



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN CLÍNICA
Y DEL RENDIMIENTO COGNITIVO Y MOTOR
EN NIÑOS EN SEGUIMIENTO EN SALUD MENTAL
Y ANTECEDENTES FAMILIARES DE
TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA
ESQUIZOFRENIA**

Presentada por María Avelina Parrilla Escobar
para optar al grado de

Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por: Dr. Vicente Molina Rodríguez

Valladolid, España, 2024

A Jorge
A mi GRAN familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, al profesor Vicente Molina, tutor y director de este trabajo, por hacerlo posible.

A mis compañeros psicólogos, María Antonia Maniega y José Luis Quintana, por vuestro tiempo desinteresado.

A Soraya Geijo y Carlos Imaz, compañeros psiquiatras, por vuestra colaboración.

A María Fe Muñoz, estadística de la Unidad de Apoyo a la Investigación, por tu dedicación.

A Susana Villar, bibliotecaria-documentalista, por tu diligencia.

A los pacientes y familias participantes, por enseñarnos tanto.

A Antonio, Guadalupe y Lourdes, por acompañarme en el camino.

A mi hermana Eva, doctora en *Teleco*, por tus consejos analíticos, y mi hermano Claudio, porque mi ordenador siempre está a punto.

Principalmente a mis padres, por transmitirme vuestro entusiasmo y curiosidad por aprender.

Y, por último, a muchos familiares, amigos y compañeros, por haber sido un gran apoyo, tanto a nivel práctico como emocional.

A todos, muchas gracias.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los modelos explicativos actuales de la etiopatogenia de la esquizofrenia otorgan un papel importante al neurodesarrollo. Alteraciones premórbidas tempranas en el rendimiento cognitivo, motor y del lenguaje, así como dificultades en el ajuste social y psicopatología internalizante y externalizante han sido descritas en niños y adolescentes que, en la edad adulta, desarrollan trastornos del espectro de la esquizofrenia. A partir de esta evidencia, y dado que estos precursores tomados de forma aislada carecen de especificidad y potencial predictivo, se ha sugerido la posibilidad de combinar varios marcadores del neurodesarrollo para identificar individuos con mayor riesgo de presentar la enfermedad en el futuro.

En la búsqueda de herramientas de screening para detectar estados clínicos de riesgo de psicosis en menores, una escala clínica de amplio uso como la Child Behaviour Checklist -CBCL- y en concreto la subescala “problemas de pensamiento” ha sido postulada para tal fin.

En las consultas de psiquiatría infanto-juvenil se evalúan principalmente trastornos del neurodesarrollo y sintomatología internalizante y externalizante por lo que es asumible que algunos de los niños en tratamiento en salud mental en la actualidad presenten un mayor riesgo de desarrollar trastornos del espectro de la esquizofrenia en la edad adulta.

OBJETIVOS

Nuestro objetivo es discriminar, entre los pacientes que acuden a consultas de psiquiatría infanto-juvenil, un grupo con mayor riesgo teórico de presentar trastornos del espectro de la esquizofrenia en el futuro, en base a las características propias de la etapa premórbida de la enfermedad descritas en la literatura según el modelo basado en el neurodesarrollo, incluyendo la psicopatología actual, rendimiento cognitivo y motor.

Esperamos que un mayor riesgo genético (presentar antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia) y un mayor riesgo clínico (puntuaciones elevadas en la subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL) se asocien con los precursores descritos en la literatura, síntomas internalizantes, problemas sociales y de atención y dificultades en el rendimiento neuropsicológico (cognición general, cognición social y función ejecutiva), motor y más trastornos del neurodesarrollo (DSM-5).

MATERIAL Y MÉTODOS

Participan en el estudio 75 niños y adolescentes (rango de edad 7-16 años) en seguimiento en consultas de psiquiatría por diferentes problemas clínicos. Se recluta un grupo inicial (n=45) “con antecedentes familiares” de trastornos del espectro de la esquizofrenia (primer o segundo grado) y un segundo grupo (n=30) “sin antecedentes familiares” de psicosis (comparable en edad, sexo y diagnóstico principal al primero, para examinar los marcadores subyacentes independientemente del diagnóstico principal).

Se aplica a los niños la prueba de Ejecución Continua de Conners -CPT-3-, la Batería para la Evaluación del Movimiento -MABC-2-, las pruebas de cognición social (teoría de la mente y reconocimiento de emociones) de la batería Neuropsicológica Infantil -NEPSY-II- y la escala de inteligencia Wechsler para niños -WISC-V-. Los padres completan el inventario de conducta en niños CBCL de Achenbach y el cuestionario BRIEF-2 de Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva.

RESULTADOS

En la muestra total el 65% de los niños presenta un trastorno del neurodesarrollo, principalmente TDAH. Como grupo, su rendimiento motor y en reconocimiento de emociones es menor que el esperado mientras que el cociente intelectual y la atención sostenida se sitúan en la media. Los varones tienen más dificultad en la destreza manual y presentan más trastