pesar de lo comentado, también encontramos estudios en los que no aparecen diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a los síntomas psicóticos (Addington et al.,

1996, Hayashi et al., 2002), y en esta línea la revisión de Ochoa et al., (Ochoa et al., 2012) concluye que no hay una clara influencia del género en los síntomas presentados en personas con esquizofrenia o con primer episodio psicótico, a pesar de que señalan que los estudios que encontraron diferencias describen mayor presencia de síntomas negativos y desorganizados en hombres y mayor presencia de síntomas afectivos en mujeres.

Otro ámbito en el cual se han estudiado las posibles diferencias por género en pacientes con psicosis es el rendimiento cognitivo. Aquí nos encontramos en una situación similar a lo observado con la sintomatología, y es que los resultados son bastante heterogéneos. En el estudio de Vaskinn et al. (Vaskinn et al., 2011) se sugiere un mejor rendimiento cognitivo en las mujeres que en los hombres, con excepción del dominio atención. Por su parte Bozikas et al., (Bozikas et al., 2010) encontraron que las mujeres tenían mejor rendimiento en aprendizaje y memoria verbal que los hombres. Contrario a estos resultados, los estudios de Moriarty et al., (Moriarty et al., 2001) y Ayesa-Arriola et al. (Ayesa-Arriola et al., 2014), no encontraron diferencias por género en las medidas neurocognitivas.

En cuanto al consumo de sustancias, en este aspecto sí encontramos consenso entre los diferentes estudios. Los hombres presentan una mayor prevalencia de consumo de cannabis en comparación con las mujeres (Foti et al., 2010), así como mayor comorbilidad de consumo de otras sustancias como cocaína y alucinógenos (Rodríguez-Jimenez et al., 2008). Los datos también muestran que los hombres presentan mayores niveles de consumo de alcohol que las mujeres (Galderisi et al., 2012).

Finalmente, otro aspecto importante en el que encontramos diferencias por género, es en el curso o evolución de la enfermedad. Se ha encontrado que los hombres tienen mayor tasa de recaídas y las mujeres una mayor tasa de remisión de la enfermedad (Haro et al., 2008).

1.5 Consumo de cannabis y su relación con la psicosis

El cannabis es la droga ilegal más usada en los países de nuestro entorno y también la más consumida en todos los grupos de edad. Se estima que 87.7 millones de personas adultas de la Unión Europea han probado el cannabis en algún momento de su vida (Toxicomanías, 2017).

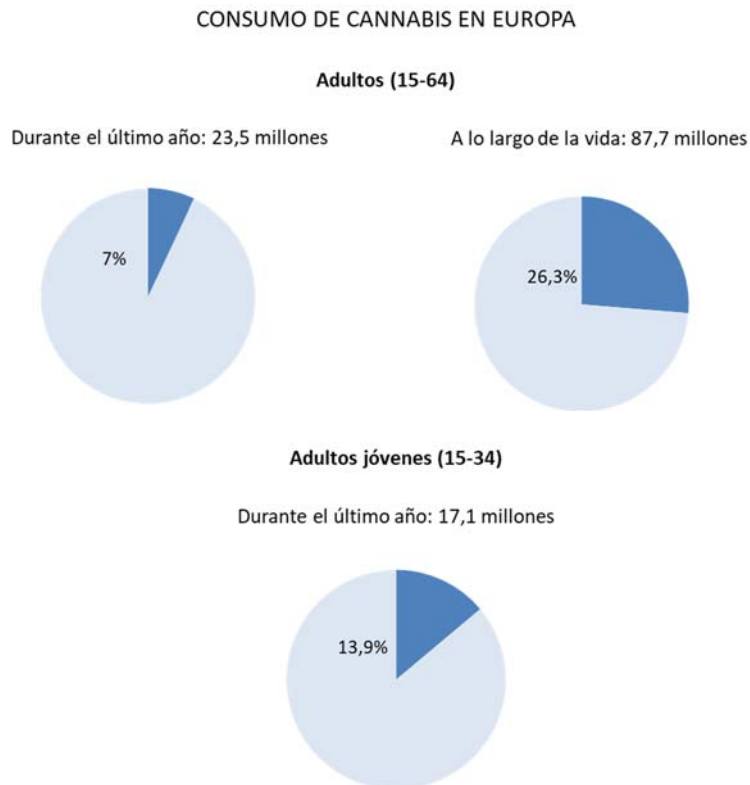


Figura 5. Adaptación Informe Europeo sobre Drogas 2017

En el informe europeo sobre drogas de 2017 se estimaba que 17.1 millones de europeos jóvenes (de 15 a 34 años) correspondiente al 13.9% de este grupo de edad, habían consumido cannabis en el año inmediatamente anterior, de ellos 10 millones pertenecen al grupo de entre 15 y 24 años (17.7%).

El último informe llevado a cabo en España nos muestra porcentajes similares a los ofrecidos por el informe europeo, el 19,9% de los jóvenes entre 15 y 24 años, y el 15% en el grupo de personas de entre 25 y 34 años habían consumido cannabis en los últimos 12 meses (encuesta sobre alcohol y drogas en España (edades) 2015-2016) (PNSD, 2017).

Las pautas de consumo de cannabis pueden oscilar de un consumo ocasional a un consumo regular y dependiente, y la encuesta sobre Alcohol y Droga en España, revela que los consumidores regulares de cannabis (consumo diario) suponen el 2.1% de la población.

En cuanto a los pacientes con un primer episodio de psicosis, diversos estudios apuntan a una prevalencia de trastornos por consumo de cannabis (abuso o dependencia) de un 28.6%, porcentaje muy superior a los datos mostrados para la población general (Koskinen et al., 2010). Este número elevado de consumidores entre los pacientes con psicosis, y el hecho de que el consumo de cannabis induce síntomas psicóticos, incrementa los síntomas positivos de la esquizofrenia y aumenta el riesgo de recaída y hospitalización, son circunstancias que nos están indicando la existencia de una relación entre el consumo y el trastorno (F, 2012).

Existen varias hipótesis para explicar esta relación entre la psicosis y el consumo de cannabis. Por un lado la hipótesis de la automedicación sugiere que el consumo de cannabis se produce para aliviar el malestar relacionado con el padecimiento de la psicosis o de los efectos secundarios del tratamiento (Degenhardt et al., 2003). Sin embargo, son numerosos los estudios que contradicen esta hipótesis (Buhler et al., 2002, Schimmelmann et al., 2011), ya que presentan muestras de pacientes en las cuales el consumo de cannabis precede al inicio de la enfermedad. Otro dato que contradice la hipótesis de la automedicación es la gran proporción de pacientes que frecuentemente abandonan o disminuyen el consumo después del primer episodio psicótico. Una explicación alternativa la encontramos en la hipótesis de la adicción primaria como causa de la enfermedad. El posible papel causal del consumo en el inicio de la

psicosis está apoyado por resultados de estudios prospectivos que muestran que el consumo aumenta el riesgo de esquizofrenia (Arseneault et al., 2004), así como por estudios en los que los individuos con consumo de cannabis tienen un debut más temprano de la enfermedad (Green et al., 2004, Gonzalez-Pinto et al., 2008). Alternativamente, otra hipótesis es la de vulnerabilidad común para ambos trastornos, la cual indica que es posible que las mismas disfunciones neurobiológicas o factores ambientales comunes predispongan a la psicosis y al consumo de drogas (Manrique-Garcia et al., 2012). La hipótesis cannabinoide de la psicosis podría encuadrarse dentro de esta última ya que sugiere que el sistema cannabinoide endógeno puede estar implicado en la producción de síntomas psicóticos, así como en el sistema de recompensa cerebral implicado en la adicción a drogas (Malone et al., 2010).

Recientemente se han publicado dos estudios en línea con estas últimas hipótesis. En uno de ellos investigaron la relación entre la carga genética para la esquizofrenia y el consumo de cannabis antes del inicio de la enfermedad (Aas et al., 2018). Los resultados a los que llegaron fueron que los consumidores de cannabis que habían comenzado a consumir antes de los 18 años presentaban un riesgo poligénico para la psicosis más alto que los pacientes que no consumían cannabis. En el otro estudio el objetivo fue investigar cómo se asocia la predisposición genética a la esquizofrenia con los patrones de consumo de sustancias (tabaco, alcohol y cannabis) durante la adolescencia (Hiemstra et al., 2018). El resultado fue que la alta vulnerabilidad a la esquizofrenia se asociaba con un mayor incremento en el consumo de cannabis entre los 16 y los 20 años. Sin embargo, no encontraron relaciones con el tabaco y el alcohol.

Por consiguiente, y aceptando que existe una relación entre el consumo de cannabis y la psicosis, analizamos los aspectos más importantes de la enfermedad y su relación con el consumo.

1.5.1 Consumo de cannabis y síntomas psicóticos

Hay una extensa literatura dedicada al estudio de la sintomatología psicótica y su relación con el cannabis. A pesar de que hay estudios en los cuales no se encuentra ninguna asociación entre los síntomas (positivos y negativos) y el consumo de cannabis (Schaub et al., 2008, Misiak et al., 2014), son más numerosos los estudios que sí muestran una asociación entre ambos eventos. Concretamente son los síntomas positivos los que más frecuentemente aparecen aumentados en los pacientes consumidores de esta sustancia. En el estudio de Inmaculada Baeza et al. (Baeza et al., 2009) se halló una sintomatología positiva, medida con la Escala para Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS), más severa en el grupo de pacientes con consumo de cannabis. También van der Meer y Velthorst (van der Meer and Velthorst, 2015) encontraron que los consumidores persistentes de cannabis tenían más síntomas positivos que los no consumidores y que aquellos pacientes que habían abandonado el consumo anteriormente. Lo mismo se observó en el estudio de Toftdahl et al., (Toftdahl et al., 2016) en el cual encontraron que el grupo de consumo severo de cannabis tenía puntuaciones significativamente más altas en la escala de síntomas positivos PANSS que los grupos de consumo moderado y de no consumo. Wobrock et al. (Wobrock et al., 2013b) por su parte llegaron a este mismo resultado solo con el grupo de pacientes que habían empezado a consumir cannabis antes de los 16 años. En el estudio de Bersani et al. (Bersani et al., 2002), a pesar de que apenas hubo diferencias en sintomatología positiva entre consumidores de cannabis y no consumidores, encontraron que cuando se dividía al grupo de consumidores entre los que habían empezado el consumo antes de la psicosis y los que habían empezado el consumo después de la psicosis, se dieron cuenta que en los pacientes en los que el consumo precedió a la enfermedad había más síntomas positivos que en los que el orden fue el contrario. En el trabajo de Oluwoye et al., publicado en 2018 (Oluwoye et al., 2018), llegaron a la misma conclusión: los PEP

que consumían cannabis presentaban sintomatología positiva más severa que los que no consumían.

Los estudios longitudinales asocian de igual manera el consumo de cannabis con los síntomas positivos. Un reciente meta-análisis (Schoeler et al., 2016), que incluyó 24 estudios de muestras de pacientes con trastorno psicótico con un seguimiento de al menos 6 meses de duración, comparó los resultados clínicos de aquellos pacientes que habían dejado de consumir cannabis durante el seguimiento frente a los que se mantenían en el consumo y frente a los que nunca habían consumido, y llegaron a la conclusión de que el uso continuado de cannabis predice mayor severidad en los síntomas positivos.

En cuanto a la sintomatología negativa no se encuentran tantas diferencias entre los pacientes que consumen cannabis de aquellos que no lo hacen, y cuando estas aparecen suelen ser en el sentido contrario, es decir, que los consumidores de cannabis presentan menos sintomatología negativa que los pacientes que no consumen (Compton et al., 2004, Baeza et al., 2009, Bersani et al., 2002).

1.5.2 Consumo de cannabis y funcionamiento social

Algunos investigadores han propuesto que los trastornos por usos de sustancias (incluido el cannabis) se asocian con mejor funcionamiento social, circunstancia que se ha explicado señalando que las habilidades sociales son necesarias en los aspectos relacionados con la obtención y el consumo de dichas sustancias (Joyal et al., 2003, Salyers and Mueser, 2001).

Sin embargo, son varios los estudios que muestran los resultados opuestos, indicando peores niveles de funcionamiento social en aquellos pacientes consumidores. Por ejemplo, en el estudio de Baeza et al., mencionado anteriormente, observaron que los pacientes consumidores de cannabis tuvieron

puntuaciones más bajas en la escala de funcionamiento global GAF, que es la escala más habitualmente utilizada y en la cual una mayor puntuación es indicador de mejor funcionamiento (ver **Anexo II**: Escala de Evaluación Global de Funcionamiento). En el estudio de van der Meer y Velthorst (van der Meer and Velthorst, 2015) ocurría lo mismo, los usuarios persistentes de cannabis tenían peor funcionamiento global (GAF). Los mismos resultados se obtuvieron en el estudio de González-Ortega et al. (Gonzalez-Ortega et al., 2015), en el cual observaron que el abuso de cannabis durante el seguimiento se asoció con una puntuación más baja en la escala GAF. Sin embargo, en este mismo estudio, el consumo de cannabis sin abuso durante el seguimiento no se asoció con el funcionamiento social. Por otro lado, en el meta-análisis de Schoeler et al. (Schoeler et al., 2016) se encontró que aunque los pacientes que continuaron con el consumo de cannabis no diferían en funcionalidad de los que nunca habían consumido cannabis, encontraron que aquellos que abandonaron el consumo de cannabis durante el seguimiento mostraban mejor funcionalidad que los no consumidores.

1.5.3 Consumo de cannabis y funcionamiento cognitivo

La disfunción neurocognitiva es una característica de los trastornos psicóticos. Los dominios que más frecuentemente aparecen comprometidos en estos pacientes son el aprendizaje, la memoria, la memoria de trabajo, función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento. Investigaciones previas han establecido que los déficits cognitivos están presentes en el primer episodio de psicosis e incluso antes, en muestras de alto riesgo (Fusar-Poli et al., 2013), lo que sugiere que el deterioro cognitivo podría preceder al inicio de la enfermedad. En el estudio de González-Blanch et al., (Gonzalez-Blanch et al., 2006) compararon un grupo de pacientes PEP con un grupo control en cuatro momentos diferentes (momento basal, y seguimientos a las 2 semanas, 6 semanas y 3 meses) y a excepción del Test de Stroop, como medida de atención y flexibilidad cognitiva, en el resto de pruebas los pacientes tuvieron peor rendimiento que los controles (ver **Figura 6**). La mayoría de las medidas cognitivas mostraban deterioro en mayor o menor medida.

Además, Rodríguez-Sánchez et al., llevaron a cabo un estudio longitudinal, de un año de seguimiento (Rodriguez-Sanchez et al., 2008), en el que se observó que el peor rendimiento del grupo de pacientes con psicosis frente al grupo control se mantenía después de 12 meses de evolución. Concretamente en su trabajo encontraron que en la evaluación realizada al año del comienzo del tratamiento, las diferencias entre los grupos se observaron en destreza motora, memoria verbal, velocidad motora y funciones ejecutivas/velocidad de procesamiento. Posteriormente Rodríguez-Sánchez et al., (Rodriguez-Sanchez et al., 2013) ampliaron el estudio incluyendo una evaluación de seguimiento a los tres años. Sus hallazgos fueron que, después de tres años, el grupo de pacientes seguía teniendo un rendimiento significativamente peor en todos los dominios cognitivos (memoria verbal, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, memoria visual, destreza motora, atención e impulsividad).

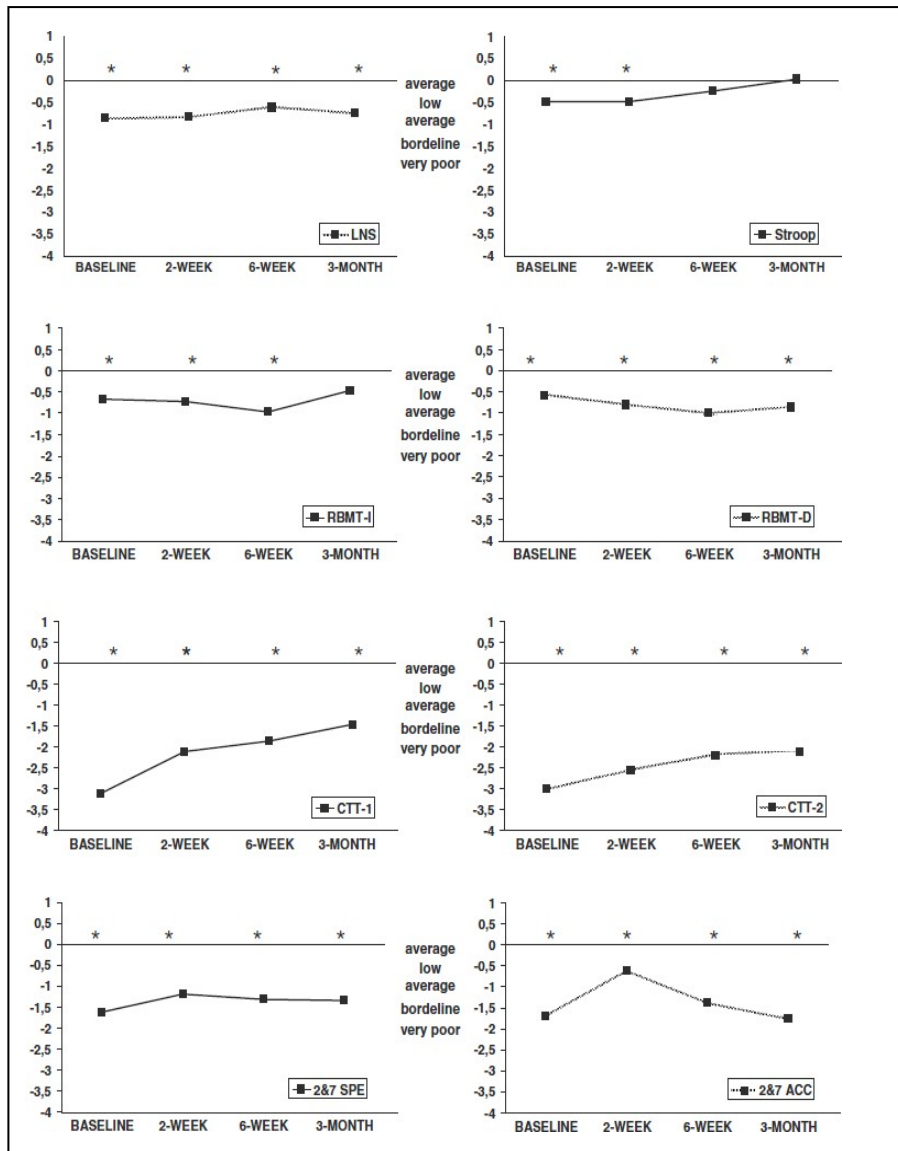


Figura 6. Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders. Gonzalez-Blanch et al., 2006. LNS: Letter Numbering Sequencing Test; Stroop: Colour Word Test; RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test (recuerdo inmediato y diferido); CTT: Colour Trails Test (parte 1 y 2); 2&7: Selective Attention Test (velocidad y precisión)

En lo que respecta a la relación entre consumo de cannabis y funcionamiento cognitivo existe una amplia literatura. Sin embargo, los resultados obtenidos en los múltiples trabajos son controvertidos y no desprenden una conclusión clara de cuál es la relación existente. Así como en población general se ha visto que el abuso de esta sustancia impacta de forma negativa en el funcionamiento cognitivo, no queda tan claro lo que ocurre en los pacientes con psicosis (Pencer and Addington, 2003).

Después de una minuciosa búsqueda de estudios en los que se exploró la relación entre el consumo de cannabis y las funciones cognitivas (ver **Anexo III**: tabla resumen de artículos que han estudiado la relación entre el cannabis y la cognición en pacientes con psicosis), observamos que la mayoría de estos trabajos nos muestran que los grupos de pacientes que consumen cannabis tienen mejor rendimiento cognitivo que los grupos de pacientes que no consumen dicha sustancia. En la **Figura 7** se puede observar un resumen gráfico de la revisión llevada a cabo. En ella podemos ver que en 25 de estos trabajos el consumo se asoció a mejor funcionamiento cognitivo (N=3738), mientras que en 14 estudios el consumo se asoció con peor rendimiento (N=1271). Sin embargo, en la figura resumen se puede observar que varios estudios no presentan el tamaño muestral. Dichos estudios son aquellos en los que no se encontró ninguna asociación entre el consumo de cannabis y el rendimiento de las funciones cognitivas. Es necesario destacar que estos trabajos en los que no se encontraron asociaciones cuentan con amplias muestras de pacientes. Por ejemplo, el trabajo de Van Winkel et al., (2011) tenía una muestra de 1120 pacientes, el de Power et al., (2015) de 1237; la muestra de Bahorik et al., (2014) era de 974 y la de Waterreus et al., (2017) de 891 pacientes. La muestra de los 12 trabajos sin resultados significativos, supone un total de 5190 casos. Por lo tanto, debemos ser cautos a la hora de interpretar los datos, ya que a pesar de encontrar más estudios en los cuales las diferencias entre consumidores de cannabis y no consumidores fueron significativas, el tamaño de la muestra fue superior en los estudios que no encontraron un efecto significativo del consumo sobre el funcionamiento cognitivo.

Por otro lado, hay que señalar que cuando nos referimos a la asociación o relación entre el consumo de cannabis y el funcionamiento cognitivo no nos referimos al funcionamiento cognitivo global, ya que solamente 4 de los 51 artículos revisados nos proporcionan información al respecto. De estos 4 artículos, 3 nos muestran que los pacientes consumidores de cannabis tenían un mejor funcionamiento cognitivo global que los pacientes que no consumían (Loberg and Hugdahl, 2009, Gonzalez-Pinto et al., 2016, Brunette et al., 2017). En el caso del estudio de González-Pinto et al., esto solo se cumplía con los pacientes que tenían antecedentes familiares de psicosis, no ocurriendo lo mismo con aquellos pacientes sin historia familiar de la enfermedad. Por el contrario en el estudio de Waterreus et al., donde se estudiaron por separado pacientes con psicosis afectiva y pacientes con psicosis no afectiva, encontraron que en el primer grupo los consumidores de cannabis mostraron peor funcionamiento cognitivo global, pero en el segundo grupo la capacidad cognitiva de los consumidores no difería de la de los pacientes no consumidores (Waterreus et al., 2017).

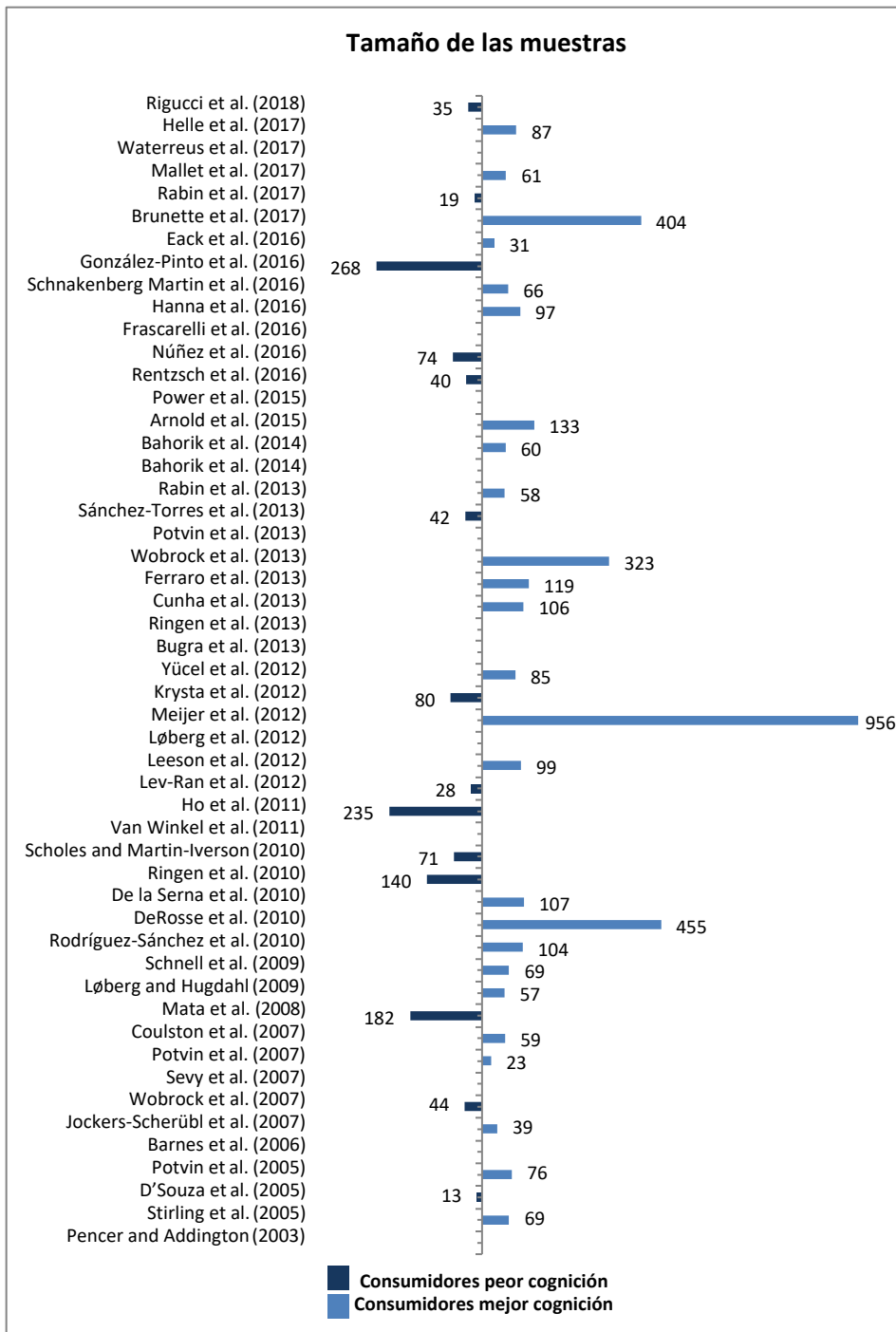


Figura 7. Representación de los hallazgos de una revisión sobre el efecto del consumo de cannabis sobre las funciones cognitivas en pacientes con psicosis/esquizofrenia.

Frecuentemente encontramos trabajos en los que los pacientes son evaluados en varios dominios cognitivos pero sin incluir una puntuación global. Los dominios más estudiados fueron: funciones ejecutivas, atención, memoria verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento/psicomotora. De estos dominios, solamente la velocidad de procesamiento/psicomotora ha mostrado resultados consistentes. De los 15 estudios que analizaban la relación entre el dominio cognitivo y el consumo de cannabis, 12 encontraron que había un mejor rendimiento en aquellos pacientes consumidores de cannabis. Hay que matizar que en el estudio de Jockers-Scherubl et al. (Jockers-Scherubl et al., 2007) los pacientes que habían empezado el consumo de cannabis antes de los 17 años eran los que mejoraban en velocidad de procesamiento; por el contrario, los pacientes que iniciaron su consumo después de esa edad mostraron un rendimiento significativamente peor que los pacientes que no consumían. De los tres trabajos con resultados diferentes, en uno de ellos no hubo diferencias entre consumidores y no consumidores (Waterreus et al., 2017) y en los otros dos estudios (Meijer et al., 2012, Nunez et al., 2016) el consumo se asoció con peores puntuaciones en las pruebas de velocidad de procesamiento/psicomotora. En cuanto a los dominios funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y memoria verbal se encontraron trabajos con resultados tanto en un sentido como en otro.

Por otra parte, el estudio de la fluidez verbal, la memoria visual, la percepción, la memoria episódica y las habilidades visuoestructurales fue abordado en menor medida. En esta línea, seis trabajos arrojaron resultados positivos para los consumidores de cannabis y dos trabajos llegaron al resultado opuesto: en uno de ellos el consumo se asoció con peor rendimiento en percepción (D'Souza et al., 2005) y en el otro, con peor rendimiento en fluidez verbal (Krysta et al., 2012), con la particularidad de que en este último estudio el grupo de pacientes consumidores de cannabis fue comparado con otro grupo de pacientes consumidores de opiáceos o anfetaminas.

Recientemente se ha publicado un trabajo llevado a cabo con una muestra de pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia (Crouse et al., 2018), en el que, utilizando una técnica de análisis de conglomerados, se crearon tres grupos diferenciados por el perfil neurocognitivo: a) grupo de cognición normal, b) grupo de cognición mixta (pacientes con deterioro en varios dominios cognitivos pero funcionamiento normal en otros) y c) grupo de cognición deteriorada. El objetivo de este estudio fue examinar si el uso de sustancias, entre ellas el cannabis, o el historial de trastorno del neurodesarrollo difería entre los grupos. Sus resultados mostraron que las proporciones de consumidores de cannabis no diferían significativamente entre los grupos, así como tampoco las tasas de pacientes con historia de trastorno del desarrollo neurológico, lo que sugiere que estas variables no explican la heterogeneidad en el funcionamiento cognitivo entre los grupos.

1.6 Justificación del estudio

A pesar de la evidente relación entre el consumo de cannabis y la psicosis, aún permanece desconocida la dirección causal de esta relación, así como también continúan sin estar claras todas las consecuencias que el consumo de dicha sustancia puede tener sobre los pacientes con psicosis. Aunque la literatura cuenta con numerosos estudios que versan acerca de los efectos que el consumo de cannabis tiene sobre esta población, especialmente atendiendo a conjuntos de variables sociodemográficas, de funcionamiento social, clínicas y neurocognitivas, no todos los resultados son consistentes entre sí. Un ejemplo de esto es la controversia señalada anteriormente relativa al efecto que el cannabis tiene sobre las funciones cognitivas de estos pacientes, lo cual resulta de especial interés ya que el rendimiento cognitivo se muestra claramente comprometido desde el inicio de la enfermedad y además es un aspecto fundamental en la evolución de la misma.

Por otro lado, y dadas las notorias diferencias entre hombres y mujeres con psicosis en cuanto a las variables citadas, se hace necesario averiguar si los aspectos relacionados con el consumo de cannabis también son diferentes entre ambos sexos.

Adicionalmente, siguiendo la línea de la teoría del neurodesarrollo y los resultados a priori contra intuitivos de los escasos estudios que contemplan entre sus objetivos la edad de inicio del consumo de cannabis, también consideramos una prioridad para este estudio aclarar si la edad temprana del inicio del consumo de cannabis es un factor influyente en la enfermedad.

Por lo tanto, este trabajo pretende aportar información en favor del conocimiento común, tratando de esclarecer las consecuencias que el consumo de cannabis ejerce sobre los pacientes con psicosis y haciendo especial hincapié en los aspectos anteriormente mencionados, con la intención de que el estudio resulte de interés para los profesionales de la salud y la comunidad científica en general.

HIPÓTESIS GENERAL Y OBJETIVOS

2 Hipótesis General y Objetivos

2.1 Hipótesis General

La hipótesis general de este estudio es que los pacientes con primer episodio de psicosis (PEP) que consumen cannabis, mostrarán características diferentes a los pacientes que no consumen. De acuerdo con los estudios que conforman las publicaciones de esta tesis, esta hipótesis general se descompone en varias hipótesis:

Hipótesis 1: Los hombres con PEP mostrarán diferentes perfiles sociodemográficos y diferentes patrones en el consumo de cannabis que las mujeres con PEP.

Hipótesis 2: Los pacientes consumidores de cannabis, tanto hombres como mujeres, presentarán síntomas psicóticos más severos que los pacientes no consumidores.

Hipótesis 3: Los pacientes consumidores de cannabis, tanto hombres como mujeres, mostrarán peor funcionamiento cognitivo que los pacientes no consumidores.

Hipótesis 4: Los pacientes consumidores de cannabis, tanto hombres como mujeres, presentarán peor evolución clínica y funcional a largo plazo que los pacientes no consumidores.

Hipótesis 5: Teniendo en cuenta los resultados negativos que se obtuvieron al testar la tercera hipótesis y los resultados mostrados en estudios previos (Hanna et al., 2016, Yucel et al., 2012, Jockers-Scherubl et al., 2007), planteamos la hipótesis de que aquellos pacientes con inicio temprano del consumo de cannabis (antes de los 16 años) presentarán un mejor funcionamiento cognitivo que los pacientes que comenzaron el consumo más tarde (a partir de los 16 años) y que aquellos pacientes que nunca habían consumido cannabis.

Hipótesis 6: Los pacientes que iniciaron el consumo de cannabis a una edad temprana (<16 años) tendrán mejor rendimiento cognitivo a largo plazo que los pacientes que empezaron el consumo más tarde y que los pacientes no consumidores.

2.2 Objetivos

Debido al alto porcentaje de pacientes con PEP que consumen cannabis (aproximadamente el 40%) se trató de averiguar si este grupo se diferenciaba del grupo de pacientes con PEP que no consumían. Por lo tanto, el objetivo general del estudio fue aclarar las diferencias existentes entre PEP consumidores y no consumidores de cannabis. Cada uno de los trabajos publicados que compendia esta tesis cuenta con objetivos específicos que se han agrupado en 3:

Objetivo 1: Investigar si la prevalencia del consumo de cannabis en hombres y mujeres con un primer episodio de psicosis no afectiva es diferente y explorar los perfiles de consumo de la sustancia en cada grupo.

Objetivo 2: Investigar el curso de los síntomas clínicos y la evolución de las funciones cognitivas a largo plazo (3 años de seguimiento) y estudiar su relación con el consumo de cannabis, así como comprobar si la evolución de los síntomas, el funcionamiento cognitivo, y su relación con el consumo de cannabis varía entre hombres y mujeres.

Objetivo 3: Investigar el efecto del inicio temprano (antes de los 16 años) del consumo de cannabis en las funciones cognitivas en los pacientes PEP y determinar si los efectos persisten a largo plazo (a los 3 años de seguimiento).

PUBLICACIONES

ARTÍCULO I

3.1 Artículo I

Cannabis use in male and female first episode of non-affective psychosis patients: long-term clinical, neuropsychological and functional differences

Autores: Setién-Suero E, Neergaard K, Ramírez-Bonilla M, Correa-Ghisays P, Fañanás L, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R.

Título: Cannabis use in male and female first episode of non-affective psychosis patients: Long-term clinical, neuropsychological and functional differences.

Revista: PLoS One. 2017 Aug 23;12(8):e0183613.

Doi: 10.1371/journal.pone.0183613. eCollection 2017. PubMed

PMID: 28832666; PubMed Central

PMCID: PMC5568402.

Cannabis use in male and female first episode of non-affective psychosis patients: long-term clinical, neuropsychological and functional differences

Sex differences in FEP patients cannabis users

Esther Setién-Suero^{1,2,3*}, Karl Neergaard⁴, Mariluz Ramírez-Bonilla¹, Patricia Correa-Ghisays^{2,5}, Lourdes Fañanás^{2,6} Benedicto Crespo-Facorro^{1,2,3,¶}, Rosa Ayesa-Arriola^{1,2,3,¶}

¹University Hospital Marqués de Valdecilla. Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain

²CIBERSAM, Biomedical Research Network on Mental Health Area, Madrid, Spain.

³IDIVAL, Valdecilla Biomedical Research Institute, Santander, Spain.

⁴Laboratoire Parole et Langage, Aix-Marseille University, Aix-en-Provence, France.

⁵Faculty of Psychology, University of Valencia, Valencia, Spain.

⁶Departament de Biologia Animal, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, Spain.

¶ These authors jointly supervised this work.

***Correspondence:**

Esther Setién Suero

E-mail: setiensuero@hotmail.com (ES)

Abstract

Background: Numerous studies show the existence of a high prevalence of cannabis use among patients with psychosis. However, the differences between men and women who debut with a first episode of psychosis (FEP) regarding cannabis use have not been largely explored. The aim of this study was to identify the specific sex factors and differences in clinical evolution associated with cannabis use.

Method: Sociodemographic characteristics at baseline were considered in our sample of FEP patients to find differences depending on sex and the use of cannabis. Clinical, functional and neurocognitive variables at baseline, 1-year, and 3-years follow-up were also explored.

Results: A total of 549 patients, of whom 43% (N=236) were cannabis users, 79% (N=186) male and 21% (N=50) female, were included in the study. There was a clear relationship between being male and being a user of cannabis (OR= 5.6). Cannabis users were younger at illness onset. Longitudinal analysis showed that women significantly improved in all three dimensions of psychotic symptoms, both in the subgroup of cannabis users and in the non-users subgroup. Conversely, subgroups of men did not show improvement in the negative dimension. In cognitive function, only men presented a significant time by group interaction in processing speed, showing a greater improvement in the subgroup of cannabis users.

Conclusion: Despite knowing that there is a relationship between cannabis use and psychosis, due to the high prevalence of cannabis use among male FEP patients, the results showed that there were very few differences in clinical and neurocognitive outcomes between men and women who used cannabis at the start of treatment compared to those who did not.

Introduction

To date, studies of sex differences in the manifestation of psychotic disorders have consistently shown that there are differences between men and women in terms of sociodemographic and clinical characteristics, as well as with both premorbid and cognitive functioning (Abel et al., 2010, Ochoa et al., 2012, Hafner, 2003). Many studies conclude that women tend to experience a less severe course of illness and better prognosis as they show a later age-at-onset and more affective symptoms than men (Abel et al., 2010, Ochoa et al., 2012, Canuso and Pandina, 2007). Meanwhile, women reached higher functional remission as compared to male participants, with significantly more female participants having achieved recovery at the 1-year follow-up (Pang et al., 2016).

On the other hand, numerous studies show the existence of a high prevalence of cannabis use among first episode psychosis (FEP) patients and those with schizophrenia (Carra and Johnson, 2009, Koskinen et al., 2010, Henquet et al., 2005b, Moore et al., 2007, Mullin et al., 2012). This prevalence is well above the norm found in the Spanish general population, according to the National Plan on Drugs (PNSD, 2013), and coincides with trends of substance use in the United States (Barnes et al., 2006, Blanchard et al., 2000). The meta-analysis by Koskinen et al. (Koskinen et al., 2010) reports a median lifetime rate of cannabis use disorders at 27.1% in people with a schizophrenia diagnosis compared with only 8% in the general population. However, the impact of cannabis on psychotic symptoms is unclear. Some studies demonstrate significant associations between cannabis use and increased positive symptoms (Large et al., 2014, Addington and Addington, 2007) while other studies report no significant associations (Machielsen et al., 2010, van Dijk et al., 2012). In the study of Barrowclough et al. (Barrowclough et al., 2015) after adjustment for covariates, there were no significant associations between cannabis use and psychotic symptoms (positive or negative) or functioning. In addition, change in cannabis use did not significantly predict change in PANSS symptom measures, nevertheless an increase in cannabis

use predicted poorer functioning. Several studies have described the differences that appear between patient cannabis users and patient non-users in terms of socio-demographic, clinical, and neurocognitive profiles. However, only a few studies in patients with FEP and cannabis use have included sex in the study of the hypothesis or considered this a primary study variable (Caton et al., 2014, Lange et al., 2014, Arranz et al., 2015, Donoghue et al., 2014). For this reason, given the importance of sex differences that have emerged from prior studies of patients with an FEP, the study of sex implications for understanding psychotic disorders that occur with the use of cannabis is warranted.

The main aim of this study was to clarify the prevalence of cannabis use in male and female patients with a first episode non-affective psychosis and to explore the influence of sex in the pattern of substance use. The second purpose of this study was to investigate the long-term (1-year and 3-year) course of the symptoms in these subgroups of patients, as well as the evolution of the cognitive functions (at 3-year). We sought to study the relationship between the course of symptoms and cognition, and cannabis use specific to sex.

We hypothesized that FEP male will consume higher quantities of cannabis than female. Furthermore, cannabis user male and female will present more severe psychotic symptoms and poorer cognitive functioning, and will have worse clinical and functional outcomes than male and female non-users.

Methods

Study setting

Data for the present investigation were obtained from a large epidemiological and 3-year longitudinal intervention programme of FEP (Programa Asistencial Fases Iniciales de Psicosis [PAFIP]) conducted at the outpatient clinic and the inpatient unit at the University Hospital Marques de Valdecilla, Santander, Spain. It conformed to international standards for research ethics and was approved by the

local institutional review board (NCT02534363). Written informed consent was obtained from all subjects after complete description of the study. When minors were included in PAFIP, parents/legal guardian signed a parental permission consent document. A more detailed descriptions of our programme have previously been reported (Crespo-Facorro et al., 2007, Pelayo-Teran et al., 2008).

Subjects

All patients included in the current study were assessed over the period between February 2001 and October 2015, and identified as eligible to receive treatment for a first episode of a psychotic disorder under the PAFIP programme.

Patients included in the study were between 15-60 years of age, lived in the catchment area, were experiencing their first episode of psychosis, met the DSM-IV criteria for schizophrenia (50.6%), schizophreniform disorder (28.1%), brief psychotic disorder (11.1%), not otherwise specified (NOS) psychosis (8.4%), schizoaffective disorder (1.5%), or delusional disorder (0.4%) and had no prior treatment with antipsychotic medication or, if previously treated, had a total life time of adequate antipsychotic treatment of less than 6 weeks.

Patients were excluded from the final analysis if they had intellectual disability, brain injury or neurological disease, or had been diagnosed with drug or alcohol dependence according to the DSM-IV criteria.

Premorbid and sociodemographic variables

Premorbid and sociodemographic information was recorded from patients, relatives and medical records at admission. For the present study we considered: sex, age, years of education, family history of psychosis, hospitalizations, socioeconomic status derived from the parents' occupations ("low qualification worker" vs. "others"), living area ("urban" vs. "rural"), relationship status ("married/cohabiting" vs. "single/divorced/separate or widowed"), living status

("living with parents" vs. "other"), employment status ("employed" vs. "unemployed").

For the purposes of this report, patients were grouped according to the presence or absence of cannabis use prior to illness (psychosis) onset, as "users" or "non-users". Age of cannabis use onset, duration of cannabis use, amount of cannabis used, and classification of subjects as users or non-users, was based on the verbal report by the patients taken during clinical interviews by the clinical team.

Clinical and neurocognitive variables

The following are the clinical variables considered in the study: duration of untreated illness (DUI), defined as the time from the first unspecific symptoms related to psychosis to initiation of adequate antipsychotic drug treatment (for such a symptom to be considered, there should be no return to previous stable level of functioning); duration of untreated psychosis (DUP), defined as the time from the first continuous psychotic symptoms (present most of the time) to initiation of adequate antipsychotic drug treatment; insight, assessed with the Scale Unawareness of Mental Disorders (SUMD) (Amador et al., 1994). The symptoms of psychosis were assessed by mean scores on the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983), and the Scales for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984). The SANS and SAPS scores were used in generating dimensions of positive, disorganized and negative symptoms (Grube et al., 1998). Depression symptoms were evaluated using the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1992). The schizophrenia diagnoses were confirmed through the use of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (First et al., 1996). Functional assessment was conducted with The Disability Assessment Scale (DAS) Spanish version (Mañá et al., 1998) and with Global Assessment Functioning (GAF) (American Psychiatric Association). The data that comprise the current study were collected at baseline to the program, and at 1 and 3 years post entrance.

A composite metric known as Global Cognitive Functioning (GCF) was also used. Following previously reported transformations (Reichenberg et al., 2009), it comprises results from tasks representing seven cognitive domains: 1) Verbal Memory, assessed with The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1964); 2) Visual Memory, assessed with Rey Complex Figure (RFC) (Osterrieth, 1944); 3) Working Memory, assessed with WAIS-III digits backward subtest (Wechsler, 1997); 4) Executive Function, assessed with Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1985); 5) Processing Speed, assessed with WAIS-III digits symbol subtest (Wechsler, 1997); 6) Motor Dexterity, assessed with Grooved Pegboard Test (Lezak, 1995); and 7) Attention, assessed with Continuous Performance Test (CPT) (Cegalis, 1991). For purposes of the current study baseline and 3-year assessment were considered.

Statistical analysis

The Statistical Package for Social Science, version 19.0, was used for statistical analyses (IBM, 2010). The normality of the distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric (t-test) and nonparametric (Mann-Whitney U) tests were used for comparisons of continuous variables, with Cohen's d effect size (ES) analysis performed to determine the magnitude of the differences. Categorical variables were compared by using a chi-square test. A repeated measure ANCOVA was performed for clinical, functional, and cognitive variables. Effects of time (longitudinal dimension), group (cross-sectional dimension) and time by group (interaction effect) were examined. All post-hoc comparisons were Bonferroni corrected.

Results

A total of 549 patients were included in this study: 43% (N=236) were cannabis users, of which 79% (N=186) were male and 21% (N=50) were female. The subgroup of cannabis users was characterized by being significantly younger at the

time of entry into the program ($u=17646$; $p\leq 0.001$). There was a significant relationship between being male and being a cannabis user ($OR= 5.6$; $X^2=82.81$; $p\leq 0.001$).

Differences between cannabis users and non-users by sex

Differences between male cannabis users and non-users

As observed in **Table 1**, male cannabis users were characterized by having significantly earlier illness onset ($t=-6.942$; $p<0.001$), less completed education ($u=9100.5$; $p=0.002$) and being more often single ($X^2=8.375$; $p=0.004$) than non-users. In clinical and functional variables, cannabis users presented significantly more severe positive [SAPS ($u=9793.5$; $p=0.018$)] and disorganized [disorganized dimension ($u=9583.5$; $p=0.008$)] symptoms, but better functioning [DAS ($u=7590$; $p=0.001$)] than non-users. Concerning cognitive function, cannabis users performed significantly worse in processing speed ($t=-2.76$; $p=0.006$) and better in attention ($u=5001$; $p=0.017$), showing significant better global cognitive functioning [GCF ($t=-2.106$; $p=0.037$)].

Table 1. Differences between cannabis users and non-users by sex. SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; SUMD: Scale Unawareness of Mental Disorders; DUI: Duration of Untreated Illness; DUP: Duration of Untreated Psychosis; DAS: The Disability Assessment Scale; GAF: Global Assessment Functioning; GCF: Global Cognitive Functioning.

	Male				Female				Gender comparison			
	Cannabis users		Non-users		Cannabis users		Non-users		Cannabis users		Cannabis users	
	N	Mean (SD/%)	N	Mean (SD/%)	Effect size	p value	N	Mean (SD/%)	N	Mean (SD/%)	p value	Effect size
SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES												
Age, years	186	24.84 (5.59)	125	31.42 (9.54)	-0.840	p<0.001**	50	27.01 (8.14)	188	35.37 (10.25)	p<0.001**	-0.903
Years of education	184	8.95 (2.68)	123	10.12 (3.29)	-0.387	p=0.002**	50	10.60 (3.51)	180	11.19 (3.18)	p=0.243	-0.153
Family history of psychosis	186	38 (20.43%)	124	30 (24.19%)		p=0.433	50	15 (30%)	187	44 (23.52%)	p=0.347	p<0.150
Hospitalization	186	135 (72.58%)	125	91 (72.8%)		p=0.966	50	32 (64%)	187	121 (64.70%)	p=0.926	p<0.236
Low socio-economic status	179	98 (54.74%)	121	62 (51.23%)		p=0.550	49	23 (46.93%)	182	99 (54.39%)	p=0.353	p<0.332
Urban area	183	133 (72.67%)	124	84 (67.74%)		p=0.351	50	37 (74%)	183	132 (72.13%)	p=0.793	p<0.852
Living with parents	184	119 (64.67%)	124	70 (56.45%)		p=0.146	50	16 (32%)	185	68 (36.75%)	p=0.533	p<0.001**
Unmarried	185	169 (91.35%)	125	100 (80%)		p=0.004**	49	33 (67.34%)	185	95 (51.35%)	p=0.045*	p<0.001**
Unemployed	184	93 (50.54%)	124	59 (47.58%)		p=0.610	50	18 (36%)	185	65 (35.13%)	p=0.910	p<0.068
Age of cannabis use onset (years)	164	16.93 (4.10)			46	18.48 (5.42)					p=0.10	-0.322
Duration of cannabis use	151	8.06 (4.76)			42	8.02 (6.76)					p=0.962	0.007
Amount (joints/week)	160	27.68 (24.59)			43	18.26 (17.69)					p=0.004**	0.439
CLINICAL VARIABLES												
DUI (months)	177	18.77 (22.37)	113	27.86 (44.16)	-0.259	p=0.206	49	14.43 (40.16)	175	23.23 (41.35)	p=0.242	-0.215
DUP (months)	185	8.61 (12.33)	120	16.08 (32.44)	-0.304	p=0.091	49	3.73 (4.94)	182	16.48 (37.41)	p=0.421	-0.477
SAPS	186	14.41 (4.20)	125	13.32 (4.43)	0.252	p=0.018*	50	13.84 (5.01)	187	13.40 (4.45)	p=0.542	0.092
SANS	184	6.82 (6.34)	125	7.54 (6.69)	-0.110	p=0.368	50	6.34 (5.51)	185	5.83 (5.74)	p=0.242	0.090
Psychotic dimension	186	7.71 (2.39)	125	7.55 (2.52)	0.064	p=0.483	50	7.30 (2.38)	187	7.03 (2.51)	p=0.608	0.110
Negative dimension	186	4.92 (5.71)	125	5.95 (5.99)	0.064	p=0.064	50	4.10 (5.16)	187	4.05 (5.32)	p=0.596	0.009
Disorganized dimension	186	6.70 (3.40)	125	5.77 (3.39)	-0.175	p=0.008**	50	6.54 (3.60)	187	6.36 (6.60)	p=0.425	0.049
DAS	168	1.32 (1.52)	115	1.93 (1.59)	0.273	p=0.001**	45	1.31 (1.32)	167	1.17 (1.42)	p=0.335	0.101
GAF	109	52.11 (32.16)	81	43.79 (28.67)	-0.390	p=0.109	34	55.35 (29.89)	123	61.36 (31.93)	p=0.345	-0.194
CDSS	185	2.21 (3.31)	125	2.14 (2.98)	0.273	p=0.984	50	2.18 (3.01)	187	2.39 (3.29)	p=0.641	-0.066
Schizophrenia diagnosis	186	98 (52.68%)	125	77 (61.6%)		p=0.120	50	21 (42%)	188	82 (43.61%)	p=0.837	p<0.180
SUMD: insight mental illness	167	60 (35.92%)	113	52 (46.01%)		p=0.091	45	19 (42.22%)	170	83 (48.82%)	p=0.430	p<0.438
NEUROCOGNITIVE VARIABLES												
Verbal Memory	137	6.85 (2.89)	101	7.10 (3.20)	-0.081	p=0.538	39	8.05 (3.51)	149	8.05 (3.33)	p=0.994	0
Visual Memory	136	19.30 (6.84)	100	17.95 (7.51)	0.187	p=0.153	39	16.80 (6.47)	147	16.29 (6.56)	p=0.665	0.078
Working Memory	137	5.50 (1.70)	101	5.47 (1.62)	0.018	p=0.897	39	5.23 (1.81)	149	5.28 (1.97)	p=0.925	-0.026
Executive Function	133	-55.81 (40.10)	99	-60.79 (47.24)	0.113	p=0.525	36	-49.94 (33.21)	142	-68 (57.32)	p=0.158	0.385
Processing speed	137	5.57 (2.62)	100	6.60 (3.10)	-0.358	p=0.006**	39	7.36 (3)	150	7.93 (2.62)	p=0.239	-0.202
Motor dexterity	133	-71.47 (14.23)	98	-79.42 (36.93)	0.284	p=0.131	39	-66.66 (12.72)	144	-72.14 (22.26)	p=0.120	0.302
Attention	128	72.75 (10.67)	96	66.52 (17.60)	0.428	p=0.017*	37	68.97 (12.21)	140	67.07 (15.09)	p=0.619	0.138
Premorbid Intelligence (IQ)	132	8.40 (2.74)	99	9.29 (2.99)	-0.309	p=0.076	39	8.85 (2.46)	146	9.92 (2.38)	p=0.008**	-0.440
GCF	123	1.38 (0.86)	91	1.67 (1.11)	-0.292	p=0.037*	34	1.19 (0.84)	129	1.35 (0.94)	p=0.356	-0.179

Differences between female cannabis users and non-users

The female cannabis users were younger at illness onset ($u=2327.5$; $p<0.001$) and more often single ($X^2=4.00$; $p<0.045$) than non-users. Premorbid intelligence resulted significantly different, showing female non-users higher premorbid IQ ($u=2060.5$; $p=0.008$). Attending clinical and functional variables, no significant differences arose.

Differences between male and female cannabis users

We found that males presented significantly longer duration of untreated illness (DUI) ($u=3429$; $p=0.025$) and duration of untreated psychosis (DUP) ($u=3645$; $p=0.035$) than females. In the male subgroup there was a higher percentage of patients who lived with their parents than in the female subgroup ($X^2=17.196$; $p<0.001$). In addition, the majority of males were single when compared to females ($X^2=18.909$; $p<0.001$). Male cannabis users had a lower level of education than female cannabis users ($u=3323$; $p=0.002$). Regarding neurocognitive variables, men performed significantly better in visual memory ($t=2.03$; $p=0.044$) and worse in processing speed ($t=-3.64$; $p<0.001$) than women. Men used significantly more joints per week than women ($u=2461$; $p=0.004$).

Change in symptoms, functioning and cognition over time

Cross-sectional between cannabis users and non-users

The results for the clinical variables in patient cannabis users and non-users at baseline, 1-year, and 3-years follow-up assessments are shown in **Table 2**. Significant differences between cannabis users and non-users were found in the male subgroup in symptomatology [negative dimension ($F=4.469$; $p=0.036$); disorganized dimension ($F=6.389$; $p=0.012$)] at baseline, showing cannabis users less severe negative symptoms but higher levels of disorganized severity. In function [DAS ($F=7.067$; $p=0.008$)] male cannabis non-users showed more

pronounced functional deficit. In the female subgroup, no significant differences were found between cannabis users and non-users.

		Cannabis users			Non users			F values	
		Baseline	1 year	3 years	Baseline	1 year	3 years	Time	Time x Group
SAPS	Male	14.33 (4.29)	2.16 (3.61)	2.82 (4.44)	12.96 (4.41)	1.45 (2.49)	1.58 (2.93)	23.396** ^{a,b}	2.135
	Female	13.76 (4.29)	0.52 (1.61)	1.72 (4.55)	13.44 (4.24)	0.84 (2.03)	0.94 (2.45)	33.101** ^{a,b}	0.169
SANS	Male	7.22 (6.48)	5.23 (5.88)	4.83 (5.73)	7.11 (6.45)	5.43 (5.65)	5.48 (6.48)	7.718** ^b	3.110
	Female	8 (6.92)	2.92 (4.08)	1.92 (2.43)	6.19 (5.41)	4.49 (5.36)	2.92 (4.39)	5.915** ^{a,c}	0.227
Psychotic dimension									
	Male	7.74 (2.38)	1.44 (2.32)	1.67 (2.66)	7.54 (2.44)	1.08 (1.93)	1.18 (2.30)	19.915** ^{a,b}	0.004
	Female	6.85 (2.92)	0.34 (1.02)	0.73 (1.46)	7.13 (2.39)	0.57 (1.53)	0.51 (1.45)	36.381** ^{a,b}	0.426
Negative dimension									
	Male	5.24 (5.87)	4.75 (5.30)	4.15 (5.05)	5.64 (5.84)	5.17 (5.38)	4.98 (5.99)	3.845*	4.469* ^f
	Female	5.68 (6.14)	2.56 (3.57)	1.56 (2.22)	4.02 (4.90)	3.98 (4.90)	2.52 (3.92)	3.312* ^{d,e}	0.164
Disorganized dimension									
	Male	6.58 (3.36)	0.72 (1.68)	1.15 (2.43)	5.38 (3.42)	0.36 (0.96)	0.38 (1.04)	12.081** ^{a,b}	6.389* ^e
	Female	6.80 (2.94)	0.16 (0.62)	0.96 (3.33)	6.33 (3.51)	0.28 (0.83)	0.43 (1.31)	12.621** ^{a,b}	0.834
DAS									
	Male	1.38 (1.55)	1.58 (1.49)	1.46 (1.42)	1.72 (1.55)	1.88 (1.46)	1.68 (1.56)	2.015	7.067** ^h
	Female	1.13 (1.12)	1.17 (1.09)	0.88 (1.91)	1.08 (1.36)	1.35 (1.42)	0.84 (1.22)	1.640	0.077
GAF									
	Male	51.48 (31.52)	74.71 (23.93)	73.53 (25.44)	47.44 (28.09)	71.87 (23.99)	72.35 (25.78)	0.712	0.525
	Female	57.12 (28.36)	80.06 (13.30)	87.12 (12.77)	63.99 (30.81)	79.84 (19.05)	83.27 (17.68)	1.593	0.566

Table 2. Change in function and symptoms over time. SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; DAS: The Disability Assessment Scale; GAF: Global Assessment Functioning; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$. Covariates were age and years of education. a. Users have more symptoms at baseline than at 1-year and at 3-years, b. Non-users have more symptoms at baseline than at 1-year and at 3-years, c. Non-users show differences at all times, d. Users have more symptoms at baseline than at 3-years, e. Non-users have more symptoms at baseline than at 3-years, and at 1-year than 3-year, f. At baseline non-users have more symptoms than users, g. At baseline users have more symptoms than non-users, h. At 1-year users show better function than non-users.

Regarding cognitive function, the male subgroup significantly differed in motor dexterity ($F=5.212$; $p=0.025$), attention ($F=7.168$; $p=0.009$) and global cognitive function ($F=9.948$; $p=0.002$). After Bonferroni correction, male cannabis users significantly outperformed non-users in attention at baseline ($F=4.524$; $p=0.036$) and at 3-year follow-up ($F=6.783$; $p=0.011$), showing also better GCF at baseline ($F=4.987$; $p=0.028$) and at 3-year follow-up ($F=10.108$; $p=0.002$) than non-users. In motor dexterity male cannabis users significantly outperformed non-users only at 3-year follow-up ($F=4.606$; $p=0.034$). No significant differences were observed in the female subgroup (See **Table 3**).

		Cannabis users		Non-users		F values		
		Baseline	3 years	Baseline	3 years	Time	Group	Time x Group
Verbal Memory	Male	6.82 (2.94)	7.97 (3.26)	6.94 (3.08)	7.70 (3.41)	0.379	0.323	0.387
	Female	8.87 (3.64)	9.73 (3.03)	8.25 (3.17)	9.62 (3.03)	3.725	0.421	1.110
Visual Memory	Male	19.54 (7.01)	22.08 (7.10)	18.38 (7.78)	21.26 (6.66)	0.343	2.083	0.100
	Female	16.33 (7.90)	17.47 (6.43)	16.37 (6.65)	19.17 (5.84)	0.137	0.372	0.653
Working Memory	Male	5.45 (1.90)	5.66 (1.67)	5.55 (1.73)	5.85 (1.78)	0.185	0.712	0.008
	Female	5.00 (1.46)	5.00 (1.46)	5.37 (1.96)	5.53 (1.73)	0.519	0.749	0.286
Executive Function	Male	-56.77 (43.91)	-49.13 (40.42)	-59.72 (45.92)	-52.68 (45.24)	1.479	1.107	0.015
	Female	-58.07 (41.54)	-43.43 (29.59)	-69.75 (63.58)	-47.14 (47.32)	4.343 ^{ab}	0.068	0.524
Processing speed	Male	5.31 (2.60)	6.95 (3.04)	6.67 (3.31)	7.10 (2.64)	0.366	0.190	8.814 [*]
	Female	6.67 (3.56)	9.00 (3.46)	7.70 (2.56)	9.18 (2.94)	2.297	0.567	0.565
Motor dexterity	Male	-72.29 (16.20)	-66.48 (14.36)	-78.65 (41.83)	-70.30 (19.67)	3.967 ^{ab}	5.212 ^{ab}	0.941
	Female	-74.00 (16.91)	-62.43 (11.13)	-72.85 (23.94)	-67.12 (17.04)	3.677	0.035	0.444
Attention	Male	72.17 (11.90)	74.29 (10.15)	67.67 (16.02)	69.59 (14.16)	0.172	7.168 ^{ac}	0.031
	Female	72.33 (8.91)	76.00 (6.73)	65.73 (16.35)	71.24 (11.16)	0.075	1.441	0.053
Global Cognitive Functioning	Male	1.40 (0.83)	1.22 (0.89)	1.65 (1.15)	1.69 (1.11)	0.318	9.948 ^{ac}	1.151
	Female	1.27 (1.15)	1.08 (1.34)	1.34 (0.89)	1.20 (0.99)	0.993	0.034	0.097

Table 3. Change in cognition over time. *: $p<0.05$; **: $p<0.01$. Covariates were age, years of education and premorbid IQ. a. Non-users show better performance at 3-year than at baseline; b. Users outperform non-users at 3-year; c. Users outperform non-users at baseline and 3-year.

Longitudinal course

As observed in **Table 2**, the male subgroup showed significant improvement in clinical variables [SAPS ($F=23.396$; $p\leq 0.001$), SANS ($F=7.718$; $p=0.001$), psychotic dimension ($F=19.915$; $p\leq 0.001$), negative dimension ($F=3.845$; $p=0.022$), disorganized dimension ($F=12.081$; $p\leq 0.001$)] but not in function (DAS and GAF). Post-hoc analyses revealed changes in SAPS, SANS, psychotic dimension and disorganized dimensions, between baseline and 1-year, and between baseline and 3-year follow-up assessments, for both users and non-users (all $p<0.05$). No significant differences were found between 1-year and 3-year follow-up.

In the female subgroup, the main effects of time were significant across all clinical variables [SAPS ($F=33.101$; $p\leq 0.001$), SANS ($F=5.915$; $p=0.003$), psychotic dimension ($F=36.381$; $p\leq 0.001$), negative dimension ($F=3.312$; $p=0.038$), disorganized dimension ($F=12.621$; $p\leq 0.001$)], but not in function.

Post-hoc analyses revealed an improvement in SAPS, psychotic and disorganized dimensions between baseline and 1-year, and between baseline and 3-year follow-up assessments, in users and non-users (all $p<0.05$). Concerning negative symptoms, female cannabis non-users showed significant improvement in SANS at all time points, and in negative dimension between baseline and 3-years, and 1 to 3-year follow-up assessments. Cannabis users showed significant differences in improvement in SANS between baseline and 1-year, and between baseline and 3-year in SANS and in negative dimension. Finally, despite the lack of significant differences in repeated measures analysis, Bonferroni correction revealed significant improvement in DAS between 1-year and 3-year in non-users, and in GAF between baseline and 1-year, and baseline and 3-year follow-up assessments, in users and non-users (See **Table 2**).

With regard to the cognitive variables, the male subgroup showed significant improvement in motor dexterity between baseline and 3-year follow-up assessment ($F=3.967$; $p=0.049$). Post-hoc analyses revealed an improvement in

non-users ($F=6.964$; $p=0.010$). The female subgroup showed as well significant improvement in executive function ($F=4.343$; $p=0.040$). Similar to males, after Bonferroni correction, the improvement was confirmed just in the non-users subgroup ($F=13.800$; $p\leq 0.001$).

The repeated measures analyses did not reveal any significant time by group interaction in clinical and functional variables, between cannabis users and non-users, for either men or women (See **Table 2**). In terms of cognitive function, one significant time by group interaction was found for processing speed in the male subgroup. The magnitude of the improvement was greater in the subgroup of cannabis users than in non-users. ($F=8.814$; $p=0.004$) (See **Table 3**).

Discussion

Our results show that sex and age are related to the use of cannabis in first psychotic episode patients. We found differences between male and female cannabis users in cross-sectional analyzes, as well as some differences in the clinical outcome, which are discussed below.

Cross-sectional differences between subgroups

Young men were more often users of cannabis. At the same time, cannabis users, both male and female, debuted with symptoms of the disease earlier than non-users. These characteristics of cannabis users are consistent with findings from previous studies (Addington and Addington, 2007, Barnett et al., 2007, Dubertret et al., 2006, Modestin et al., 2001, Rabinowitz et al., 1998), in which being a young male and an early onset of psychosis were significantly associated with cannabis use, (Compton et al., 2009, Large et al., 2011). This could be interpreted in two ways: on the one hand, cannabis use somehow precipitates the disease for those individuals genetically vulnerable to the disease, while on the other hand, an early onset of symptoms connotes a search for self-medication as a method to cope with the disease (Hambrecht and Hafner, 1996, Addington and Addington, 1998,

Degenhardt et al., 2003). The self-medication hypothesis has not been supported in previous studies (Henquet et al., 2005b, Henquet et al., 2005a).

Whereas some studies did not show significant differences between FEP cannabis users and non-users in the number of years of formal education (Large et al., 2014, Dervaux et al., 2003), our sample showed that non-users were significantly more likely to achieve a higher education in the male subgroup, but not so in the female subgroup. In a study carried out in Australia with a sample of 6000 subjects from the general population (Horwood et al., 2010), they examined the relationship between the age of onset of cannabis use and educational performance. They found a significant association between the age of onset and the years of education, so that achievements were higher for subjects who had not used cannabis before 18 and lower for those who started consuming before the age of 15. This same article showed a trend which suggests that cannabis use has more detrimental effect on men than women on education, supporting an earlier study (Krohn et al., 1997) which said that the effects of cannabis use on education level may be specific of sex, showing more effects on male academic performance than female. Future studies taking into account the age of onset of cannabis use are warranted to shed light on the possible relationship between age at first exposure to cannabis and the level of education reached, and also to check differences between male and female.

Regarding clinical variables, our sample showed significant differences between users and non-users of cannabis on scores of SAPS and the disorganized dimension, but these differences only appear in the male subgroup. In both cases, cannabis users presented higher scores, which is equivalent to the presence of more severe symptoms. These data are contrary to previous studies that did not show differences in symptoms between cannabis users and non-users (Coulston et al., 2007, Leeson et al., 2012, Wobrock et al., 2013a, Rabin et al., 2013). However, except in the study of Rabin et al. (Rabin et al., 2013), the samples were not

divided by sex, so that the difference in results may be due to the influence exerted in these studies by the female group.

Interestingly and contrary to what we would have expected, the Global Cognitive Functioning of cannabis users showed better overall performance in the male subgroup. However, by examining the cognitive domains separately, we see differences only in attention and processing speed. Patient users had better performance in attention and worse in processing speed than non-users. Several studies that compared global cognition between cannabis users and non-users have shown no significant difference between the two subgroups according to global cognition (Bahorik et al., 2014b). Moreover, in a meta-analysis of Yücel et al. (Yucel et al., 2012), the results differed depending on whether comparisons were made between the non-user group and with patients with a history of cannabis use or with current/recent users. The results showed that better cognitive performance is seen only in lifetime users but not in recent users.

Longitudinal changes in symptomatology and functionality

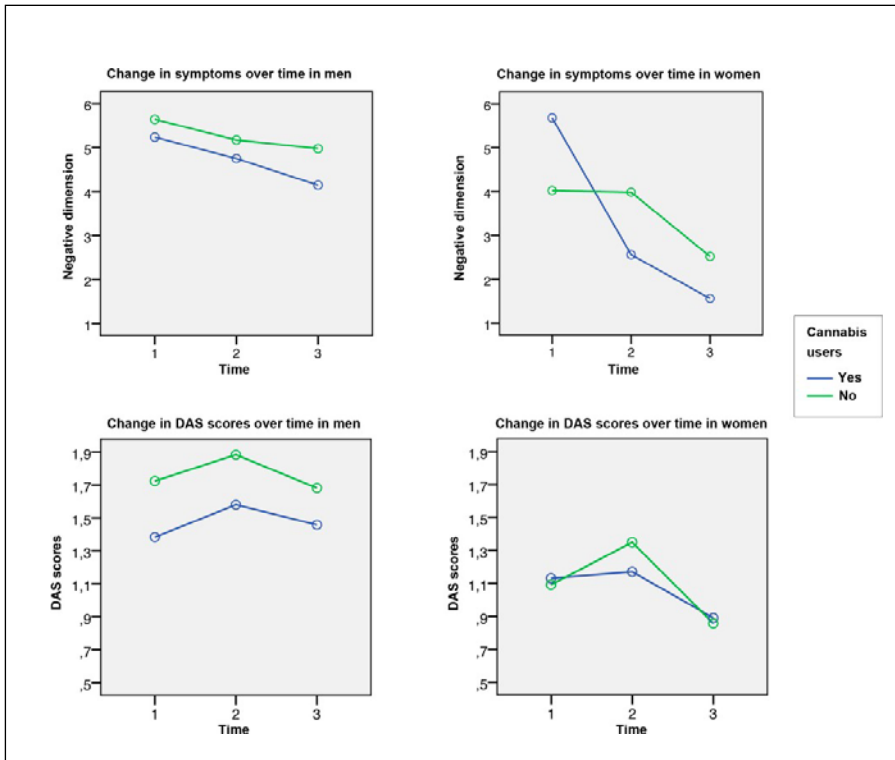
As observed in other studies, all the subgroups analyzed in this study showed improvement of both positive and negative symptoms at follow-up assessments (Caton et al., 2014). After Bonferroni correction, in the female subgroup, this improvement was significant in all three dimensions of psychotic symptoms, in the subgroup of cannabis users and in the non-users subgroup. However, the male subgroup did not show improvement in the negative dimension. These data coincide with results obtained in another study, showing men after two years had a less pronounced improvement than women in negative symptoms (Koster et al., 2008).

In several studies it has been observed that men present more severe symptoms than women. However, previous studies did not investigate the effect of cannabis use on symptoms (Preston et al., 2002, Willhite et al., 2008). The only study found to refer to the effect of drug use on long-term symptoms is that of Thorup et al.

(Thorup et al., 2014) who states that men are more susceptible to negative symptoms than women, regardless of substance use or non-use. The FEP male patients present a defined pattern, with more negative symptoms at all assessments than females and with an evolution less favorable than that found with females. This is a fact of great importance since, as Malla et al. (Malla and Payne, 2005) showed in his systematic review, negative symptoms are predictors of poor disease progression.

We found that functioning, measured with scores of DAS and GAF, despite not showing significant differences in repeated measures analysis, Bonferroni correction revealed improvement over time in all subgroups, with the exception of scores on the DAS scale in the male subgroup, in which we found that male cannabis users showed a slight worsening of social functioning after 3 years, while in the non-users subgroup a small improvement appeared. Conversely, female substance users and non-users had better social functioning than males at all time points, a fact that coincides with previous studies (Usall et al., 2002).

These results lead us to believe that the poor evolution of the male subgroup according to the negative dimension of the symptoms could be related to the poor evolution of functionality measured with the DAS scale (See **Fig 1**). This would support the idea that more severe symptoms predict lower functioning and higher disability, as shown in the Usall et al. study (Usall et al., 2002) in which there was a significant association between functionality and negative symptoms in their male group.

Figure 1. Change in symptoms and Das scores over time.

As for the evolution of cognitive functions, we found few differences between the subgroups. Specifically, we found a significant interaction of time by group in the processing speed domain, only in the male subgroup. Processing speed is one of the domains most frequently reported as significantly impaired in a large body of schizophrenia studies (Schaefer et al., 2013). However, among patients with schizophrenia, those who are cannabis users show better performance than non-users. In the Yücel et al. meta-analysis (Yücel et al., 2012), eight studies examined the speed of processing, in which it was observed that schizophrenia patient cannabis users had significantly faster processing speeds than patient non-users. In the same study, when recent use and lifetime defining studies was examined separately, patient cannabis users performed significantly better than non-users

only within the lifetime defining studies, but not in those studies with recent use criteria. These data are contrary to the ones found in our sample, in which, despite the fact that male cannabis users showed a greater magnitude of improvement than non-users, the cross-sectional analysis showed that there were no significant differences between the users and the non-users, neither at baseline nor at 3-year follow-up assessment.

To summarize, longitudinally there were changes in almost all clinical variables in the subgroups of patients over time among both male and female (except for male negative symptoms). However, there were no differences in the evolution between patients who were cannabis users at the onset of the disease and those who were not. On the other hand, regarding cognitive functions and functionality, patients, both male and female, users and non-users, have negligible changes over time.

Strengths and Limitations

The main strengths of this study lie in its sampling (N=549) and long-term design, taking into account sex and cannabis use in FEP patients. However the study has several limitations. Firstly, the classification of patients into users or non-users was based on interviews. No confirmation by toxicological urinalysis was performed. However, information and self-reports given by subjects tend to be relatively accurate (Harrison et al., 1993, Jockers-Scherubl et al., 2007, Pope et al., 2001). It should be noted that patients enrolled in our program go through a process in which both clinical and behavioral data are collected from both themselves and their relatives. We thus feel confident as to the utility of self-report measurement of substance use in our sample. Secondly, the number of women who use cannabis is well below the number of male cannabis users. This is consistent with most studies conducted thus far. A third limitation is that the quality and quantity of cannabis used has not been taken into account. The type of cannabis used by

patients is unknown, and the classification was done according to being present or absent regardless of the intensity of use, nor the strength of the drug used. Finally, the fourth limitation was the lack of knowledge about the time elapsed since the last use of cannabis until the time of the interview, which could directly affect the psychotic symptomatology and functionality.

To conclude, there is evidence that cannabis use is associated with an earlier onset of psychotic illness. This strongly suggests that the reduction of substance use among high-risk groups could have a significant effect on the incidence of psychosis. However, cannabis use appears to have no effect on psychotic symptoms over time, and to have very little effect on cognitive functions, indicating that it could not influence the course of the disease. There are few studies that discuss the connection that cannabis use may have with psychotic disorders depending on sex. Further studies are needed to elucidate the true relationship between psychosis and cannabis use according to sex.

Supporting information

S1 File. Database 1.

(SAV)

S2 File. Database 2.

(SAV)

Acknowledgments:

The authors wish to thank the PAFIP research team and all patients and family members who participated in the study.

Author Contributions

Conceptualization: Esther Setién-Suero, Rosa Ayesa-Arriola.

Data curation: Mariluz Ramírez-Bonilla, Benedicto Crespo-Facorro.

Formal analysis: Esther Setién-Suero.

Funding acquisition: Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola.

Investigation: Esther Setién-Suero, Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola.

Methodology: Esther Setién-Suero, Lourdes Fañanás, Rosa Ayesa-Arriola.

Supervision: Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola.

Writing – original draft: Esther Setién-Suero, Karl Neergaard, Mariluz Ramírez-Bonilla, Patricia Correa-Ghisays, Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola.

Writing – review & editing: Esther Setién-Suero, Karl Neergaard, Mariluz Ramírez-Bonilla, Patricia Correa-Ghisays, Lourdes Fañanás, Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola

References

- ABEL, K. M., DRAKE, R. & GOLDSTEIN, J. M. 2010. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 22, 417-28.
- ADDINGTON, D., ADDINGTON, J., MATICKA-TYNDALE, E. & JOYCE, J. 1992. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 6, 201-8.
- ADDINGTON, J. & ADDINGTON, D. 1998. Effect of substance misuse in early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 172, 134-6.
- ADDINGTON, J. & ADDINGTON, D. 2007. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand*, 115, 304-9.
- AMADOR, X. F., FLAUM, M., ANDREASEN, N. C., STRAUSS, D. H., YALE, S. A., CLARK, S. C. & GORMAN, J. M. 1994. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 826-36.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, A. 2002. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*, Barcelona, Masson.
- ANDREASEN, N. 1983. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Iowa City: University of Iowa*.
- ANDREASEN, N. 1984. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *Iowa City: University of Iowa*.
- ARRANZ, B., SAFONT, G., CORRIPIO, I., RAMIREZ, N., DUENAS, R. M., PEREZ, V., ALVAREZ, E. & SAN, L. 2015. Substance Use in Patients With First-Episode Psychosis: Is Gender Relevant? *J Dual Diagn*, 11, 153-60.
- BAHORIK, A. L., NEWHILL, C. E. & EACK, S. M. 2014. Neurocognitive functioning of individuals with schizophrenia: using and not using drugs. *Schizophr Bull*, 40, 856-67.
- BARNES, T. R., MUTSATSA, S. H., HUTTON, S. B., WATT, H. C. & JOYCE, E. M. 2006. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 188, 237-42.
- BARNETT, J. H., WERNERS, U., SECHER, S. M., HILL, K. E., BRAZIL, R., MASSON, K., PERNET, D. E., KIRKBRIDE, J. B., MURRAY, G. K., BULLMORE, E. T. & JONES, P. B. 2007. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 190, 515-20.
- BARROWCLOUGH, C., GREGG, L., LOBBAN, F., BUCCI, S. & EMSLEY, R. 2015. The impact of cannabis use on clinical outcomes in recent onset psychosis. *Schizophr Bull*, 41, 382-90.
- BLANCHARD, J. J., BROWN, S. A., HORAN, W. P. & SHERWOOD, A. R. 2000. Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev*, 20, 207-34.
- CANUSO, C. M. & PANDINA, G. 2007. Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 40, 178-90.
- CARRA, G. & JOHNSON, S. 2009. Variations in rates of comorbid substance use in psychosis between mental health settings and geographical areas in the UK. A systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 44, 429-47.

- CATON, C. L., XIE, H., DRAKE, R. E. & MCHUGO, G. 2014. Gender differences in psychotic disorders with concurrent substance use. *J Dual Diagn*, 10, 177-86.
- CEGALIS, J. 1991. Vigil: Software for the Assessment of Attention. *Nashua, NH: Forthought*.
- COMPTON, M. T., KELLEY, M. E., RAMSAY, C. E., PRINGLE, M., GOULDING, S. M., ESTERBERG, M. L., STEWART, T. & WALKER, E. F. 2009. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry*, 166, 1251-7.
- COULSTON, C. M., PERDICES, M. & TENNANT, C. C. 2007. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res*, 96, 169-84.
- CRESPO-FACORRO, B., PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., RAMIREZ-BONILLA, M., MARTINEZ-GARCIA, O., PARDO-GARCIA, G. & VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. 2007. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res*, 41, 659-66.
- DEGENHARDT, L., HALL, W. & LYNKEY, M. 2003. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*, 71, 37-48.
- DERVAUX, A., LAQUEILLE, X., BOURDEL, M. C., LEBORGNE, M. H., OLIE, J. P., LOO, H. & KREBS, M. O. 2003. [Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates]. *Encephale*, 29, 11-7.
- DONOGHUE, K., DOODY, G. A., MURRAY, R. M., JONES, P. B., MORGAN, C., DAZZAN, P., HART, J., MAZZONCINI, R. & MACCABE, J. H. 2014. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: data from the AESOP study. *Psychiatry Res*, 215, 528-32.
- DUBERTRET, C., BIDARD, I., ADES, J. & GORWOOD, P. 2006. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res*, 86, 284-90.
- FIRST, M., SPITZER, R., GIBBON, M. & WILLIAMS, J. 1996. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*, Washington, D.C.
- GRUBE, B. S., BILDER, R. M. & GOLDMAN, R. S. 1998. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 31, 113-20.
- HAFNER, H. 2003. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 2, 17-54.
- HAMBRECHT, M. & HAFNER, H. 1996. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 40, 1155-63.
- HARRISON, E. R., HAAGA, J. & RICHARDS, T. 1993. Self-reported drug use data: what do they reveal? *Am J Drug Alcohol Abuse*, 19, 423-41.
- HENQUET, C., KRABBENDAM, L., SPAUWEN, J., KAPLAN, C., LIEB, R., WITTCHEN, H. U. & VAN OS, J. 2005a. Prospective cohort study of cannabis use,

- predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, 330, 11.
- HENQUET, C., MURRAY, R., LINSZEN, D. & VAN OS, J. 2005b. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*, 31, 608-12.
- HORWOOD, L. J., FERGUSSON, D. M., HAYATBAKHS, M. R., NAJMAN, J. M., COFFEY, C., PATTON, G. C., SILINS, E. & HUTCHINSON, D. M. 2010. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend*, 110, 247-53.
- IBM 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. *Armonk, NY: IBM Corp.*
- JOCKERS-SCHERUBL, M. C., WOLF, T., RADZEI, N., SCHLATTMANN, P., RENTZSCH, J., GOMEZ-CARRILLO DE CASTRO, A. & KUHL, K. P. 2007. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1054-63.
- KOSKINEN, J., LOHONEN, J., KOPONEN, H., ISOHANNI, M. & MIETTUNEN, J. 2010. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 36, 1115-30.
- KOSTER, A., LAJER, M., LINDHARDT, A. & ROSENBAUM, B. 2008. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 43, 940-6.
- KROHN, M. D., LIZOTTE, A. J. & PEREZ, C. M. 1997. The interrelationship between substance use and precocious transitions to adult statuses. *J Health Soc Behav*, 38, 87-103.
- LANGE, E. H., NESVAG, R., RINGEN, P. A., HARTBERG, C. B., HAUKVIK, U. K., ANDREASSEN, O. A., MELLE, I. & AGARTZ, I. 2014. One year follow-up of alcohol and illicit substance use in first-episode psychosis: does gender matter? *Compr Psychiatry*, 55, 274-82.
- LARGE, M., MULLIN, K., GUPTA, P., HARRIS, A. & NIELSEN, O. 2014. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry*, 48, 418-32.
- LARGE, M., SHARMA, S., COMPTON, M. T., SLADE, T. & NIELSEN, O. 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 555-61.
- LEESON, V. C., HARRISON, I., RON, M. A., BARNES, T. R. & JOYCE, E. M. 2012. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38, 873-80.
- LEZAK, M. 1995. Neuropsychological Assessment. *New York, NY: Oxford University Press.*
- MACHIELSEN, M., VAN DER SLUIS, S. & DE HAAN, L. 2010. Cannabis use in patients with a first psychotic episode and subjects at ultra high risk of psychosis: impact on psychotic- and pre-psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*, 44, 721-8.
- MALLA, A. & PAYNE, J. 2005. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr Bull*, 31, 650-71.

- MAÑÁ, S., IVORRA, J. & GIRÓN, M. 1998. Adaptación y fiabilidad de la entrevista para la evaluación de la discapacidad social en pacientes psiquiátricos (OMS). *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 25, 6.
- MODESTIN, J., GLADEN, C. J. & CHRISTEN, S. 2001. A comparative study on schizophrenic patients with dual diagnosis. *J Addict Dis*, 20, 41-51.
- 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. *Lancet*, 370, 319-28.
- MULLIN, K., GUPTA, P., COMPTON, M. T., NIELSEN, O., HARRIS, A. & LARGE, M. 2012. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*, 46, 826-39.
- OCHOA, S., USALL, J., COBO, J., LABAD, X. & KULKARNI, J. 2012. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*, 2012, 916198.
- OSTERRIETH, P. A. 1944. Contribution a l'etude de la perception et de la memoire (The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory). *Arch. Psychol.*, 30, 286-350.
- PANG, S., SUBRAMANIAM, M., ABDIN, E., POON, L. Y., CHONG, S. A. & VERMA, S. 2016. Gender differences in patients with first-episode psychosis in the Singapore Early Psychosis Intervention Programme. *Early Interv Psychiatry*, 10, 528-534.
- PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., RAMIREZ-BONILLA, M., GONZALEZ-BLANCH, C., MARTINEZ-GARCIA, O., PARDO-GARCIA, G., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., ROIZ-SANTIANEZ, R., TORDESILLAS-GUTIERREZ, D., MATA, I., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2008. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 2, 178-87.
- PNSD 2013. Plan Nacional Sobre Drogas, Informe 2013. *Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías*.
- POPE, H. G., JR., GRUBER, A. J., HUDSON, J. I., HUESTIS, M. A. & YURGELUN-TODD, D. 2001. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 909-15.
- PRESTON, N. J., ORR, K. G., DATE, R., NOLAN, L. & CASTLE, D. J. 2002. Gender differences in premorbid adjustment of patients with first episode psychosis. *Schizophr Res*, 55, 285-90.
- RABIN, R. A., ZAKZANIS, K. K., DASKALAKIS, Z. J. & GEORGE, T. P. 2013. Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 206, 158-65.
- RABINOWITZ, J., BROMET, E. J., LAVELLE, J., CARLSON, G., KOVASZNAV, B. & SCHWARTZ, J. E. 1998. Prevalence and severity of substance use disorders

- and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*, 28, 1411-9.
- REICHENBERG, A., HARVEY, P. D., BOWIE, C. R., MOJTABAI, R., RABINOWITZ, J., HEATON, R. K. & BROMET, E. 2009. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*, 35, 1022-9.
- REITAN, R. M. 1985. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and Clinical Interpretation. *Tucson, AZ: Neuropsychological Press*.
- REY, A. 1964. L'Examen Clinique en Psychologie. *Paris: Presses Universitaires de France*.
- SCHAEFER, J., GIANGRANDE, E., WEINBERGER, D. R. & DICKINSON, D. 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, 150, 42-50.
- THORUP, A., ALBERT, N., BERTELSEN, M., PETERSEN, L., JEPPESEN, P., LE QUACK, P., KRARUP, G., JORGENSEN, P. & NORDENTOFT, M. 2014. Gender differences in first-episode psychosis at 5-year follow-up--two different courses of disease? Results from the OPUS study at 5-year follow-up. *Eur Psychiatry*, 29, 44-51.
- USALL, J., HARO, J. M., OCHOA, S., MARQUEZ, M. & ARAYA, S. 2002. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 337-42.
- VAN DIJK, D., KOETER, M. W., HIJMAN, R., KAHN, R. S. & VAN DEN BRINK, W. 2012. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophr Res*, 137, 50-7.
- WECHLER 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- WILLHITE, R. K., NIENDAM, T. A., BEARDEN, C. E., ZINBERG, J., O'BRIEN, M. P. & CANNON, T. D. 2008. Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. *Schizophr Res*, 104, 237-45.
- WOBROCK, T., FALKAI, P., SCHNEIDER-AXMANN, T., HASAN, A., GALDERISI, S., DAVIDSON, M., KAHN, R. S., DERKS, E. M., BOTER, H., RYBAKOWSKI, J. K., LIBIGER, J., DOLLFUS, S., LOPEZ-IBOR, J. J., PEUSKENS, J., HRANOV, L. G., GAEBEL, W. & FLEISCHACKER, W. W. 2013. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr Res*, 147, 132-9.
- YUCEL, M., BORA, E., LUBMAN, D. I., SOLOWIJ, N., BREWER, W. J., COTTON, S. M., CONUS, P., TAKAGI, M. J., FORNITO, A., WOOD, S. J., MCGORRY, P. D. & PANTELIS, C. 2012. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull*, 38, 316-30.

ARTÍCULO II

3.2 Artículo II

Age of Onset of Cannabis Use and Cognitive Function in First-Episode Non-affective Psychosis Patients: Outcome at Three-Year Follow-up

Autores: Esther Setién-Suero, Obdulia Martínez-García, Víctor Ortiz-García de la Foz, Javier Vázquez-Bourgon, Patricia Correa-Ghisays, Adele Ferro, Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola

Título: Age of Onset of Cannabis Use and Cognitive Function in First-Episode Non-affective Psychosis Patients: Outcome at Three-Year Follow-up.

Revista: Schizophrenia Research. 2018 May 31. pii: S0920-9964(18)30301-3

Doi: 10.1016/j.schres.2018.05.036. eCollection 2018. PubMed

PMID: 29861266; PubMed Central

Age of Onset of Cannabis Use and Cognitive Function in First-Episode Non-affective Psychosis Patients: Outcome at Three-Year Follow-up

AUTHORS:

Esther Setién-Suero^{a, b, c*}, Obdulia Martínez-García^{a, b}, Víctor Ortiz-García de la Foz^{b, c}, Javier Vázquez-Bourgon^{a, b, c}, Patricia Correa-Ghisays^{b, d}, Adele Ferro^e, Benedicto Crespo-Facorro^{a, b, c+}, Rosa Ayesa-Arriola^{a, b, c+}

Affiliation/Location of Work:

^a Marqués de Valdecilla University Hospital. Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain.

^b CIBERSAM, Biomedical Research Network on Mental Health Area, Madrid, Spain.

^c IDIVAL, Valdecilla Biomedical Research Institute, Santander, Spain.

^d Faculty of Psychology, University of Valencia, Valencia, Spain.

^e Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Department of Neurosciences and Mental Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

+These authors jointly supervised this work

***Corresponding Author:**

Esther Setién Suero

E-mail: setiensuero@hotmail.com

Manuscript: words: 3730; Figures: 2; Tables: 3; References: 45

Abstract

Background: In recent years, the effects of cannabis use on cognitive functions in patients with psychosis have been widely studied. Recently, special emphasis has been placed on the impact of age at the onset of consumption on cognition in these patients.

Method: 349 patients with a first episode of non-affective psychosis were studied. Patients were classified as cannabis users and non-users. Users were divided, according to their age when they began using cannabis, into: early-onset (age<16) and late-onset (age≥16) users. Differences between groups at baseline were studied based on sociodemographic, clinical, and cognitive variables. The groups were longitudinally (3-year) compared on cognitive variables.

Results: Out of the 349 patients included in this study, 38.7% (N=135) were cannabis users. Of them, 39.3% (N=53) were early-onset and 60.7% (N=82) were late-onset cannabis users. No baseline differences were found between the early-onset and late-onset groups on cognitive domains. Longitudinally, only patients who had withdrawn from cannabis use during follow-up showed a significant improvement in verbal memory.

Conclusion: Our results did not show differences between the early-onset group and the other two groups in long-term cognitive performance, even if they kept consuming cannabis during the first three years of disease progression. Further studies are needed to elucidate the true relationship between early-onset cannabis use and cognitive function in patients with a first episode of psychosis.

Keywords: First episode psychosis, early-onset cannabis use, neurocognition, longitudinal study.

1. Introduction

In recent years, researchers have studied whether the initiation of cannabis consume at an early age is related to poorer cognitive performance (Schweinsburg et al., 2008, Pope et al., 2003) and/or marked brain structural anomalies (Wilson et al., 2000, Batalla et al., 2013). There is a belief that individuals who initiate cannabis use early in life, when the brain is still developing, might be more vulnerable to lasting neuropsychological deficits than individuals who begin to use it later. In this vein, in the revision carried out by Dervaux et al. (Dervaux et al., 2014) for the general population, they found that attention, episodic memory, working memory, and executive functions were particularly affected in adolescents who had an early onset of cannabis use. Similarly, in animal studies, immature rats exposed to cannabinoids showed apparently irreversible effects on their behavior and brain morphology (Stiglick and Kalant, 1985, Landfield et al., 1988). Imaging studies seem to indicate that brain volume may be related to the age of first use of cannabis. Churchwell et al. (Churchwell et al., 2010) reported that total medial orbital prefrontal cortex (moPFC) volume was positively correlated with age at first use of cannabis, suggesting that early initiation may lead to reduced moPFC volume.

However, the studies carried out to date focusing on age of onset of cannabis use and cognitive functions in patients with psychosis or schizophrenia have shown opposite results. Hanna et al. (Hanna et al., 2016), in a cross-sectional study observed that those patients with schizophrenia diagnosis who started using cannabis at an earlier age had a better performance in several neurocognitive domains, such as processing speed, verbal memory, and working memory, than patients who did not consume, whereas the patients who started using cannabis later performed no differently than non-users. In the same direction, another cross-sectional study of Yucel et al., (the second study within the paper of Yucel (Yucel et al., 2012)) found that the group of early onset of cannabis use with a first episode of psychosis (FEP) performed better on visual memory tests than the late-

onset group. Furthermore, the early-onset group had better scores than non-users in several subtests of visual, working memory, and executive functions domains. Jockers-Scherubl et al., (Jockers-Scherubl et al., 2007) also found that patients with early-onset of cannabis use had better performance in processing speed than patients who started the consumption later. In this vein, literature based on adolescents with psychotic disorder showed better outcome in the groups of cannabis users than non-users (Kumra et al., 2005, de la Serna et al., 2010). However, contrary to the previous cited studies, a recent meta-analysis (Bogaty et al., 2018) focused in young patients with psychosis found that cannabis users had worse cognitive performance.

We observed that, there is a lack of knowledge about how different cognitive domains evolve in FEP patients who consume cannabis when taking into account the age at which they began their use. This has motivated the present study, which provides data collected at baseline and at three-year follow-up from a sample of FEP patients. The objectives of our study were: first, to investigate the effect of age of onset of cannabis use on cognitive functions in these patients, given the relevance that this may have on their functionality; the second objective was to determine if the effects persisted over the long term. Based on previous studies (Hanna et al., 2016, Yucel et al., 2012, Jockers-Scherubl et al., 2007), we hypothesized that, those patients with an early onset of cannabis use will present better cognitive functioning than late-onset cannabis users and non-users.

2. Methods

2.1. Study setting

Data for the present investigation were obtained from a large epidemiological cohort of patients who have been treated in a longitudinal intervention program of FEP called PAFIP (*Programa Asistencial Fases Iniciales de Psicosis*) conducted at the outpatient clinic and the inpatient unit at the Marqués de Valdecilla University

Hospital, Santander, Spain. Conforming to international standards for research ethics, this program was approved by the local institutional review board, and patients meeting inclusion criteria and their families all provided written informed consent to be included in PAFIP. When minors were included in the program, parents/legal guardians signed a parental permission consent document. A detailed description of the PAFIP methodology is available in earlier publications (Crespo-Facorro et al., 2007, Pelayo-Teran et al., 2008).

2.2. Subjects

From February 2001 to July 2013, all referrals to PAFIP were screened for patients who met the following criteria: 1) age 15-60 years; 2) living in the catchment area; 3) experiencing their first episode of psychosis; 4) no prior treatment with antipsychotic medication or, if previously treated, a total lifetime of adequate antipsychotic treatment of less than six weeks; 5) meeting DSM-IV criteria for schizophrenia, schizophreniform disorder, brief psychotic disorder, not otherwise specified (NOS) psychosis, or schizoaffective disorder. Patients were excluded for any of the following reasons: 1) having an intellectual disability; 2) having a brain injury or neurological disease; 3) meeting criteria for drug dependence (except nicotine dependence), according to DSM-IV criteria after using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

2.3. Sociodemographic and clinical variables

Premorbid and sociodemographic information was recorded from patients, relatives, and medical records at admission. For the present study we considered: sex, age, family history of psychosis, socioeconomic status derived from the parents' occupations ("low qualification worker" vs. "others"), living area ("urban" vs. "rural"), relationship status ("married/cohabiting" vs. single/divorced/separate

or widowed”), employment status (“employed” vs. “unemployed”), and years of education.

To assess the potential impact of age of onset of cannabis use on cognitive function, patients were grouped, according to when they began consumption, as “early-onset”, if they began using cannabis prior to age 16; and as “late-onset” if they began use at age 16 or later. A third group of patients who had never used cannabis, “non-users”, was also analysed. Although no uniformly accepted definition of early vs. late onset exists, a number of studies, including our own, have used age 16 as a cut-off (Stefanis et al., 2004, Filbey et al., 2015, Gruber et al., 2012). Age of cannabis use onset, duration of cannabis use, amount of cannabis used, and classification of subjects as users or non-users, was based on the verbal report by the patients taken during clinical interviews by the clinical team. Out of the 135 patients that were cannabis users, 129 recognized some consumption at least weekly. The other 6 patients were considered irregular users. However, the mere fact of having ever tried cannabis not makes the patient a consumer and, in these cases, they were not considered within the group of cannabis users.

The following are the clinical variables considered in the study: duration of untreated illness (DUI), defined as the time from the first unspecific symptoms related to psychosis to initiation of adequate antipsychotic drug treatment (for such a symptom to be considered, there should be no return to a previous stable level of functioning); and duration of untreated psychosis (DUP), defined as the time from the first continuous psychotic symptoms (present most of the time) to the initiation of adequate antipsychotic drug treatment. The schizophrenia diagnoses were confirmed through the use of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). Psychotic symptoms were assessed by mean scores on the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983), and the Scales for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984). Functional assessment was conducted with the Disability Assessment Scale (DAS),

Spanish version (Mañá et al., 1998), and with Global Assessment Functioning (GAF) (American Psychiatric Association).

2.4. Neurocognitive variables

The neuropsychological evaluation was performed, on average, 10.5 weeks after entry into the program, as this is considered to be the optimal time for patients' stabilization (Gonzalez-Blanch et al., 2007), and at a three-years follow-up. Patients completed a cognitive battery, and for the purposes of the current study, the following tests were considered: 1) The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1964) to measure Verbal Memory; 2) Rey Complex Figure (RFC) (Osterrieth, 1944) to measure Visual Memory; 3) Wais-III digits backward subtest (Wechsler, 1997) to measure Working Memory; 4) Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1985) to measure Executive Function; 5) WAIS-III digits symbol subtest (Wechsler, 1997) to measure Processing Speed; 6) Grooved Pegboard Test (Lezak, 1995) to measure Motor Dexterity; and 7) Continuous Performance Test (Cegalis, 1991) to measure Attention.

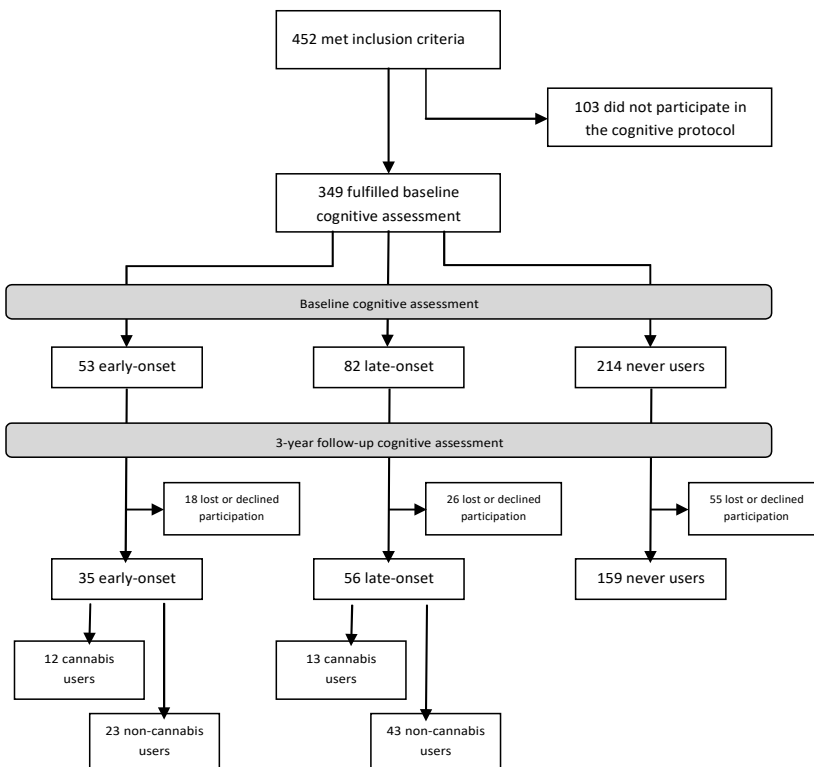
A composite metric known as Global Cognitive Functioning (GCF) (Reichenberg et al., 2009) was also used. Following reported transformations, it comprises results from tasks representing seven previously mentioned cognitive domains.

2.5. Statistical analysis

The Statistical Package for Social Science, version 19.0, was used for statistical analyses (IBM, 2010). The normality of the distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were compared by using a chi-square test, and non-parametric tests (Mann-Whitney U) were employed for variables that did not present normal distribution. Cross-sectional analyses on sociodemographic, clinical, and cognitive variables were conducted using

Univariate analysis of variance (ANOVA). For the longitudinal analysis of the cognitive variables, repeated measures analyses of covariance (ANCOVA) were performed, to compare main effect of early use/late use of cannabis. Sex, age, and years of education were entered into the analysis as covariates. Effects of time (longitudinal dimension), group (cross-sectional dimension), and time by group (interaction effect) were examined. All post-hoc comparisons were Bonferroni corrected. All statistical tests were two-tailed, and significance was determined at the 0.05 level.

Figure 1. Flowchart of cognitively assessed subjects.



3. Results

3.1. Baseline differences between early-onset, late-onset and non-users of cannabis

Out of the 452 patients who met inclusion PAFIP criteria, 103 (22.8%) did not participate in the cognitive protocol. Thus, a sample of 349 patients fulfilled baseline cognitive assessment. No significant differences were found in variables, such as sex distribution, age, or clinical severity, between those subjects who underwent cognitive evaluations and those who declined participation. However, both groups were significantly different in years of education ($u=14206$; $p=0.003$) and DUP ($u=14459.5$; $p=0.008$), showing those who declined participation a lower education level and a longer DUP.

For those 349 patients included in this study, the mean age was 30.2 years (± 9.61), 55.3% ($N=193$) were men, and 38.7% ($N=135$) were cannabis users. In those patients who used cannabis, the age of onset of cannabis use and the age of onset of psychosis significantly correlated ($\rho=0.441$; $p\leq 0.001$). Furthermore, the age of onset of cannabis use showed a significant correlation with years of education ($\rho=0.318$; $p\leq 0.001$). Out of the 135 patients that were cannabis users, 39.3% ($N=53$) started consuming before 16 years of age (early-onset), and 60.7% ($N=82$) did so at age 16 or later (late-onset) (See **figure 1**).

As observed in **Table 1**, we found minimal significant differences between early-onset of cannabis use patients and late-onset ones. The first group had fewer years of education than the group of patients who started using cannabis later ($F=15.935$; $p\leq 0.001$). There was also a significant difference in the duration of cannabis use, showing that the group of early use had more years of consumption than the group of late initiation ($u=1458$; $p=0.015$). However, no differences in the number of joints smoked per week, as well as in the consumption of other substances (alcohol, tobacco, amphetamines, cocaine and LSD), were found.

Regarding cognitive functions, something similar was observed: there were no differences between the early and late-onset cannabis use groups. But there were differences between the group of late-onset of cannabis use and non-users group, showing the users significantly better performance in motor dexterity ($F=3.186$; $p=0.043$) and in attention ($F=4.777$; $p=0.009$) domains than the non-users patients.

	Early-Onset (age<16)		Late-Onset (age≥16)		Never-Users		Statistics	p Value
	N	Mean SD/(%)	N	Mean (SD/(%))	N	Mean (SD/(%))		
SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES								
Male (sex)	53	42 (79.2%)	82	61 (74.4%)	214	90 (42.1%)	X²=39.568	p≤0.001 ^{bc}
Age, years	53	23.14 (6.05)	82	26.30 (5.96)	214	33.44 (9.98)	F=40.758	p≤0.001 ^{bc}
Age at illness onset, years	52	22.62 (5.92)	82	25.68 (5.95)	212	32.18 (9.78)	F=35.580	p≤0.001 ^{bc}
Family history of psychosis	53	11 (20.8%)	82	17 (20.7%)	214	50 (23.4%)	X²=0.328	p=0.849
Low socio-economic status	52	33 (63.5%)	81	34 (42%)	211	106 (50.2%)	X²=5.849	p=0.054
Urban area	53	44 (83%)	82	57 (69.5%)	212	145 (68.4%)	X²=4.493	p=0.106
Unmarried	53	48 (90.6%)	82	69 (84.1%)	213	141 (66.2%)	X²=18.749	p≤0.001 ^{bc}
Unemployed	53	29 (54.7%)	82	35 (42.7%)	213	81 (38.3%)	X²=4.909	p=0.086
Years of education	53	8.28 (2.39)	82	10.15 (2.94)	210	10.94 (3.29)	F=15.935	p≤0.001 ^{ab}
Tobacco	53	45 (84.9%)	81	69 (84.1%)	214	77 (36%)	X²=80.208	p≤0.001 ^{bc}
Alcohol	52	46 (88.5%)	82	68 (82.9)	213	65 (30.5%)	X²=98.423	p≤0.001 ^{bc}
Anphetamines	53	15 (28.3%)	82	14 (17.1%)	214	2 (0.9%)	X²=48.195	p≤0.001 ^{bc}
Cocaine	53	25 (47.2%)	82	33 (40.2%)	214	5 (2.3%)	X²=93.404	p≤0.001 ^{bc}
LSD	53	9 (17%)	82	4 (4.9%)	214	3 (1.4%)	X²=23.591	p≤0.001 ^b
Age of cannabis use onset (years)	53	13.94 (1.04)	82	18.87 (4.17)			u=0.000	p≤0.001
Duration of cannabis use	49	9.62 (6.20)	80	7.36 (4.97)			u=1458	p=0.015
Amount (joints/week)	49	26.41 (24.76)	80	21.09 (20.42)			u=1638	p=0.117
CLINICAL VARIABLES								
Schizophrenia diagnosis (Yes)	53	25 (47.2%)	82	46 (56.1%)	214	109 (50.9%)	X²=1.118	p=0.572
DUI (months)	51	16.02 (20.05)	80	21.71 (36.64)	202	23.08(38.11)	F=0.801	p=0.450
DUP (months)	52	7.03 (10.86)	82	7.39 (9.12)	212	14.07 (32.19)	F=2.838	p=0.060
SAPS	53	14.19 (3.88)	82	13.44 (4.38)	213	13.34 (4.24)	F=0.869	p=0.420
SANS	53	7.34 (6.97)	82	6.48 (5.70)	213	6.85 (6.14)	F=0.316	p=0.729
DAS	52	1.42 (1.43)	75	1.17 (1.43)	205	1.36 (1.48)	F=0.568	p=0.567
GAF	26	43.12 (27.53)	44	55.18 (29.92)	141	55.58 (31.04)	F=1.889	p=0.154
NEUROCOGNITIVE VARIABLES								
Verbal Memory	53	-2.70 (1.27)	82	-2.44 (1.40)	210	-2.31 (1.40)	F=0.361	p=0.697
Processing speed	53	-1.91 (0.98)	82	-1.70 (1.06)	209	-1.30 (1.06)	F=0.364	P=0.695
Working Memory	53	-0.66 (0.82)	82	-0.44 (0.76)	209	-0.58 (0.84)	F=0.409	p=0.665
Executive Function	51	-1.47 (2.02)	80	-0.81 (1.39)	200	-1.63 (2.48)	F=1.611	p=0.201
Motor dexterity	50	-1.23 (1.41)	81	-0.80 (1.18)	203	-1.52 (3.18)	F=3.186	p=0.043 ^c
Attention	47	-2.86 (4.52)	77	-1.22 (2.36)	197	-3.53 (5.16)	F=4.777	p=0.009 ^c
Visual Memory	52	-0.57 (1.07)	82	-0.45 (0.92)	207	-0.73 (1.01)	F=0.383	p=0.682
GCF	45	1.57 (0.96)	74	1.27 (0.67)	183	1.54 (1.00)	F=2.756	p=0.065

Table 1. Differences between groups at baseline. SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; DUI: Duration of untreated illness; DUP: duration of untreated psychosis; DAS: The Disability Assessment Scale; GAF: Global Assessment Functioning; GCF: Global Cognitive Functioning; ^a differences between early-onset and late-onset groups; ^b differences between early-onset and never-users groups; ^c differences between late-onset and never-users groups. In the neurocognitive analyses sex, age and years of education were considered as covariates.

3.2. Change in cognition over time

Of those 349 patients who performed the baseline tests, 99 subjects did not complete the 3-year follow-up evaluation and were excluded from the longitudinal analysis. Therefore, the final longitudinal analyses were carried out with 250 patients, of them, 14% (N=35) were early-onset cannabis users, and 22.4% (N=56) were late-onset cannabis users (See figure 1). There were no differences regarding age, sex distribution, years of education, and negative symptoms scores between those subjects who underwent cognitive evaluations and those who did not, but the patients who declined participation presented less severe positive symptomatology than the patients who underwent all cognitive evaluations ($u=10155.5$; $p=0.016$). In addition, these two groups of patients were not different in cognition at the beginning of the study, or in the variables related to cannabis use.

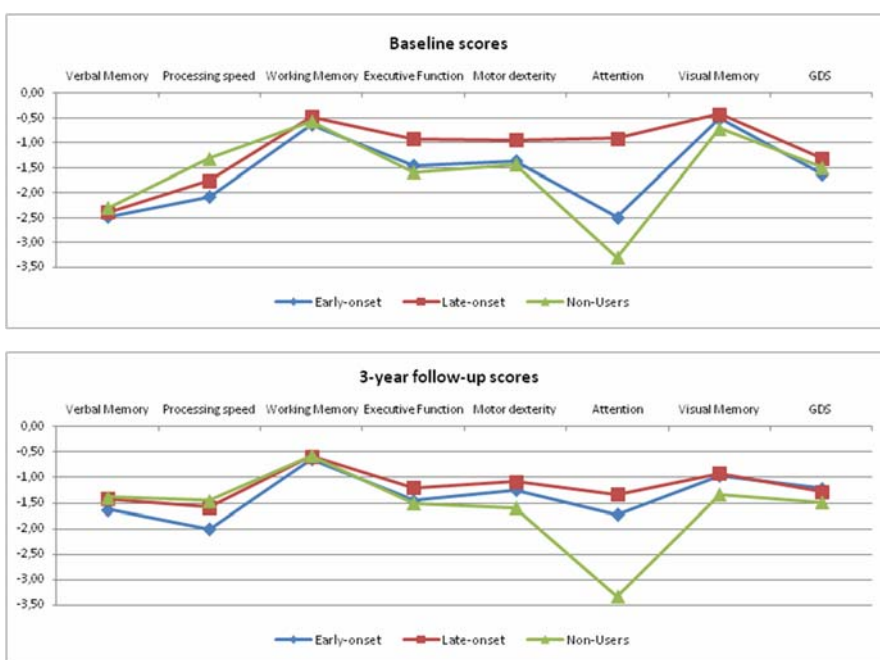
For longitudinal analyses, the variables sex, age and years of education were controlled. Comparisons (ANCOVA's) between early-onset, late-onset and non-users in cognitive performance are provided in **Table 2**.

Between-group effects: We found a significant difference in attention domain ($F=4.602$; $p=0.011$). After Bonferroni correction, late-onset cannabis users significantly outperformed non-users in attention at baseline ($p=0.042$) and at

three-year follow-up ($p=0.022$). No other significant differences were observed (See Figure 2).

Within-group effects: There were significant differences in verbal memory between the two moments evaluated ($F=4.559$; $p=0.034$), as well as in visual memory ($F=11.141$; $p=0.001$), processing speed ($F=4.547$; $p=0.034$), and attention ($F=4.202$; $p=0.042$). It is of note that post-hoc analyses showed that the patients improved their performance in verbal memory, while in visual memory the performance was worse at three-year follow-up.

Figure 2. Neurocognitive profiles of FEP patients' depending on age of onset cannabis use



Group-by-time effects: The group-by-time effects of the repeated measures ANCOVA's for cognitive changes (baseline and three-year scores) between groups revealed that the groups of early-onset, late-onset and non-users of cannabis had different evolution in processing speed domain. Both groups of cannabis use

improved significantly over three-year follow-up, whereas non-users did not ($F=4.478$; $p=0.012$). Furthermore, the analysis showed different evolution in the global cognitive functioning, in which the three groups improved their scores, but they showed differences in the rate of improvement ($F=3.388$; $p=0.036$).

	N=35		N=56		N=159		F values		
	Early-onset (age<16)		Late-onset (age≥16)		Non-Users		Group	Time	Time x Group
	Baseline	3 years	Baseline	3 years	Baseline	3 years			
Verbal Memory	-2.48 (1.21)	-1.62 (1.29)	-2.39 (1.26)	-1.42 (1.21)	-2.30 (1.40)	-1.39 (1.39)	$F=0.390$	$F=4.559^{*b}$	$F=0.073$
Processing speed	-2.08 (0.86)	-2.00 (1.94)	-1.75 (1.09)	-1.58 (1.42)	-1.31 (1.06)	-1.45 (1.17)	$F=0.509$	$F=4.547^{*c}$	$F=4.478^{*}$
Working Memory	-0.63 (0.70)	-0.64 (0.74)	-0.48 (0.77)	-0.58 (0.76)	-0.56 (0.85)	-0.57 (0.94)	$F=0.062$	$F=0.263$	$F=0.371$
Executive Function	-1.45 (2.01)	-1.45 (2.76)	-0.92 (1.47)	-1.20 (1.96)	-1.59 (2.51)	-1.50 (3.08)	$F=0.355$	$F=0.718$	$F=0.054$
Motor dexterity	-1.36 (1.33)	-1.24 (2.00)	-0.94 (1.26)	-1.08 (1.32)	-1.43 (3.13)	-1.59 (2.23)	$F=2.053$	$F=1.639$	$F=0.074$
Attention	-2.49 (3.74)	-1.72 (3.26)	-0.91 (1.96)	-1.33 (3.43)	-3.30 (4.94)	-3.33 (5.34)	$F=4.602^{**}$	$F=4.202^{*}$	$F=1.545$
Visual Memory	-0.51 (0.96)	-0.96 (1.35)	-0.42 (0.95)	-0.92 (1.23)	-0.71 (1.04)	-1.33 (1.22)	$F=0.733$	$F=11.141^{*ab}$	$F=1.040$
GCF	1.62 (0.92)	1.21 (0.83)	1.31 (0.71)	1.28 (0.93)	1.49 (0.99)	1.48 (1.10)	$F=2.621$	$F=0.607$	$F=3.388^{*}$

Table 2. Change in cognition over time between early-onset, late-onset and non-users of cannabis with a subsample of 250 patients. GCF: Global Cognitive Functioning; *: $p<0.05$;

**.: $p<0.01$; ^a Differences between late-onset and non-users at baseline and at 3-year follow-up; ^b Changes between both moments in the three groups; ^c Changes between both moments in the non-users group

Secondary analyses were carried out with the objective of knowing if the results found were maintained when we considered cannabis use at the time of the second cognitive assessment (at three-year follow-up). For this purpose, the sample was divided into five groups: 1) early-onset cannabis use and consumption at three years; 2) early-onset cannabis use and no consumption at three years; 3) late-onset cannabis use and consumption at three years; 4) late-onset cannabis use and no consumption at three years; and 5) never cannabis users. A higher percentage of patients with late cannabis use had withdrawn from consumption compared to the early-onset group (76.8% versus 65.7%). These were the two most important findings of this new analysis: firstly, we saw that if we take into account the consumption of cannabis at three years, group by time interactions were not significant; and secondly, we found that while in the previous analyses all

the subjects improved in verbal memory, in this analysis we found that only those who had quit cannabis use improved significantly (See **Table 3**).

	Group	Time	Time x Group
Verbal Memory	F=0.210	F=4.599* ^a	F=1.892
Processing speed	F=1.334	F=3.896* ^b	F=2.235
Working Memory	F=0.449	F=0.334	F=0.675
Executive Function	F=0.188	F=0.720	F=0.167
Motor dexterity	F=1.397	F=1.651	F=0.066
Attention	F=2.329	F=3.907*	F=0.768
Visual Memory	F=0.399	F=11.341** ^c	F=1.071
GCF	F=1.506	F=0.519	F=2.192

Table 3. Change in cognition over time, taking into account keeping cannabis consume or not at 3-year of follow-up. Covariates were sex, age and years of study. GCF: Global Cognitive Functioning; *: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ^a Changes between both moments in the three subgroups that they are not cannabis users at 3 years follow-up; ^b Changes only in the subgroup that had never used cannabis; ^c Changes between the two times in all subgroups except who that began to use cannabis before 16 years but do not at 3 years follow-up.

4. Discussion

Against our initial hypothesis, the main finding of this study was that the patients with an early-onset cannabis use do not differ in cognitive functioning to those of late-onset. The age at cannabis use initiation does not seem to have a significant effect on cognitive outcome in the long term.

4.1. Cognitive function and age of onset of cannabis use

The previous studies that have examined the relationship between the age of onset of cannabis use and cognitive functioning in patients with psychosis showed contradictory results. On the one hand, the studies of Yucel et al. (Yucel et al.,

2012) and Jockers-Scherubl et al. (Jockers-Scherubl et al., 2007) showed better cognitive performance in the groups of early-onset of cannabis use than late-onset at baseline. Specifically, in the study of Yucel et al. (Yucel et al., 2012) they found that the early-onset group outperformed the late-onset group in the visual memory domain, while Jockers-Scherubl et al. (Jockers-Scherubl et al., 2007) found better processing speed in the group of early-onset. Using a larger sample than these studies, our results showed no effect of the age of cannabis use onset on cognitive functioning. However, our classification of patients into users and non-users of cannabis was different from that used in the cited studies, which required a minimum period (12 and 24 months, respectively) of daily consumption. On the other hand, Hanna et al. (Hanna et al., 2016), did not show any significant differences in cognitive domains between the two groups of consumer patients at baseline, even though they found that the group of early-onset of cannabis use outperformed the non-users in several domains. This contrasts with our results, which indicate that the group with late-onset of cannabis use cognitively surpassed non-consumers. Our results, together with the lack of difference in the variables DAS and GAF, measures of functionality, go against the theory proposed by some researchers (Joyal et al., 2003, Salyers and Mueser, 2001) which suggest that cannabis users have better cognitive performance as well as a higher level of functionality, that facilitates to obtain substances.

Our longitudinal analyses initially revealed a significant group-by-time interaction in processing speed and GCF. However, when the variable “cannabis use at three-year follow-up” was considered, this significance vanished, supporting that these groups, regardless of whether or not they had maintained the consumption during the first three years, no longer showed differences in the rate of change in processing speed or GCF. It should be noted that in our sample of patients, the late-onset group presented a higher proportion of patients stopping cannabis consumption during follow-up. Interestingly, Leeson et al. (Leeson et al., 2012)

reported that late onset of cannabis use was the only significant predictor of cessation of cannabis use.

It is noteworthy that, with respect to the evolution of cognitive function, after controlling for “cannabis use at three-years”, our results revealed that a significant improvement in verbal memory was found only in the groups of patients who had stopped using cannabis. Therefore, cannabis use could underlie the verbal memory dysfunction observed in those patients who continued with consuming cannabis, and we could conclude that the continued consumption of cannabis has a negative effect on this domain. Other studies, such as those of Coulston et al. (Coulston et al., 2007) and Meier et al. (Meier et al., 2012), also observed that recent cannabis use was related to worse performance in immediate memory and verbal learning. Besides this was also observed in studies with healthy populations, which indicate that verbal learning/memory deficits are the most reported in acute cannabis use (Solowij and Battisti, 2008, Broyd et al., 2016), and with studies reporting that after a period of abstinence, these deficits disappear (Schreiner and Dunn, 2012). Nevertheless, turning back to our hypothesis, these results fail to support the idea that early-onset cannabis use may result in long-term persistent effects on neurocognitive functioning, as shown in other studies (Pope et al., 2003, Meier et al., 2012, Schweinsburg et al., 2008).

4.2. Relationship between age of onset of cannabis use, age of onset of psychosis, and years of education

Our results are consistent with previous studies showing that the age of onset of cannabis use was correlated with the age of onset of psychosis (Leeson et al., 2012, Schimmelmann et al., 2011); i.e., patients who had started using cannabis early during adolescence had an earlier FEP. It should be noted that in our sample, only 2 of the 135 patients who used cannabis began their consumption after presenting the first signs of psychosis. These data do not seem to support the self-medication hypothesis, which suggests that patients may initiate cannabis

consumption mainly to alleviate some of the symptoms related to the disease, or to mitigate treatment side effects (Kasten, 1999).

Some studies, such as the meta-analysis of Rajji et al., (Rajji et al., 2009) associated the late-onset of schizophrenia with greater cognitive performance. However, in our results, the group that had a later-onset of the disease, which in turn was the one that did not consume cannabis, did not show better performance than the other groups. If we take into account that early cannabis use has also been associated with better cognition (Jockers-Scherubl et al., 2007, de la Serna et al., 2010), this could explain why there were no cognitive differences between the groups of early-onset and non-users.

On the other hand, our results are in line with the meta-analysis conducted by Yucel et al. (Yucel et al., 2012) in which patients with schizophrenia and cannabis use had significantly fewer years of education than patients without cannabis use; thus, our study showed a positive correlation between the age at first cannabis use and the years of education. In addition, we found a significant difference between early-onset and late-onset users for this variable, with late-onset users having an average of two more years of education.

4.3. Strengths and Limitations

The study has several strengths. It is, to the best of our knowledge, the first study to evaluate the longitudinal impact of the starting age of cannabis consumption on cognitive performance in a sample of patients with psychosis. In addition, it has been carried out on a well characterized and large (N=349) sample of drug-naïve patients with a first episode of psychosis, through an extensive neurocognitive battery with long-term design (three years). Despite of these strengths, the study has several limitations. The classification of patients into users and non-users of cannabis was based on interviews, without confirmation by toxicological analysis of urine. However, the information and self-reports given by subjects tend to be relatively accurate (Pope et al., 2001, Jockers-Scherubl et al., 2007, Harrison et al.,

1993). Another important limitation was that, in cannabis users, there is a lack of knowledge about the cognitive functioning before cannabis use, as well as the time that had elapsed between the last consumption and the time of the evaluation. Finally, although the decision to establish the age of 16 as a cutoff point to create early or late consumption groups was based on other similar studies (Stefanis et al., 2004, Filbey et al., 2015, Gruber et al., 2012), it was certainly a discretionary decision.

4.4. Conclusions

We would like to note that, cognitively, no differences were found between patients who started cannabis use at an early age and those who started to consume later. There were also no differences in the evolution of cognitive functions between early-onset and late-onset consumers. However, the maintenance of consumption of cannabis in both groups during follow-up was found to negatively affect verbal memory. These data reflect the need to further research this issue in the hope of understanding both the relationship between cannabis use and risk of psychosis, and the consequences of cannabis use at an early age in patients suffering from a psychotic episode.

References

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, A. 2002. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*, Barcelona, Masson.
- ANDREASEN, N. 1983. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Iowa City: University of Iowa*.
- ANDREASEN, N. 1984. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *Iowa City: University of Iowa*.
- BATALLA, A., BHATTACHARYYA, S., YUCEL, M., FUSAR-POLI, P., CRIPPA, J. A., NOGUE, S., TORRENS, M., PUJOL, J., FARRE, M. & MARTIN-SANTOS, R. 2013. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*, 8, e55821.
- BOGATY, S. E. R., LEE, R. S. C., HICKIE, I. B. & HERMENS, D. F. 2018. Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with current cannabis use. *J Psychiatr Res*, 99, 22-32.
- BROYD, S. J., VAN HELL, H. H., BEALE, C., YUCEL, M. & SOLOWIJ, N. 2016. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry*, 79, 557-67.
- CEGALIS, J. 1991. Vigil: Software for the Assessment of Attention. *Nashua, NH: Forthought*.
- COULSTON, C. M., PERDICES, M. & TENNANT, C. C. 2007. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res*, 96, 169-84.
- CRESPO-FACORRO, B., PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., RAMIREZ-BONILLA, M., MARTINEZ-GARCIA, O., PARDO-GARCIA, G. & VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. 2007. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res*, 41, 659-66.
- CHURCHWELL, J. C., LOPEZ-LARSON, M. & YURGELUN-TODD, D. A. 2010. Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Front Psychol*, 1, 225.
- DE LA SERNA, E., MAYORAL, M., BAEZA, I., ARANGO, C., ANDRES, P., BOMBIN, I., GONZALEZ, C., RAPADO, M., ROBLES, O., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., ZABALA, A. & CASTRO-FORNIELES, J. 2010. Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis: differences between previous cannabis users and nonusers. *J Nerv Ment Dis*, 198, 159-62.
- DERVAUX, A., KREBS, M. O. & LAQUEILLE, X. 2014. [Cannabis-induced cognitive and psychiatric disorders]. *Bull Acad Natl Med*, 198, 559-74; discussion 575-7.
- FILBEY, F. M., MCQUEENY, T., DEWITT, S. J. & MISHRA, V. 2015. Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture. *Dev Cogn Neurosci*, 16, 16-22.

- GONZALEZ-BLANCH, C., CRESPO-FACORRO, B., ALVAREZ-JIMENEZ, M., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R. & VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. 2007. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res*, 41, 968-77.
- GRUBER, S. A., SAGAR, K. A., DAHLGREN, M. K., RACINE, M. & LUKAS, S. E. 2012. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav*, 26, 496-506.
- HANNA, R. C., SHALVOY, A., CULLUM, C. M., IVLEVA, E. I., KESHAVAN, M., PEARLSON, G., HILL, S. K., SWEENEY, J. A., TAMMINGA, C. A. & GHOSE, S. 2016. Cognitive Function in Individuals With Psychosis: Moderation by Adolescent Cannabis Use. *Schizophr Bull*, 42, 1496-1503.
- HARRISON, E. R., HAAGA, J. & RICHARDS, T. 1993. Self-reported drug use data: what do they reveal? *Am J Drug Alcohol Abuse*, 19, 423-41.
- IBM 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- JOCKERS-SCHERUBL, M. C., WOLF, T., RADZEL, N., SCHLATTMANN, P., RENTZSCH, J., GOMEZ-CARRILLO DE CASTRO, A. & KUHL, K. P. 2007. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1054-63.
- JOYAL, C. C., HALLE, P., LAPIERRE, D. & HODGINS, S. 2003. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 63, 297-9.
- KASTEN, B. P. 1999. Self-Medication With Alcohol and Drugs by Persons With Severe Mental Illness. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 5, 80-87.
- KUMRA, S., THADEN, E., DETHOMAS, C. & KRANZLER, H. 2005. Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 73, 369-71.
- LANDFIELD, P. W., CADWALLADER, L. B. & VINSANT, S. 1988. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res*, 443, 47-62.
- LEESON, V. C., HARRISON, I., RON, M. A., BARNES, T. R. & JOYCE, E. M. 2012. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38, 873-80.
- LEZAK, M. 1995. Neuropsychological Assessment. New York, NY: Oxford University Press.
- MAÑÁ, S., IVORRA, J. & GIRÓN, M. 1998. Adaptación y fiabilidad de la entrevista para la evaluación de la discapacidad social en pacientes psiquiátricos (OMS). *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 25, 6.
- MEIER, M. H., CASPI, A., AMBLER, A., HARRINGTON, H., HOUTS, R., KEEFE, R. S., MCDONALD, K., WARD, A., POULTON, R. & MOFFITT, T. E. 2012. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, E2657-64.

- OSTERRIETH, P. A. 1944. Contribution a l'etude de la perception et de la momoire (The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory). *Arch. Psychol.*, 30, 286-350.
- PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., RAMIREZ-BONILLA, M., GONZALEZ-BLANCH, C., MARTINEZ-GARCIA, O., PARDO-GARCIA, G., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., ROIZ-SANTIANEZ, R., TORDESILLAS-GUTIERREZ, D., MATA, I., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2008. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 2, 178-87.
- POPE, H. G., JR., GRUBER, A. J., HUDSON, J. I., COHANE, G., HUESTIS, M. A. & YURGELUN-TODD, D. 2003. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*, 69, 303-10.
- POPE, H. G., JR., GRUBER, A. J., HUDSON, J. I., HUESTIS, M. A. & YURGELUN-TODD, D. 2001. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 909-15.
- RAJJI, T. K., ISMAIL, Z. & Mulsant, B. H. 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195, 286-93.
- REICHENBERG, A., HARVEY, P. D., BOWIE, C. R., MOJTABAI, R., RABINOWITZ, J., HEATON, R. K. & BROMET, E. 2009. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*, 35, 1022-9.
- REITAN, R. M. 1985. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and Clinical Interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychological Press.
- REY, A. 1964. L'Examen Clinique en Psychologie. Paris: Presses Universitaires de France.
- SALYERS, M. P. & MUESER, K. T. 2001. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res*, 48, 109-23.
- SCHIMMELMANN, B. G., CONUS, P., COTTON, S. M., KUPFERSCHMID, S., KAROW, A., SCHULTZE-LUTTER, F., MCGORRY, P. D. & LAMBERT, M. 2011. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis--a study in first-episode patients. *Schizophr Res*, 129, 52-6.
- SCHREINER, A. M. & DUNN, M. E. 2012. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*, 20, 420-429.
- SCHWEINSBURG, A. D., BROWN, S. A. & TAPERT, S. F. 2008. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*, 1, 99-111.
- SOLOWIJ, N. & BATTISTI, R. 2008. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev*, 1, 81-98.

- STEFANIS, N. C., DELESPAUL, P., HENQUET, C., BAKOULA, C., STEFANIS, C. N. & VAN OS, J. 2004. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99, 1333-41.
- STIGLICK, A. & KALANT, H. 1985. Residual effects of chronic cannabis treatment on behavior in mature rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 85, 436-9.
- WECHLER 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- WILSON, W., MATHEW, R., TURKINGTON, T., HAWK, T., COLEMAN, R. E. & PROVENZALE, J. 2000. Brain Morphological Changes and Early Marijuana Use. *Journal of Addictive Diseases*, 19, 1-22.
- YUCEL, M., BORA, E., LUBMAN, D. I., SOLOWIJ, N., BREWER, W. J., COTTON, S. M., CONUS, P., TAKAGI, M. J., FORNITO, A., WOOD, S. J., MCGORRY, P. D. & PANTELIS, C. 2012. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull*, 38, 316-30.

DISCUSIÓN GLOBAL

4 Discusión Global

A continuación se pasan a discutir de manera conjunta los resultados obtenidos en las dos publicaciones que compendian este trabajo de tesis doctoral. Nos referiremos al primer estudio, artículo o trabajo para hablar de la publicación **“Cannabis Use in Male and Female First Episode of Non-affective Psychosis Patients: Long-term Clinical, Neuropsychological and Functional Differences”** y nos referiremos a segundo estudio, artículo o trabajo para hablar de la publicación **“Age of Onset of Cannabis Use and Cognitive Function in First-Episode Non-affective Psychosis Patients: Outcome at Three-Year Follow-up”**

4.1 Relación entre el consumo de cannabis y las características sociodemográficas de los pacientes PEP

Varios de los resultados a los que se han llegado a través de los artículos publicados para la presente tesis, coinciden con la evidencia encontrada hasta la fecha en la literatura. En primer lugar, observamos que, como en otros estudios (Compton et al., 2009, Large et al., 2011), en nuestra muestra de pacientes PEP el sexo y la edad se relacionaron con el consumo de cannabis, siendo los varones jóvenes los que más a menudo consumían dicha sustancia. Otro resultado al que llegamos y que también es reportado frecuentemente (Compton et al., 2009) es una mayor proporción de pacientes solteros en el grupo de consumidores de cannabis comparado con el grupo de pacientes que no consumen. En el caso del primer estudio en el que se dividió a la muestra en hombres y mujeres, ambas variables (edad y estado civil) mostraron significación estadística en ambos subgrupos, siendo los consumidores y las consumidoras más jóvenes y en mayor proporción solteros y solteras que los/as pacientes que no consumían cannabis. Sin embargo, en el segundo estudio, a pesar de que se hallaron diferencias similares entre los consumidores y los no consumidores, cuando se dividió el

grupo dependiendo de la edad de inicio de consumo de cannabis en consumidores de inicio temprano (<16 años) y consumidores de inicio tardío (≥16 años), encontramos que estos dos grupos no se diferenciaban ni en edad (en el momento del ingreso en el programa) ni en estado civil, así como tampoco hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto a la representación masculina y femenina en cada uno de ellos.

Aunque algunos estudios no encontraron diferencias entre los pacientes con consumo de cannabis y los pacientes sin consumo en cuanto a los años de educación formal (Dervaux et al., 2003), en nuestra muestra se trata de una variable que diferencia a los grupos de pacientes, tanto en el primer estudio en el que la división fue por género como en el segundo estudio en el que la división se hizo por la edad de inicio del consumo de cannabis. Los pacientes que no consumían cannabis tenían un nivel de educación significativamente superior al de los consumidores. Sin embargo, pudimos observar que al dividir a la muestra de pacientes en hombres y mujeres, solamente los hombres mostraban esta diferencia (con menos años de educación los consumidores). Las mujeres consumidoras no difirieron en años de educación de las mujeres no consumidoras, lo cual es congruente con el siguiente resultado: las mujeres consumidoras tuvieron un nivel educativo significativamente superior al de los hombres consumidores. Como se indica en el propio artículo, esto ya se había observado en otro estudio (Krohn et al., 1997) en el cual sugerían que los efectos del consumo de cannabis sobre los años de educación podrían ser específicos de los hombres.

En cuanto a la relación entre la edad de inicio del consumo de cannabis y los años de educación, en el segundo estudio observamos que esta fue la única variable sociodemográfica en la que se diferenciaron el grupo de inicio temprano de consumo del grupo de inicio tardío, mostrando estos últimos una media de casi dos años más de educación. Estos resultados van en línea con el estudio de Horwood et al., (Horwood et al., 2010) en el cual estudiaron la relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento educativo en tres cohortes de Australia y

Nueva Zelanda. En este estudio encontraron que la mayor edad del primer consumo de cannabis se asociaba con mayores tasas de alto rendimiento académico, sugiriendo que el consumo temprano podría contribuir con hasta un 17% en la tasa de fracaso para obtener hitos educativos como son la finalización de la educación secundaria, la matrícula en la universidad o la obtención de un título superior. En esta misma dirección, el estudio de Pauseli et al., publicado en 2018 encontró una correlación entre la puntuación obtenida en los ítems de ajuste premórbido académico de la escala de ajuste premórbido (PAS) y la edad de inicio del consumo de cannabis, mostrando que una peor puntuación correlacionaba con un inicio más temprano del consumo. Cuando las variables significativas se incluyeron en un modelo de regresión lineal múltiple, solo esa variable (PAS académico) resultó un predictor importante de la edad de inicio del consumo de cannabis, sugiriendo que un peor funcionamiento académico en la infancia se asociaba con una iniciación más temprana en el consumo de la cannabis (Pauseli 2018)

Respondiendo a la primera de las hipótesis planteadas, podemos confirmar que lo único en lo que se diferenciaron los hombres y las mujeres con PEP que consumían cannabis fue en el nivel educativo alcanzado. Por otro lado, en lo que respecta a los patrones de consumo, hombres y mujeres no mostraron diferencias ni en la edad en la que iniciaron el consumo ni en el tiempo que llevaban consumiendo. Sin embargo, se hallaron diferencias en la cantidad de cannabis consumido (porros por semana): los hombres presentaron una media de consumo de 27 porros a la semana, mientras que las mujeres presentaron una media de 18 porros a la semana.

4.2 Relación entre el consumo de cannabis y la sintomatología de los pacientes PEP

De acuerdo también con la literatura existente (Leeson et al., 2012), los consumidores de cannabis de nuestra muestra, tanto hombres como mujeres, experimentaron síntomas psicóticos a una edad más temprana que los pacientes no consumidores. Como en otros estudios (Schimmelmann et al., 2011), se halló una correlación positiva entre la edad de inicio del consumo de cannabis y la edad de inicio de la psicosis. En vista de estos resultados podríamos aceptar tanto la hipótesis de adición primaria como causa de la enfermedad, como la hipótesis de vulnerabilidad común para la psicosis y para la adición a una sustancia. Sin embargo, como ocurre en otros estudios (Buhler et al., 2002) nuestros datos no apoyarían la hipótesis de la automedicación ya que casi la totalidad de los pacientes comenzaron el consumo con anterioridad al inicio de la enfermedad, así como al inicio de cualquier síntoma psicótico. Es importante destacar que, aunque tanto hombres consumidores como mujeres consumidoras presentaron síntomas psicóticos antes que los/as pacientes que no consumían, las mujeres consumidoras tenían una duración de la psicosis sin tratar (DUP) y una duración de síntomas sin tratar (DUI) significativamente más corta que los hombres consumidores, lo que nos indica que ellas acudieron antes a los servicios médicos para ser tratadas. Esto podría tener una importante repercusión en cuanto a la evolución de la enfermedad, ya que según la revisión sistemática de Penttila et al. (Penttila et al., 2014) la DUP correlaciona de manera significativa con una peor evolución de la enfermedad, con síntomas positivos y negativos más graves, así como con una menor probabilidad de remisión y un funcionamiento social más pobre. Esto nos lleva a destacar la importancia de una rápida intervención, la cual es crucial para una evolución más favorable de la enfermedad así como para aumentar las posibilidades de alcanzar la recuperación.

Curiosamente, en un reciente trabajo de Souaiby et al. (Souaiby et al., 2018) que estudió la relación entre la DUP y diferentes variables sociodemográficas, hallaron

que la única relación significativa se encontraba entre la DUP y los años de educación, presentando una correlación positiva entre ambas variables. Sin embargo, este estudio no incluyó información sobre el consumo de cannabis u otras sustancias, lo que nos lleva a pensar que por ese motivo sus resultados son opuestos a los hallados en nuestro estudio, en el cual las mujeres consumidoras tenían más alto nivel educativo y sin embargo una DUP más corta.

En cuanto a los síntomas, nuestros resultados fueron ligeramente diferentes a los observados en la literatura (Coulston et al., 2007, Oluwoye et al., 2018), y también a los planteados en la segunda hipótesis. Solamente se halló diferencia significativa en los síntomas positivos en el grupo de hombres, presentando mayor gravedad de síntomas en la dimensión desorganizada los hombres consumidores de cannabis que los no consumidores. Sin embargo, cuando dividimos a los pacientes en consumidores de inicio temprano y de inicio tardío no encontramos ninguna diferencia en las dimensiones estudiadas, como tampoco en las puntuaciones generales de síntomas positivos o negativos.

Respecto a la funcionalidad, de las dos variables estudiadas en ambos trabajos (DAS y GAF) solo la variable DAS se relacionó con el consumo de cannabis y, como ocurría con los síntomas, esta relación solamente apareció en el grupo de hombres, pero en sentido inverso: los consumidores tuvieron mejor puntuación en funcionalidad que los no consumidores. Este resultado podría ir en la línea de las investigaciones que plantean que el consumo de drogas se asocia con un mejor funcionamiento social (Arndt et al., 1992, Kirkpatrick et al., 1996). Estos trabajos sugieren que las habilidades sociales son necesarias para la búsqueda y el acceso a sustancias ilícitas como el cannabis. Joyal et al., (Joyal et al., 2003) proponen que los pacientes con esquizofrenia y consumidores de cannabis podrían comprender un subgrupo de pacientes diferenciado que se caracteriza por tener síntomas positivos más severos, menos síntomas negativos y mejores habilidades sociales necesarias para realizar conductas relacionadas con el consumo de drogas. No obstante, en el segundo estudio, no hubo diferencias en la funcionalidad entre

consumidores de inicio temprano y consumidores de inicio tardío, ni entre estos y los no consumidores. Estos resultados nos llevan a pensar que en este segundo estudio no encontramos diferencias ni en funcionalidad ni en sintomatología por tratarse de muestras mixtas (hombres y mujeres), y que las mujeres en este caso podrían estar enmascarando una posible diferencia entre hombres consumidores y no consumidores. Por lo tanto, como ya señalábamos al principio, nuestra segunda hipótesis se cumplió de manera parcial.

4.3 Relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento neurocognitivo de los pacientes PEP

En relación a las funciones cognitivas, la interpretación de los resultados es contradictoria. Para empezar, en el primer estudio podemos observar que los hombres consumidores presentaron mejor puntuación en atención que los hombres no consumidores de cannabis. Sin embargo, en el dominio velocidad de procesamiento ocurría lo contrario: los hombres consumidores tuvieron peores puntuaciones que los no consumidores. Esto va en contra de lo que se indicaba en la introducción, donde decíamos que la velocidad de procesamiento fue el dominio cognitivo que presentaba mayor consistencia en los resultados encontrados en la literatura, los cuales señalaban mejor rendimiento en los grupos de consumidores. Sin embargo, otros estudios llegaron a resultados similares al nuestro. Meijer et al., (Meijer et al., 2012) en su estudio con una muestra de pacientes con psicosis no afectiva, encontraron que los pacientes consumidores también tuvieron peor rendimiento en velocidad de procesamiento. Además, Meijer et al., indicaban que este es uno de los dominios más afectado en los consumidores de cannabis. De la misma manera estos resultados habían sido hallados en estudios llevados a cabo con población general (Ehrenreich et al., 1999, Medina et al., 2007). En el estudio de Ehrenreich et al., encontraron que el inicio temprano del consumo de cannabis era el único predictor de deterioro en

los tiempos de reacción. Por su parte Medina et al., mostraron que los adolescentes consumidores de marihuana presentaban una velocidad de procesamiento más lenta en comparación con los sujetos que no consumían.

Siguiendo con el primer estudio, los hombres también mostraron diferencias en la función cognitiva global. En este caso los consumidores obtuvieron mejor puntuación que los no consumidores. Las mujeres no presentaron diferencias ni en la función cognitiva global ni en ninguno de los dominios estudiados, aunque observamos que en el grupo de las féminas las pacientes que no consumían cannabis contaban con mayor Cociente Intelectual premórbido.

En el segundo estudio, en el que dividimos a los sujetos por la edad de inicio de consumo de cannabis, no se observó ninguna diferencia cognitiva entre los consumidores de inicio temprano y los consumidores de inicio tardío. Sin embargo, los pacientes que habían empezado a consumir cannabis más tarde fueron significativamente mejores que los pacientes que nunca habían consumido tanto en atención como en destreza motora. Estos últimos resultados son totalmente opuestos a los informados en los estudios que previamente habían dividido a los pacientes según la edad de inicio de consumo, en los cuales es el grupo de inicio temprano el que presenta diferencias frente al grupo de no consumidores. Por lo tanto las hipótesis tres y cinco quedarían refutadas.

4.4 Relación entre el consumo de cannabis y la evolución de la sintomatología de los pacientes PEP

En cuanto a la evolución de la enfermedad, solamente en el primer artículo se estudió la evolución de la sintomatología y de la funcionalidad, y los resultados a los que llegamos fueron que las mujeres, tanto las consumidoras como las no consumidoras, mejoraron su sintomatología en todas las dimensiones (positiva, negativa y desorganizada), mientras que en el grupo de hombres la mejoría solo

estuvo presente en los síntomas positivos y desorganizados, pero no en los negativos. Esto concuerda con estudios que muestran una mejoría menos pronunciada en hombres que en mujeres en síntomas negativos (Koster et al., 2008), y con el estudio de Thorup et al. (Thorup et al., 2014) que afirman que los hombres son más susceptibles a los síntomas negativos que las mujeres, independientemente de que consuman drogas o no, y presentan síntomas más graves que las mujeres en las evaluaciones realizadas durante la evolución de la enfermedad. En cuanto a la funcionalidad, hay que resaltar que en los análisis longitudinales, se observó una mejoría después de 3 años de seguimiento en casi todos los grupos. Sin embargo, hubo una excepción: las puntuaciones de la escala DAS en los hombres consumidores mostraron un ligero empeoramiento. Hemos de recordar que en esta variable los hombres consumidores habían presentado mejores puntuaciones que los no consumidores en el análisis trasversal del momento basal. Nuestros resultados nos llevan a pensar que la mala evolución de los hombres en la dimensión negativa de los síntomas y la mala evolución de la funcionalidad medida con la escala DAS podrían estar relacionadas. Esto apoyaría la idea de que los síntomas más graves predicen peor funcionamiento y mayor discapacidad, como ya habían señalado Usall et al., (Usall et al., 2002) en su estudio en el que encontraron una asociación entre la funcionalidad y los síntomas negativos en un grupo de hombres. En esta ocasión tampoco podemos refrendar la hipótesis número 4 ya que ninguno de los grupos de consumidores presentó un empeoramiento significativo ni en los síntomas clínicos ni en la funcionalidad a los 3 años de evolución de la enfermedad.

4.5 Relación entre el consumo de cannabis y la evolución del funcionamiento neurocognitivo de los pacientes PEP

Respecto a la evolución de las funciones cognitivas, en el primer estudio con la muestra separada por género, pudimos observar que prácticamente no hubo

cambios en las funciones cognitivas de los pacientes en el seguimiento de 3 años. Por un lado el grupo de hombres no consumidores mejoró sus puntuaciones en destreza motora a los 3 años con respecto a la evaluación basal, y por otro lado el grupo de mujeres no consumidoras mejoró sus puntuaciones en las funciones ejecutivas. Los grupos de consumidores de cannabis no mejoraron significativamente en ninguno de los dominios cognitivos, sin embargo sus puntuaciones fueron mejores en la evaluación llevada a cabo a los tres años que en la evaluación basal. Solamente el grupo de hombres mostró una interacción significativa grupo (consumo vs no consumo) por tiempo (basal a 3 años), la cual se encontró en el dominio velocidad de procesamiento, que como ya hemos visto con anterioridad en los análisis trasversales, los pacientes se diferenciaban en este dominio en función del consumo de cannabis.

En la misma línea, en nuestro segundo estudio, llevamos a cabo análisis longitudinales de medidas repetidas para los dominios cognitivos con los grupos de inicio temprano de consumo, de inicio tardío y de pacientes que nunca habían consumido cannabis. En esta ocasión volvimos a observar una interacción significativa grupo (inicio temprano, inicio tardío y no consumo de cannabis) por tiempo en el dominio velocidad de procesamiento. Los resultados nos indicaban que la magnitud del cambio en las puntuaciones de velocidad de procesamiento entre el momento basal y tres años después fue significativamente diferente entre los grupos. Concretamente, mientras que los grupos de inicio temprano y de inicio tardío de consumo de cannabis mejoraron su rendimiento a los tres años, el grupo de pacientes que no consumía empeoró su rendimiento. Estos análisis solo tuvieron en cuenta el consumo de cannabis al comienzo de tratamiento. Sin embargo, una cuestión importante al respecto era el efecto del consumo continuado de cannabis durante los tres años de seguimiento. Por lo tanto se llevó a cabo una subdivisión de los grupos de inicio temprano y de inicio tardío de consumo de cannabis. Cada uno de ellos se dividió en dos: por un lado los que continuaban con el consumo y por otro lado los que lo abandonaban. Se realizaron nuevos análisis longitudinales de medidas repetidas con estos nuevos grupos. En

estos últimos análisis no observamos interacción significativa grupo por tiempo en la velocidad de procesamiento, ni en ningún otro dominio cognitivo. Por lo tanto, si tenemos en cuenta el consumo continuado de cannabis durante el seguimiento, no encontramos diferencias entre los cambios que presenta cada grupo. Retomando la sexta hipótesis, que proponía que los pacientes de inicio temprano de consumo de cannabis tendrían mejor rendimiento cognitivo a los tres años de seguimiento que los otros grupos, podemos afirmar que no se cumple.

Por último, hay que destacar que en los análisis iniciales, en los cuales no se tuvo en cuenta el consumo de cannabis durante los tres años de seguimiento, se observaba una mejora significativa en la memoria verbal en los tres grupos de pacientes (inicio temprano, inicio tardío y no consumidores). Sin embargo, cuando se repitieron los análisis dividiendo a los grupos de consumidores en grupos que continuaron consumiendo y grupos que habían abandonado el consumo, se observó que solo aquellos que habían dejado de consumir cannabis mejoraban su memoria verbal. Este resultado nos lleva a pensar que el consumo de cannabis podría ser la causa de la disfunción en el citado dominio y que dejar de consumir podría implicar una mejora en memoria verbal. Dichos resultados concuerdan con los mostrados por otros investigadores (Solowij and Battisti, 2008, Broyd et al., 2016) que señalan que los déficits en el aprendizaje o memoria verbal son los más reportados en estudios sobre consumo intenso de cannabis.

4.6 Fortalezas y debilidades de nuestro estudio

La principal fortaleza de este estudio es el tamaño de la muestra utilizada. Se trata de 549 pacientes reclutados en el programa comunitario de primeros episodios de psicosis que se ocupa de todos los casos detectados por los servicios sanitarios de salud de Santander y Laredo (áreas 1 y 2), en la comunidad autónoma de Cantabria. Además, por tratarse de pacientes diagnosticados recientemente, es una muestra de sujetos que o bien no han tenido ningún tratamiento previo al

inicio en el programa o, si han sido tratados anteriormente, la duración del tratamiento no ha excedido seis semanas, por lo que se descartan los efectos de confusores, como la cronicidad de la enfermedad y la exposición prolongada a medicamentos antipsicóticos.

Otra fortaleza del estudio es que cuenta con un diseño longitudinal de 3 años de seguimiento, que es la duración consensuada como periodo crítico en el tratamiento y la recuperación de los primeros episodios de psicosis (Birchwood et al., 1998). Durante este periodo los pacientes fueron evaluados al menos en dos ocasiones (en el momento basal y a los tres años de evolución), y en algunos casos se realizó también una evaluación en un momento intermedio (al año del inicio del tratamiento).

Asimismo, cabe destacar como fortaleza del estudio, haber incluido como hipótesis de trabajo, por un lado el sexo y por otro la edad de inicio de consumo de cannabis. Son pocos los trabajos con poblaciones PEP que consideren ambas variables dentro de las hipótesis principales de sus estudios. Además, y hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio que analiza la evolución de las funciones cognitivas a largo plazo en pacientes con inicio temprano de consumo de cannabis frente a pacientes con inicio tardío.

Sin embargo, son varias las limitaciones de las que adolece este trabajo. En primer lugar, los pacientes fueron clasificados en consumidores o no consumidores basándonos en la información que ellos mismos y sus familiares proporcionaron a los profesionales y, en ningún caso, se corroboró mediante análisis toxicológico. No obstante, cabe señalar que durante el periodo en el que los pacientes permanecen en el programa se lleva a cabo un seguimiento minucioso por parte del equipo de profesionales, y por ello confiamos en la utilidad de los datos obtenidos a través del uso de autoinformes. Adicionalmente, la calidad y la cantidad de cannabis consumido también supusieron una limitación: por un lado la calidad de la sustancia consumida es completamente desconocida para el equipo médico-investigador. En este sentido, la literatura señala (Bhattacharyya et al.,

2010, Di Forti et al., 2009) que dependiendo de la forma del consumo de cannabis (en resina o en hierba) las concentraciones de Δ^9 -THC y de cannabidiol pueden variar, lo cual puede producir diferentes efectos en la persona que lo consume. Por otro lado, la cantidad consumida de cannabis también supuso una limitación, en el sentido de que a pesar de conocer las cantidades consumidas por los pacientes, todos fueron agrupados dentro del mismo grupo de consumidores sin tener en cuenta las diferencias existentes.

4.7 Futuras líneas de investigación

A pesar del empeño de muchos investigadores por esclarecer la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis, ésta continúa sin estar totalmente clara, por lo que es preciso seguir explorando dicha relación.

A modo de reflexión, merece la pena un esfuerzo por homogeneizar los protocolos de recogida de datos de los pacientes, ya que la evidencia muestra que en aquellos campos donde los profesionales hacen uso de una misma herramienta de medida (como es el caso de la evaluación de la sintomatología psicótica) los resultados son más consistentes que en los campos donde los diferentes investigadores hacen uso de diferentes herramientas de medición (como es el caso de la evaluación neurocognitiva) en los cuales es frecuente encontrarse trabajos con resultados totalmente opuestos.

Como línea de trabajo para el futuro, se planteará el estudio de la evolución a 10 años de los pacientes PEP teniendo en cuenta el consumo de cannabis. Además, para intentar superar una de las limitaciones de la presente investigación, se tratará de categorizar al grupo de pacientes consumidores atendiendo a la cantidad de cannabis consumido, con el objetivo de averiguar si esto es un aspecto determinante para los pacientes. Para completar el trabajo en esta línea de investigación, se planteará finalmente el estudio del impacto del consumo de

cannabis a nivel cerebral, para lo cual se utilizaran datos obtenidos mediante el uso de técnicas de neuroimagen.

CONCLUSIONES

5 Conclusiones

Primera. Los pacientes PEP con consumo de cannabis son significativamente más jóvenes que los pacientes sin consumo. Además, los pacientes consumidores de cannabis son mayoritariamente hombres.

Segunda. El consumo de cannabis afecta significativamente al nivel educativo alcanzado por los pacientes PEP. La edad más temprana de consumo de cannabis indica un nivel educativo más bajo.

Tercera. El consumo de cannabis se asocia con un inicio más temprano de la psicosis. La edad de inicio de consumo correlaciona positivamente con la edad de inicio de la enfermedad, sugiriendo que una reducción en el consumo de la sustancia podría tener un efecto significativo en la incidencia de la enfermedad.

Cuarta. Sólo los hombres muestran un efecto del consumo de cannabis sobre las variables clínicas y de funcionalidad, con un efecto negativo del consumo sobre los síntomas positivos, pero con un efecto positivo en la funcionalidad.

Quinta. Independiente del consumo de cannabis, los hombres tienen peor evolución que las mujeres en lo que respecta a los síntomas negativos y al funcionamiento social.

Sexta. La velocidad de procesamiento es el dominio cognitivo que más repetidamente se muestra afectado por el consumo de cannabis.

Séptima. Ni hombres ni mujeres con consumo de cannabis muestran empeoramiento en el rendimiento cognitivo a los tres años de seguimiento. Por el contrario, muestran pequeñas mejoras al igual que los pacientes no consumidores.

Octava. Los pacientes con inicio temprano de consumo de cannabis, con inicio tardío y no consumidores presentan diferente evolución en el dominio velocidad de procesamiento. Los dos primeros grupos muestran mejor rendimiento en la evaluación de los tres años comparada con la evaluación basal. Por el contrario, el grupo de no consumidores tiene peor velocidad de procesamiento a los tres años de evolución.

Novena. Solo los pacientes que abandonan el consumo de cannabis mejoran en el dominio memoria verbal, independientemente del sexo y de la edad a la que inician el consumo.

BIBLIOGRAFÍA

6 Bibliografía

- AAS, M., MELLE, I., BETTELLA, F., DJUROVIC, S., LE HELLARD, S., BJELLA, T., RINGEN, P. A., LAGERBERG, T. V., SMELAND, O. B., AGARTZ, I., ANDREASSEN, O. A. & TESLI, M. 2018. Psychotic patients who used cannabis frequently before illness onset have higher genetic predisposition to schizophrenia than those who did not. *Psychol Med*, 48, 43-49.
- ADDINGTON, D., ADDINGTON, J. & PATTEN, S. 1996. Gender and affect in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 41, 265-8.
- ANDREASEN, N. C. 1997. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res*, 28, 105-9.
- ARNDT, S., TYRRELL, G., FLAUM, M. & ANDREASEN, N. C. 1992. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med*, 22, 379-88.
- ARNOLD, C., ALLOTT, K., FARHALL, J., KILLACKEY, E. & COTTON, S. 2015. Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 168, 231-7.
- ARSENEAULT, L., CANNON, M., WITTON, J. & MURRAY, R. M. 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 184, 110-7.
- AYESA-ARRIOLA, R., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., GOMEZ-RUIZ, E., ROIZ-SANTIANEZ, R., REEVES, L. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2014. No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48, 149-54.
- BAEZA, I., GRAELL, M., MORENO, D., CASTRO-FORNIELES, J., PARELLADA, M., GONZALEZ-PINTO, A., PAYA, B., SOUTULLO, C., DE LA SERNA, E. & ARANGO, C. 2009. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophr Res*, 113, 129-37.
- BAHORIK, A. L., CORNELIUS, J. R., BANGALORE, S. S., NEWHILL, C. E., KESHAVAN, M. S. & EACK, S. M. 2014a. Brief Report: The Impact of Alcohol and Cannabis Misuse on Cognition among Individuals with Schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, 1, 160-163.
- BAHORIK, A. L., NEWHILL, C. E. & EACK, S. M. 2014b. Neurocognitive functioning of individuals with schizophrenia: using and not using drugs. *Schizophr Bull*, 40, 856-67.
- BARAJAS, A., OCHOA, S., OBIOLS, J. E. & LALUCAT-JO, L. 2015. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *ScientificWorldJournal*, 2015, 430735.
- BARNES, T. R., MUTSATSA, S. H., HUTTON, S. B., WATT, H. C. & JOYCE, E. M. 2006. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 188, 237-42.
- BEBBINGTON, P. E., BHUGRA, D., BRUGHA, T., SINGLETON, N., FARRELL, M., JENKINS, R., LEWIS, G. & MELTZER, H. 2004. Psychosis, victimisation and

- childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry*, 185, 220-6.
- BECHDOLF, A., THOMPSON, A., NELSON, B., COTTON, S., SIMMONS, M. B., AMMINGER, G. P., LEICESTER, S., FRANCEY, S. M., MCNAB, C., KRSTEV, H., SIDIS, A., MCGORRY, P. D. & YUNG, A. R. 2010. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatr Scand*, 121, 377-84.
- BENDALL, S., JACKSON, H. J., HULBERT, C. A. & MCGORRY, P. D. 2008. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr Bull*, 34, 568-79.
- BERSANI, G., ORLANDI, V., KOTZALIDIS, G. D. & PANCHERI, P. 2002. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252, 86-92.
- BHATTACHARYYA, S., MORRISON, P. D., FUSAR-POLI, P., MARTIN-SANTOS, R., BORGWARDT, S., WINTON-BROWN, T., NOSARTI, C., CM, O. C., SEAL, M., ALLEN, P., MEHTA, M. A., STONE, J. M., TUNSTALL, N., GIAMPIETRO, V., KAPUR, S., MURRAY, R. M., ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., ATAKAN, Z. & MCGUIRE, P. K. 2010. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35, 764-74.
- BIRCHWOOD, M., TODD, P. & JACKSON, C. 1998. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*, 172, 53-9.
- BOWERS, M. B., JR. & SWIGAR, M. E. 1983. Vulnerability to psychosis associated with hallucinogen use. *Psychiatry Res*, 9, 91-7.
- BOZIKAS, V. P., KOSMIDIS, M. H., PELTEKIS, A., GIANNAKOU, M., NIMATOUDIS, I., KARAVATOS, A., FOKAS, K. & GARYFALLOS, G. 2010. Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry*, 44, 333-41.
- BROYD, S. J., VAN HELL, H. H., BEALE, C., YUCEL, M. & SOLOWIJ, N. 2016. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry*, 79, 557-67.
- BRUNETTE, M. F., MUESER, K. T., BABBIN, S., MEYER-KALOS, P., ROSENHECK, R., CORRELL, C. U., CATHER, C., ROBINSON, D. G., SCHOOLER, N. R., PENN, D. L., ADDINGTON, J., ESTROFF, S. E., GOTTLIEB, J., GLYNN, S. M., MARCY, P., ROBINSON, J. & KANE, J. M. 2017. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophr Res*.
- BUGRA, H., STUDERUS, E., RAPP, C., TAMAGNI, C., ASTON, J., BORGWARDT, S. & RIECHER-ROSSLER, A. 2013. Cannabis use and cognitive functions in at-risk mental state and first episode psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*, 230, 299-308.
- BUHLER, B., HAMBRECHT, M., LOFFLER, W., AN DER HEIDEN, W. & HAFNER, H. 2002. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res*, 54, 243-51.

- CASTAGNINI, A. & BERRIOS, G. E. 2009. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259, 433-43.
- CASTLE, D. J., WESSELY, S. & MURRAY, R. M. 1993. Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *Br J Psychiatry*, 162, 658-64.
- COMPTON, M. T., FURMAN, A. C. & KASLOW, N. J. 2004. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res*, 71, 61-4.
- COMPTON, M. T., KELLEY, M. E., RAMSAY, C. E., PRINGLE, M., GOULDING, S. M., ESTERBERG, M. L., STEWART, T. & WALKER, E. F. 2009. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry*, 166, 1251-7.
- COULSTON, C. M., PERDICES, M. & TENNANT, C. C. 2007. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res*, 96, 169-84.
- COWELL, P. E., KOSTIANOVSKY, D. J., GUR, R. C., TURETSKY, B. I. & GUR, R. E. 1996. Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153, 799-805.
- CROUSE, J. J., MOUSTAFA, A. A., BOGATY, S. E. R., HICKIE, I. B. & HERMENS, D. F. 2018. Parcellating cognitive heterogeneity in early psychosis-spectrum illnesses: A cluster analysis. *Schizophr Res*.
- CUNHA, P. J., ROSA, P. G., AYRES ADE, M., DURAN, F. L., SANTOS, L. C., SCAZUFCA, M., MENEZES, P. R., DOS SANTOS, B., MURRAY, R. M., CRIPPA, J. A., BUSATTO, G. F. & SCHAUFELBERGER, M. S. 2013. Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 147, 209-15.
- CHOI, J. S., CHON, M. W., KANG, D. H., JUNG, M. H. & KWON, J. S. 2009. Gender difference in the prodromal symptoms of first-episode schizophrenia. *J Korean Med Sci*, 24, 1083-8.
- D'SOUZA, D. C., ABI-SAAB, W. M., MADONICK, S., FORSELIUS-BIELEN, K., DOERSCH, A., BRALEY, G., GUEORGUEVA, R., COOPER, T. B. & KRYSTAL, J. H. 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*, 57, 594-608.
- DAALMAN, K., DIEDEREN, K. M., DERKS, E. M., VAN LUTTERVELD, R., KAHN, R. S. & SOMMER, I. E. 2012. Childhood trauma and auditory verbal hallucinations. *Psychol Med*, 42, 2475-84.
- DE LA SERNA, E., MAYORAL, M., BAEZA, I., ARANGO, C., ANDRES, P., BOMBIN, I., GONZALEZ, C., RAPADO, M., ROBLES, O., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., ZABALA, A. & CASTRO-FORNIELES, J. 2010. Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis: differences between previous cannabis users and nonusers. *J Nerv Ment Dis*, 198, 159-62.

- DEGENHARDT, L., HALL, W. & LYNSEY, M. 2003. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*, 71, 37-48.
- DEROSSE, P., KAPLAN, A., BURDICK, K. E., LENCZ, T. & MALHOTRA, A. K. 2010. Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms. *Schizophr Res*, 120, 95-100.
- DERVAUX, A., LAQUEILLE, X., BOURDEL, M. C., LEBORGNE, M. H., OLIE, J. P., LOO, H. & KREBS, M. O. 2003. [Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates]. *Encephale*, 29, 11-7.
- DI FORTI, M., MORGAN, C., DAZZAN, P., PARIANTE, C., MONDELLI, V., MARQUES, T. R., HANDLEY, R., LUZI, S., RUSSO, M., PAPARELLI, A., BUTT, A., STILO, S. A., WIFFEN, B., POWELL, J. & MURRAY, R. M. 2009. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 195, 488-91.
- EACK, S. M., HOGARTY, S. S., BANGALORE, S. S., KESHAVAN, M. S. & CORNELIUS, J. R. 2016. Patterns of Substance Use During Cognitive Enhancement Therapy: An 18-Month Randomized Feasibility Study. *J Dual Diagn*, 12, 74-82.
- EHRENREICH, H., RINN, T., KUNERT, H. J., MOELLER, M. R., POSER, W., SCHILLING, L., GIGERENZER, G. & HOEHE, M. R. 1999. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*, 142, 295-301.
- ERANTI, S. V., MACCABE, J. H., BUNDY, H. & MURRAY, R. M. 2013. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 43, 155-67.
- F, A. H. 2012. Consumo de cannabis y psicosis. En *AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012*. Madrid: Exlibris Ediciones.
- FERRARO, L., RUSSO, M., O'CONNOR, J., WIFFEN, B. D., FALCONE, M. A., SIDELI, L., GARDNER-SOOD, P., STILO, S., TROTTA, A., DAZZAN, P., MONDELLI, V., TAYLOR, H., FRIEDMAN, B., SALLIS, H., LA CASCIA, C., LA BARBERA, D., DAVID, A. S., REICHENBERG, A., MURRAY, R. M. & DI FORTI, M. 2013. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res*, 150, 129-35.
- FOTI, D. J., KOTOV, R., GUEY, L. T. & BROMET, E. J. 2010. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*, 167, 987-93.
- FRASCARELLI, M., QUARTINI, A., TOMASSINI, L., RUSSO, P., ZULLO, D., MANUALI, G., DE FILIPPIS, S. & BERSANI, G. 2016. Cannabis use related to early psychotic onset: Role of premorbid function. *Neurosci Lett*, 633, 55-61.
- FUSAR-POLI, P., BORGWARDT, S., BECHDOLF, A., ADDINGTON, J., RIECHER-ROSSLER, A., SCHULTZE-LUTTER, F., KESHAVAN, M., WOOD, S., RUHRMANN, S., SEIDMAN, L. J., VALMAGGIA, L., CANNON, T., VELTHORST, E., DE HAAN, L., CORNBLATT, B., BONOLDI, I., BIRCHWOOD, M., MCGLASHAN, T., CARPENTER, W., MCGORRY, P., KLOSTERKOTTER, J., MCGUIRE, P. & YUNG, A. 2013. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70, 107-20.

- GALDERISI, S., BUCCI, P., UCOK, A. & PEUSKENS, J. 2012. No gender differences in social outcome in patients suffering from schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 27, 406-8.
- GONZALEZ-BLANCH, C., ALVAREZ-JIMENEZ, M., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2006. Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders: timing and patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 364-71.
- GONZALEZ-ORTEGA, I., ALBERICH, S., ECHEBURUA, E., AIZPURU, F., MILLAN, E., VIETA, E., MATUTE, C. & GONZALEZ-PINTO, A. 2015. Subclinical depressive symptoms and continued cannabis use: predictors of negative outcomes in first episode psychosis. *PLoS One*, 10, e0123707.
- GONZALEZ-PINTO, A., GONZALEZ-ORTEGA, I., ALBERICH, S., RUIZ DE AZUA, S., BERNARDO, M., BIOQUE, M., CABRERA, B., CORRIPIO, I., ARANGO, C., LOBO, A., SANCHEZ-TORRES, A. M. & CUESTA, M. J. 2016. Opposite Cannabis-Cognition Associations in Psychotic Patients Depending on Family History. *PLoS One*, 11, e0160949.
- GONZALEZ-PINTO, A., VEGA, P., IBANEZ, B., MOSQUERA, F., BARBEITO, S., GUTIERREZ, M., RUIZ DE AZUA, S., RUIZ, I. & VIETA, E. 2008. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry*, 69, 1210-6.
- GOTTESMAN, I. 1991. *Schizophrenia genesis: The origins of madness*, New York, W. H. Freeman.
- GREEN, A. I., TOHEN, M. F., HAMER, R. M., STRAKOWSKI, S. M., LIEBERMAN, J. A., GLICK, I. & CLARK, W. S. 2004. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*, 66, 125-35.
- HANNA, R. C., SHALVOY, A., CULLUM, C. M., IVLEVA, E. I., KESHAVAN, M., PEARLSON, G., HILL, S. K., SWEENEY, J. A., TAMMINGA, C. A. & GHOSE, S. 2016. Cognitive Function in Individuals With Psychosis: Moderation by Adolescent Cannabis Use. *Schizophr Bull*, 42, 1496-1503.
- HARO, J. M., CIUDAD, A., ALONSO, J., BOUSONO, M., SUAREZ, D., NOVICK, D. & GILABERTE, I. 2008. [Remission and relapse in the outpatient treatment of patients with schizophrenia. Outcomes at 3 years]. *Actas Esp Psiquiatr*, 36, 187-96.
- HAYASHI, N., IGARASHI, Y., YAMASHINA, M. & SUDA, K. 2002. Is there a gender difference in a factorial structure of the positive and negative syndrome scale? A test by structural equation modeling. *Psychopathology*, 35, 28-35.
- HELLE, S., LOBERG, E. M., GJESTAD, R., SCHNAKENBERG MARTIN, A. M. & LYSAKER, P. H. 2017. The positive link between executive function and lifetime cannabis use in schizophrenia is not explained by current levels of superior social cognition. *Psychiatry Res*, 250, 92-98.
- HESTON, L. L. 1966. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*, 112, 819-25.

- HIEMSTRA, M., NELEMANS, S. A., BRANJE, S., VAN EIJK, K. R., HOTTENGA, J. J., VINKERS, C. H., VAN LIER, P., MEEUS, W. & BOKS, M. P. 2018. Genetic vulnerability to schizophrenia is associated with cannabis use patterns during adolescence. *Drug Alcohol Depend*, 190, 143-150.
- HO, B. C., WASSINK, T. H., ZIEBELL, S. & ANDREASEN, N. C. 2011. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, 128, 66-75.
- HORWOOD, L. J., FERGUSON, D. M., HAYATBAKHS, M. R., NAJMAN, J. M., COFFEY, C., PATTON, G. C., SILINS, E. & HUTCHINSON, D. M. 2010. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend*, 110, 247-53.
- JABLENSKY, A., SARTORIUS, N., ERNBERG, G., ANKER, M., KORTEN, A., COOPER, J. E., DAY, R. & BERTELSEN, A. 1992. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*, 20, 1-97.
- JOCKERS-SCHERUBL, M. C., WOLF, T., RADZEL, N., SCHLATTMANN, P., RENTZSCH, J., GOMEZ-CARRILLO DE CASTRO, A. & KUHL, K. P. 2007. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1054-63.
- JOYAL, C. C., HALLE, P., LAPIERRE, D. & HODGINS, S. 2003. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 63, 297-9.
- KAVANAGH, D. J., WAGHORN, G., JENNER, L., CHANT, D. C., CARR, V., EVANS, M., HEMNAN, H., JABLENSKY, A. & MCGRATH, J. J. 2004. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophr Res*, 66, 115-24.
- KIRKPATRICK, B., AMADOR, X. F., YALE, S. A., BUSTILLO, J. R., BUCHANAN, R. W. & TOHEN, M. 1996. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial. Part II. Depressive episodes and persecutory beliefs. *Schizophr Res*, 20, 79-90.
- KOSKINEN, J., LOHONEN, J., KOPONEN, H., ISOHANNI, M. & MIETTUNEN, J. 2010. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 36, 1115-30.
- KOSTER, A., LAJER, M., LINDHARDT, A. & ROSENBAUM, B. 2008. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 43, 940-6.
- KROHN, M. D., LIZOTTE, A. J. & PEREZ, C. M. 1997. The interrelationship between substance use and precocious transitions to adult statuses. *J Health Soc Behav*, 38, 87-103.
- KRYSTA, K., KRUPKA-MATUSZCZYK, I., JANAS-KOZIK, M., STACHOWICZ, M., SZYMSZAL, J. & RYBAKOWSKI, J. K. 2012. Inferior performance on selected neuropsychological tests in abstinent schizophrenia patients who have used cannabis. *Med Sci Monit*, 18, CR581-6.

- LANTÉRI-LAURA, G. 2000. *Ensayo sobre los paradigmas de la psiquiatría moderna*, Madrid, Triacastela.
- LARGE, M., SHARMA, S., COMPTON, M. T., SLADE, T. & NIELSEN, O. 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 555-61.
- LEESON, V. C., HARRISON, I., RON, M. A., BARNES, T. R. & JOYCE, E. M. 2012. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38, 873-80.
- LEV-RAN, S., SEGEV, A., BRAW, Y. & LEVKOVITZ, Y. 2012. Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *Eur Psychiatry*, 27, 365-8.
- 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, 234-9.
- LOBERG, E. M. & HUGDAHL, K. 2009. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*, 3, 53.
- LOBERG, E. M., NYGARD, M., BERLE, J. O., JOHNSEN, E., KROKEN, R. A., JORGENSEN, H. A. & HUGDAHL, K. 2012. An fMRI Study of Neuronal Activation in Schizophrenia Patients with and without Previous Cannabis Use. *Front Psychiatry*, 3, 94.
- MAHER, B. A. 1983. A tentative theory of schizophrenic utterance. *Prog Exp Pers Res*, 12, 1-52.
- MAHIEU, E. L. 2004. [On Morel and dementia praecox]. *Vertex*, 15, 73-5.
- MAJ, M. 1998. Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 172, 458, 460.
- MALONE, D. T., HILL, M. N. & RUBINO, T. 2010. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol*, 160, 511-22.
- MALLET, J., RAMOZ, N., LE STRAT, Y., GORWOOD, P. & DUBERTRET, C. 2017. Heavy cannabis use prior psychosis in schizophrenia: clinical, cognitive and neurological evidences for a new endophenotype? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- MANRIQUE-GARCIA, E., ZAMMIT, S., DALMAN, C., HEMMINGSSON, T., ANDREASSON, S. & ALLEBECK, P. 2012. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med*, 42, 1321-8.
- MARSHALL, C. R., HOWRIGAN, D. P., MERICO, D., THIRUVAHINDRAPURAM, B., WU, W., GREER, D. S., ANTAKI, D., SHETTY, A., HOLMANS, P. A., PINTO, D., GUJRAL, M., BRANDLER, W. M., MALHOTRA, D., WANG, Z., FAJARADO, K. V. F., MAILE, M. S., RIPKE, S., AGARTZ, I., ALBUS, M., ALEXANDER, M., AMIN, F., ATKINS, J., BACANU, S. A., BELLIVEAU, R. A., JR., BERGEN, S. E., BERTALAN, M., BEVILACQUA, E., BIGDELI, T. B., BLACK, D. W., BRUGGEMAN, R., BUCCOLA, N. G., BUCKNER, R. L., BULIK-SULLIVAN, B., BYERLEY, W., CAHN, W., CAI, G., CAIRNS, M. J., CAMPION, D., CANTOR, R.

- M., CARR, V. J., CARRERA, N., CATTS, S. V., CHAMBERT, K. D., CHENG, W., CLONINGER, C. R., COHEN, D., CORMICAN, P., CRADDOCK, N., CRESPO-FACORRO, B., CROWLEY, J. J., CURTIS, D., DAVIDSON, M., DAVIS, K. L., DEGENHARDT, F., DEL FAVERO, J., DELISI, L. E., DIKEOS, D., DINAN, T., DJUROVIC, S., DONOHOE, G., DRAPEAU, E., DUAN, J., DUDBRIDGE, F., EICHHAMMER, P., ERIKSSON, J., ESCOTT-PRICE, V., ESSIUX, L., FANOUS, A. H., FARH, K. H., FARRELL, M. S., FRANK, J., FRANKE, L., FREEDMAN, R., FREIMER, N. B., FRIEDMAN, J. I., FORSTNER, A. J., FROMER, M., GENOVESE, G., GEORGIEVA, L., GERSHON, E. S., GIEGLING, I., GIUSTI-RODRIGUEZ, P., GODARD, S., GOLDSTEIN, J. I., GRATTEEN, J., DE HAAN, L., HAMSHIRE, M. L., HANSEN, M., HANSEN, T., HAROUTUNIAN, V., HARTMANN, A. M., HENSKENS, F. A., HERMS, S., HIRSCHHORN, J. N., HOFFMANN, P., HOFMAN, A., HUANG, H., IKEDA, M., JOA, I., KAHLER, A. K., et al. 2017. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49, 27-35.
- MARTINEZ-ORTEGA, J. M., CARRETERO, M. D., GUTIERREZ-ROJAS, L., DIAZ-ATIENZA, F., JURADO, D. & GURPEGUI, M. 2011. Winter birth excess in schizophrenia and in non-schizophrenic psychosis: sex and birth-cohort differences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35, 1780-4.
- MATA, I., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., GONZALEZ-BLANCH, C., RAMIREZ-BONILLA, M., MARTINEZ-GARCIA, O., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2008. Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychol Med*, 38, 1257-66.
- MATHESON, S. L., SHEPHERD, A. M., PINCHBECK, R. M., LAURENS, K. R. & CARR, V. J. 2013. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med*, 43, 225-38.
- MCGRATH, J., SAHA, S., WELHAM, J., EL SAADI, O., MACCAULEY, C. & CHANT, D. 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2, 13.
- MCNEIL, T. F. 1987. *Perinatal influences in the development of schizophrenia*. In: H. Helmenche and F. A. Henn, Eds. *Biological Perspectives of Schizophrenia*, Chichester, NY, John Wiley and Sons.
- MEDINA, K. L., HANSON, K. L., SCHWEINSBURG, A. D., COHEN-ZION, M., NAGEL, B. J. & TAPERT, S. F. 2007. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc*, 13, 807-20.
- MEIJER, J. H., DEKKER, N., KOETER, M. W., QUEE, P. J., VAN BEVEREN, N. J. & MEIJER, C. J. 2012. Cannabis and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings. *Psychol Med*, 42, 705-16.
- MISIAK, B., FRYDECKA, D., SLEZAK, R., PIOTROWSKI, P. & KIEJNA, A. 2014. Elevated homocysteine level in first-episode schizophrenia patients--the relevance

- of family history of schizophrenia and lifetime diagnosis of cannabis abuse. *Metab Brain Dis*, 29, 661-70.
- MORGAN, V. A., CASTLE, D. J. & JABLENSKY, A. V. 2008. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 42, 74-82.
- MORIARTY, P. J., LIEBER, D., BENNETT, A., WHITE, L., PARRELLA, M., HARVEY, P. D. & DAVIS, K. L. 2001. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia. *Schizophr Bull*, 27, 103-13.
- MULLIN, K., GUPTA, P., COMPTON, M. T., NIELSEN, O., HARRIS, A. & LARGE, M. 2012. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*, 46, 826-39.
- NUNEZ, C., OCHOA, S., HUERTA-RAMOS, E., BANOS, I., BARAJAS, A., DOLZ, M., SANCHEZ, B., DEL CACHO, N. & USALL, J. 2016. Cannabis use and cognitive function in first episode psychosis: differential effect of heavy use. *Psychopharmacology (Berl)*, 233, 809-21.
- OCHOA, S., USALL, J., COBO, J., LABAD, X. & KULKARNI, J. 2012. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*, 2012, 916198.
- OLUWOYE, O., MONROE-DEVITA, M., BURDULI, E., CHWASTIAK, L., MCPHERSON, S., MCCLELLAN, J. M. & MCDONELL, M. G. 2018. Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: Data from the national RAISE-ETP study. *Early Interv Psychiatry*.
- PELAYO-TERAN, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., RAMIREZ-BONILLA, M., GONZALEZ-BLANCH, C., MARTINEZ-GARCIA, O., PARDO-GARCIA, G., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., ROIZ-SANTIANEZ, R., TORDESILLAS-GUTIERREZ, D., MATA, I., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2008. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 2, 178-87.
- PELAYO-TERAN, J. M., SUAREZ-PINILLA, P., CHADI, N. & CRESPO-FACORRO, B. 2012. Gene-environment interactions underlying the effect of cannabis in first episode psychosis. *Curr Pharm Des*, 18, 5024-35.
- PENCER, A. & ADDINGTON, J. 2003. Substance use and cognition in early psychosis. *J Psychiatry Neurosci*, 28, 48-54.
- PENTTILA, M., JAASKELAINEN, E., HIRVONEN, N., ISOHANNI, M. & MIETTUNEN, J. 2014. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 205, 88-94.
- PERALTA, V. & CUESTA, M. J. 2000. Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. *Psychopathology*, 33, 252-8.
- PNSD 2017. Plan Nacional Sobre Drogas, Informe EDADES 2015-2016. *Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías*.

- POTVIN, S., BOURQUE, J., DURAND, M., LIPP, O., LALONDE, P., STIP, E., GRIGNON, S. & MENDREK, A. 2013. The neural correlates of mental rotation abilities in cannabis-abusing patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res Treatment*, 2013, 543842.
- POTVIN, S., BRIAND, C., PROUTEAU, A., BOUCHARD, R. H., LIPP, O., LALONDE, P., NICOLE, L., LESAGE, A. & STIP, E. 2005. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn*, 59, 38-42.
- POTVIN, S., MANCINI-MARIE, A., FAHIM, C., MENSOUR, B. & STIP, E. 2007. Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: an fMRI study. *Soc Neurosci*, 2, 106-16.
- POWER, B. D., DRAGOVIC, M., BADCOCK, J. C., MORGAN, V. A., CASTLE, D., JABLENSKY, A. & STEFANIS, N. C. 2015. No additive effect of cannabis on cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 168, 245-51.
- RABIN, R. A., BARR, M. S., GOODMAN, M. S., HERMAN, Y., ZAKZANIS, K. K., KISH, S. J., KIANG, M., REMINGTON, G. & GEORGE, T. P. 2017. Effects of Extended Cannabis Abstinence on Cognitive Outcomes in Cannabis Dependent Patients with Schizophrenia vs Non-Psychiatric Controls. *Neuropsychopharmacology*, 42, 2259-2271.
- RABIN, R. A., ZAKZANIS, K. K., DASKALAKIS, Z. J. & GEORGE, T. P. 2013. Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 206, 158-65.
- RENTZSCH, J., STADTMANN, A., MONTAG, C., KUNTE, H., PLOCKL, D., HELLWEG, R., GALLINAT, J., KRONENBERG, G. & JOCKERS-SCHERUBL, M. C. 2016. Attentional dysfunction in abstinent long-term cannabis users with and without schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 266, 409-21.
- RIECHER-ROSSLER, A. & HAFNER, H. 2000. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 58-62.
- RIGUCCI, S., XIN, L., KLAUSER, P., BAUMANN, P. S., ALAMEDA, L., CLEUSIX, M., JENNI, R., FERRARI, C., POMPILI, M., GRUETTER, R., DO, K. Q. & CONUS, P. 2018. Cannabis use in early psychosis is associated with reduced glutamate levels in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 235, 13-22.
- RINGEN, P. A., MELLE, I., BERG, A. O., AGARTZ, I., SPIGSET, O., SIMONSEN, C., SUNDET, K. & ANDREASSEN, O. A. 2013. Cannabis use and premorbid functioning as predictors of poorer neurocognition in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res*, 143, 84-9.
- RINGEN, P. A., VASKINN, A., SUNDET, K., ENGH, J. A., JONSDOTTIR, H., SIMONSEN, C., FRIIS, S., OPJORDSMOEN, S., MELLE, I. & ANDREASSEN, O. A. 2010. Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med*, 40, 1337-47.
- RODRIGUEZ-JIMENEZ, R., ARAGUES, M., JIMENEZ-ARRIERO, M. A., PONCE, G., MUNOZ, A., BAGNEY, A., HOENICKA, J. & PALOMO, T. 2008. [Dual

- diagnosis in psychiatric inpatients: prevalence and general characteristics]. *Invest Clin*, 49, 195-205.
- RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., AYESA-ARRIOLA, R., MATA, I., MORENO-CALLE, T., PEREZ-IGLESIAS, R., GONZALEZ-BLANCH, C., PERIANEZ, J. A., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2010. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 124, 142-51.
- RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., AYESA-ARRIOLA, R., PEREZ-IGLESIAS, R., PERIANEZ, J. A., MARTINEZ-GARCIA, O., GOMEZ-RUIZ, E., TABARES-SEISDEDOS, R. & CRESPO-FACORRO, B. 2013. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr Res*, 150, 121-8.
- RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., GONZALEZ-BLANCH, C., PELAYO-TERAN, J. M., MATA, I., MARTINEZ, O., SANCHEZ-CUBILLO, I., VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. & CRESPO-FACORRO, B. 2008. 1-year follow-up study of cognitive function in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res*, 104, 165-74.
- SAHA, S., CHANT, D., WELHAM, J. & MCGRATH, J. 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2, e141.
- SALYERS, M. P. & MUESER, K. T. 2001. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res*, 48, 109-23.
- SANCHEZ-TORRES, A. M., BASTERRA, V., ROSA, A., FANANAS, L., ZARZUELA, A., IBANEZ, B., PERALTA, V. & CUESTA, M. J. 2013. Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263, 643-53.
- SARTORIUS, N., JABLENSKY, A., KORTEN, A., ERNBERG, G., ANKER, M., COOPER, J. E. & DAY, R. 1986. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med*, 16, 909-28.
- SCHAUB, M., FANGHAENEL, K., SENN, C. & STOHLER, R. 2008. Cannabis using schizophrenia patients treated with atypical neuroleptics: do their symptoms differ from those of cannabis abstainers? *Subst Use Misuse*, 43, 2045-52.
- SCHIMMELMANN, B. G., CONUS, P., COTTON, S. M., KUPFERSCHMID, S., KAROW, A., SCHULTZE-LUTTER, F., MCGORRY, P. D. & LAMBERT, M. 2011. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis--a study in first-episode patients. *Schizophr Res*, 129, 52-6.
- SCHNAKENBERG MARTIN, A. M., BONFILS, K. A., DAVIS, B. J., SMITH, E. A., SCHUDER, K. & LYSAKER, P. H. 2016. Compared to high and low cannabis use, moderate use is associated with fewer cognitive deficits in psychosis. *Schizophr Res Cogn*, 6, 15-21.
- SCHNEIDER, K. 1997. *Psicopatología clínica*, Madrid, Triacastela.

- SCHNELL, T., KOETHE, D., DAUMANN, J. & GOUZOUZIS-MAYFRANK, E. 2009. The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 205, 45-52.
- SCHOELER, T., MONK, A., SAMI, M. B., KLAMERUS, E., FOGLIA, E., BROWN, R., CAMURI, G., ALTAMURA, A. C., MURRAY, R. & BHATTACHARYYA, S. 2016. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 3, 215-25.
- SCHOLES, K. E. & MARTIN-IVERSON, M. T. 2010. Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 40, 1635-46.
- SEEMAN, M. V. 2012. Women and psychosis. *Womens Health (Lond)*, 8, 215-24.
- SEVY, S., BURDICK, K. E., VISWESWARAIAH, H., ABDELMESSIH, S., LUKIN, M., YECHIAM, E. & BECHARA, A. 2007. Iowa gambling task in schizophrenia: a review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophr Res*, 92, 74-84.
- SOLOWIJ, N. & BATTISTI, R. 2008. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev*, 1, 81-98.
- SOUAIBY, L., GAUTHIER, C., KAZES, M., MAM-LAM-FOOK, C., DABAN, C., PLAZE, M., GAILLARD, R. & KREBS, M. O. 2018. Individual factors influencing the duration of untreated psychosis. *Early Interv Psychiatry*.
- STIGLICK, A. & KALANT, H. 1985. Residual effects of chronic cannabis treatment on behavior in mature rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 85, 436-9.
- STIRLING, J., LEWIS, S., HOPKINS, R. & WHITE, C. 2005. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res*, 75, 135-7.
- SULLIVAN, P. F., KENDLER, K. S. & NEALE, M. C. 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1187-92.
- THORUP, A., ALBERT, N., BERTELSEN, M., PETERSEN, L., JEPPESEN, P., LE QUACK, P., KRARUP, G., JORGENSEN, P. & NORDENTOFT, M. 2014. Gender differences in first-episode psychosis at 5-year follow-up--two different courses of disease? Results from the OPUS study at 5-year follow-up. *Eur Psychiatry*, 29, 44-51.
- TIENARI, P. 1991. Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 84, 460-5.
- TIENARI, P., WYNNE, L. C., LAKSY, K., MORING, J., NIEMINEN, P., SORRI, A., LAHTI, I. & WAHLBERG, K. E. 2003. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 1587-94.
- TIENARI, P., WYNNE, L. C., MORING, J., LAKSY, K., NIEMINEN, P., SORRI, A., LAHTI, I., WAHLBERG, K. E., NAARALA, M., KURKI-SUONIO, K., SAARENTO, O., KOISTINEN, P., TARVAINEN, T., HAKKO, H. & MIETTUNEN, J. 2000. Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand*, 101, 433-43.

- TIENARI, P. J. & WYNNE, L. C. 1994. Adoption studies of schizophrenia. *Ann Med*, 26, 233-7.
- TOFTDAHL, N. G., NORDENTOFT, M. & HJORTHØJ, C. 2016. The Effect of Changes in Cannabis Exposure on Psychotic Symptoms in Patients With Comorbid Cannabis Use Disorder. *J Dual Diagn*, 12, 129-36.
- TOXICOMANÍAS, O. E. D. L. D. Y. L. 2017. Informe Europeo sobre Drogas 2017: Tendencias y novedades. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea.
- TROTTA, A., MURRAY, R. M. & FISHER, H. L. 2015. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 45, 2481-98.
- USALL, J., HARO, J. M., OCHOA, S., MARQUEZ, M. & ARAYA, S. 2002. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 337-42.
- VAN DER MEER, F. J. & VELTHORST, E. 2015. Course of cannabis use and clinical outcome in patients with non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Psychol Med*, 45, 1977-88.
- VAN WINKEL, R., VAN BEVEREN, N. J. & SIMONS, C. 2011. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36, 2529-37.
- VASKINN, A., SUNDET, K., SIMONSEN, C., HELLVIN, T., MELLE, I. & ANDREASSEN, O. A. 2011. Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology*, 25, 499-510.
- VÁZQUEZ-BARQUERO, J. L. 2008. *Las fases iniciales de las enfermedades mentales: nuevos enfoques para la intervención en primeros episodios de psicosis*, Elsevier Doyma.
- WANG, C. & ZHANG, Y. 2017. Season of birth and schizophrenia: Evidence from China. *Psychiatry Res*, 253, 189-196.
- WATERREUS, A., BADCOCK, J. C., DI PRINZIO, P., MARTIN-IVERSON, M. & MORGAN, V. A. 2017. The impact of current cannabis use on general cognitive function in people with psychotic illness. *Schizophr Res*, 190, 164-171.
- WOBROCK, T., FALKAI, P., SCHNEIDER-AXMANN, T., HASAN, A., GALDERISI, S., DAVIDSON, M., KAHN, R. S., DERKS, E. M., BOTER, H., RYBAKOWSKI, J. K., LIBIGER, J., DOLLFUS, S., LOPEZ-IBOR, J. J., PEUSKENS, J., HRANOV, L. G., GAEBEL, W. & FLEISCHHACKER, W. W. 2013b. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr Res*, 147, 132-139.
- WOBROCK, T., SITTINGER, H., BEHRENDT, B., D'AMELIO, R., FALKAI, P. & CASPARI, D. 2007. Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257, 203-10.
- YUCEL, M., BORA, E., LUBMAN, D. I., SOLOWIJ, N., BREWER, W. J., COTTON, S. M., CONUS, P., TAKAGI, M. J., FORNITO, A., WOOD, S. J., MCGORRY, P. D. &

- PANTELIS, C. 2012. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull*, 38, 316-30.
- ZUBIN, J. & SPRING, B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86, 103-26.

ANEXOS

7.1 Anexo I

Childhood trauma and substances use underlying psychosis: a systematic review.

Autores: Esther Setién-Suero, Paula Suárez-Pinilla, Adele Ferro, Rafael Tabarés-Seisdedos, Benedicto Crespo-Facorro, Rosa Ayesa-Arriola.

Título: Childhood trauma and substances use underlying psychosis: a systematic review.

Pendiente de publicación

7.2 Anexo II

Escala de funcionamiento global

100 91	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
90	Síntomas ausentes o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
80	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
70	Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
60	Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).
50	Síntomas graves (p. ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
40	Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
30	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
20	Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maníaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).
10	Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
0	Información inadecuada.

Adaptada de: Martínez Azumendi O. Psiquiatría en la comunidad y neurolépticos de acción prolongada. Bilbao: OMEAEN. Colección Prometeo, 2004. En red: <http://www.omeaen.org/OMEDITORIAL/2004/Pdfs/EscalaEEAG.pdf>.
 Versión original: American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington: APA, 1994.

7.3 Anexo III

Tabla resumen de revisión de artículos en los cuales se relaciona el consumo de cannabis y el funcionamiento cognitivo en muestras de pacientes con psicosis.

Estudios	N	Diagnóstico	Dominios Cognitivos	Resultados
(Pencer and Addington, 2003)	266	Primer Episodio de Psicosis	FV, HV, VM, MV, MVB, AV, FE, VP	No hubo relación entre el consumo de sustancias y el rendimiento cognitivo.
(Stirling et al., 2005)	69	Primer Episodio de Psicosis	FV, FVM, P, R, CM, AV, EV, RF	Los consumidores de cannabis tuvieron un rendimiento significativamente mejor en casi todos los dominios evaluados.
(D'Souza et al., 2005)	13 ^p 22 ^c	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	AVB, MVB, V, FV	El Delta-9-tetrahidrocannabinol aumentó transitoriamente los déficits de aprendizaje y recuerdo, las alteraciones perceptuales y los déficits en la vigilancia.
(Potvin et al., 2005)	76	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	VPM y MVE	Pacientes con diagnóstico dual mostraron un mejor rendimiento cognitivo.
(Barnes et al., 2006)	152	Primer Episodio de Psicosis	IP, M, FE	No hubo relación entre el consumo de sustancias y el rendimiento cognitivo.
(Jockers-Scherubl et al., 2007)	39 ^p 39 ^c	Esquizofrenia	MVB, MV, A, PV, FVM, FE	El abuso regular de cannabis antes del primer episodio psicótico mejoró la cognición en algunos dominios.
(Wobrock et al., 2007)	44	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	HV, VM, A, FE, FC, FV, MCP, MV, AVS, IP	Los consumidores de sustancias demostraron peor rendimiento en fluidez verbal, categoría de letras y nivel de Digit Span.
(Sevy et al., 2007)	27 ^p 20 ^c	Esquizofrenia	IP, AV, MT, AA, AVB, MVB, FV, VP, FE	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.
(Potvin et al., 2007)	23	Esquizofrenia	CS	Los pacientes con consumo de sustancias (cannabis y/o alcohol) mostraron menos afectado el procesamiento socioemocional.
Coulston et al. (2007) (27)	59 ^p 17 ^c	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	IP, A, VP, FE, M, P	Consumidores de cannabis demostraron un mejor rendimiento en un componente de la velocidad psicomotora. La frecuencia del consumo se asoció con un mejor rendimiento en la atención, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas.
(Mata et al., 2008)	182	Primer Episodio de Psicosis	MT, IP, FE, TD	Abusadores de cannabis antes del inicio de la psicosis tuvieron peor rendimiento total en la tarea de juego y menor mejora que los no abusadores.
(Loberg and Hugdahl, 2009)	A:31 B:26	Esquizofrenia	FE, A, MT, VPM	A: Consumidores de cannabis tuvieron mejor rendimiento en todos los dominios. B: Consumidores de cannabis tuvieron mejor evolución en las funciones cognitivas.
(Schnell et al., 2009)	69	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	MVB, MT, EV, VPM, AS, FE, IP	Los consumidores tuvieron mejor rendimiento en varios dominios y peor en vocabulario. El uso más frecuente de cannabis se asoció con un mejor rendimiento en las tareas de atención y memoria de trabajo.

Estudios	N	Diagnóstico	Dominios Cognitivos	Resultados
(Rodriguez-Sanchez et al., 2010)	104 ^p 37 ^c	Primer Episodio de Psicosis	MVB, MV, MT, VM, CM, FE, VP, FV, A, IP	Los consumidores de cannabis rindieron mejor en atención y funciones ejecutivas que los no consumidores, al inicio del estudio y después de 1 año de tratamiento.
(DeRosse et al., 2010)	455	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	AVB, VP, IP	Los consumidores de cannabis rindieron mejor en medidas de velocidad de procesamiento, fluidez verbal, aprendizaje verbal y memoria.
(de la Serna et al., 2010)	107 ^p 96 ^c	Primer Episodio de Psicosis	A, MT, , MVB, FE, IP	Los pacientes con consumo previo de cannabis obtuvieron mejores resultados en algunas pruebas de atención y funciones ejecutivas que los pacientes sin consumo.
(Ringen et al., 2010)	140	Esquizofrenia	IP, VPM, A, MT, FE, AVB, MVB	Consumidores de cannabis tuvieron un rendimiento significativamente peor que no consumidores en varios de los dominios evaluados.
(Scholes and Martin-Iverson, 2010)	71 ^p 71 ^c	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	A, MT, FE	Hubo un aumento de errores no perseverativos en el WCST en pacientes que consumen cannabis.
(van Winkel et al., 2011)	1120 ^p 590 ^c	Psicosis no afectiva	MVB y A	No hubo asociación entre el consumo de cannabis y el rendimiento en memoria o atención.
(Ho et al., 2011)	235	Esquizofrenia	MVB, RP, VP/ A, L, HV	Los portadores de alelos rs12720071-G con abuso o dependencia de marihuana tuvieron peor rendimiento en la prueba de resolución de problemas.
(Lev-Ran et al., 2012)	28	Esquizofrenia	CM, A, MV, ME, FE, MT	Los consumidores de cannabis tenían una mayor probabilidad de falsa alarma en la tarea RVIP que los no consumidores.
(Leeson et al., 2012)	99	Primer Episodio de Psicosis	IP, AVB, MT	Los consumidores de cannabis demostraron una mejor cognición al inicio de la psicosis. También mostraron una mejor función social.
(Loberg et al., 2012)	26	Esquizofrenia	PVB, A, CC	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.
(Meijer et al., 2012)	956 ^p 953 ^h 554 ^c	Psicosis no afectiva	AVB, AS, V, VP, MT, CA, R, RP, RE, TM	Consumo actual de cannabis se asoció con un peor rendimiento en aprendizaje verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. El consumo pasado se asoció con mejor rendimiento en el reconocimiento de identidad y afecto facial y conocimiento adquirido.
(Krysta et al., 2012)	80	Esquizofrenia	MT, VL, MT, FV	Los consumidores de cannabis obtuvieron peores resultados en las pruebas Stroop y fluidez que los consumidores de opiáceos o anfetaminas.

Estudios	N	Diagnóstico	Dominios Cognitivos	Resultados
(Yucel et al., 2012)	85 ^p 43 ^c	Primer Episodio de Psicosis	I, VP, MVB, MV, MT, FE	Los consumidores de cannabis obtuvieron mejores resultados en reproducción visual, memoria de trabajo y funciones ejecutivas.
(Bugra et al., 2013)	62 ^p 74 ^c	Primer Episodio de Psicosis	I, FE, MT, A, AVB, MVB	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.
(Ringen et al., 2013)	364	Esquizofrenia	VPM, A, MT, FE, MVB	Después de ajustar por el funcionamiento premórbido, no hubo asociación entre el cannabis y el funcionamiento cognitivo.
(Cunha et al., 2013)	106 ^p 80 ^c	Primer Episodio de Psicosis	A, MT, FV, FE	Los pacientes con antecedentes de consumo de cannabis tuvieron menos déficits atencionales y ejecutivos que los pacientes sin antecedentes de consumo de cannabis.
(Ferraro et al., 2013)	119 ^p 160 ^c	Primer Episodio de Psicosis	IP y I	El CI y el CI premórbido se relacionaron significativamente con el consumo de cannabis.
(Wobrock et al., 2013b)	323	Primer Episodio de Psicosis	MVB, VPM, DV, VP, A/C, PV, MV, VPM	Mejor rendimiento en velocidad psicomotora en pacientes con SUD a los 6 meses de seguimiento. Hubo una correlación entre una mayor duración del consumo de cannabis y un mayor rendimiento cognitivo.
(Potvin et al., 2013)	28	Esquizofrenia	HV	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.
(Sanchez-Torres et al., 2013)	42 ^p 35 ^h 42 ^c	Esquizofrenia	I, VP, A/V, MD, MT, FE, CS	Encontraron una relación negativa entre el consumo continuado de cannabis y la cognición social.
(Rabin et al., 2013)	58	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	AS, C, VPM, IR, DV, FE, FC, VPM. MVB, MVE, MT, DM	Los consumidores de cannabis demuestran una mejor velocidad de procesamiento que los no consumidores. Los pacientes con dependencia actual mostraron relaciones negativas robustas entre la exposición acumulada al cannabis y la cognición.
(Bahorik et al., 2014b)	974	Esquizofrenia	MVB, VP, V, MT, R	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.
(Bahorik et al., 2014a)	60 ^p 37 ^c	Esquizofrenia	VP, MT, A/V, AVB, AV, RP, CS	La atención/vigilancia fue el único dominio en el que los consumidores de sustancias demostraron un rendimiento cognitivo superior en comparación con aquellos sin abuso de sustancias.
(Arnold et al., 2015)	133	Primer Episodio de Psicosis	MVB, AVB, VP, A, MT, DV, CV, CS	Tener una velocidad de procesamiento más rápida estaba relacionado con el uso más frecuente de cannabis.
(Power et al., 2015)	1237	Trastorno psicótico	IP, EPC	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.

Estudios	N	Diagnóstico	Dominios Cognitivos	Resultados
(Rentzsch et al., 2016)	40 ^p 40 ^c	Esquizofrenia	A	Los pacientes con uso crónico de cannabis presentaron déficit atencional.
(Nunez et al., 2016)	74	Primer Episodio de Psicosis	MVB, A, FC, VP, FE, MT, VB, CMT, OE	Consumidores de cannabis rindieron peor que no consumidores en la tarea aritmética. Mayor cantidad de consumo se asoció con peor rendimiento cognitivo.
(Frascarelli et al., 2016)	43	Trastorno psicótico	MVB, MV, FE, HV, A	No hubo relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.
(Hanna et al., 2016)	97 ^p 64 ^c	Esquizofrenia	IP, MVB, MT, FV, VP, FE	El consumo de cannabis se asoció con un mejor rendimiento en la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y memoria verbal.
(Schnakenberg Martin et al., 2016)	66	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	VP, A, MT, AVB, AVS, R, RP, CS	Grandes y moderados consumidores de cannabis tuvieron menos deterioro cognitivo que pacientes con bajo consumo de cannabis.
(Gonzalez-Pinto et al., 2016)	268 237	Primer Episodio de Psicosis	IP, VP, A, MVB, MT, FE	Peor memoria de trabajo en pacientes con consumo de cannabis.
(Eack et al., 2016)	31	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	VP, A / V, MT, AVB, AV, RP, CS	Las mejoras en el aprendizaje visual se asociaron de manera significativa con menor probabilidad de consumo de cannabis, pero las mejores puntuaciones de aprendizaje verbal con mayor probabilidad de consumo de alcohol y cannabis.
(Brunette et al., 2017)	404	Primer Episodio de Psicosis	ICG	Trastornos por uso de sustancias se asociaron con cognición menos afectada
(Rabin et al., 2017)	19 ^p 20 ^c	Esquizofrenia	MVE, MT y FE, AS, VPM, DM, MVB, AVB	Los pacientes que dejaron de consumir, demostraron mejoras en la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins.
(Mallet et al., 2017)	61	Esquizofrenia	M, FE, MVE, MT, MEP, A, PL, P	Los pacientes con consumo de cannabis antes de la aparición de la psicosis mostraron mejor rendimiento en el tiempo de reacción, memoria episódica, y prácticas visuoestructurales.
(Waterreus et al., 2017)	1199	Trastorno psicótico	IP, VP, M, FE, ICG	En psicosis afectiva, el consumo de cannabis en el último año fue predictor de función cognitiva deteriorada. En psicosis no afectiva, consumidores y no consumidores no se diferenciaron cognitivamente.
(Helle et al., 2017)	87	Esquizofrenia	FE y CS	El consumo de cannabis se relaciona positivamente con la función ejecutiva y negativamente con el reconocimiento del afecto.
(Rigucci et al., 2018)	35 ^p 33 ^c	Psicosis temprana	VP, AS/V, MT, AVB, AV, R, RP	Los consumidores de cannabis tuvieron peor resultado en la memoria de trabajo.

Tabla resumen de artículos que relacionan el consumo de cannabis con las funciones cognitivas. ^c Controles, ^h Hermanos, ^p Pacientes. A: Atención, AA:

Atención Auditiva, AS: Atención Sostenida, AV: Atención Visual, AVB: Aprendizaje Verbal, AVS: Aprendizaje Visual, C: Concentración, CA: Conocimiento Adquirido, CC: Control Cognitivo, CM: Coordinación Motora, CMT: Cálculo Mental, CS: Cognición Social, CV: Comprensión Verbal, DM: Destreza Manual, DV: Destreza Visual, EPC: Eficiencia Procesamiento Cognitivo, EV: Exploración Visual, FC: Flexibilidad Cognitiva, FE: Función Ejecutiva, FV: Fluidez Verbal, FVM: Funciones VisuoMotoras, HV: Habilidad Visuoespacial, I: Inteligencia, ICG: Índice Cognitivo Global, IP: Inteligencia Premórbida, IR: Inhibición de Respuesta, L: Lenguaje, M: Memoria, MCP: Memoria a Corto Plazo, MD: Memoria Declarativa, ME: Memoria Espacial, MEP: Memoria Episódica, MT: Memoria de Trabajo, MV: Memoria Visual, MVB: Memoria Verbal, MVE: Memoria VisuoEspacial, OE: Orientación Espacial, P: Percepción, PL: Planificación, PV: Percepción Visual, PVB: Procesamiento Verbal, R: Razonamiento, RE: Reconocimiento de Emociones, RF: Reconocimiento Facial, RP: Resolución de Problemas, TD: Toma de Decisiones, TM: Teoría de la Mente, V: Vigilancia, VB: Vocabulario, VL: Velocidad de Lectura, VM: Velocidad Motora, VP: Velocidad de Procesamiento, VPM: Velocidad Psicomotora.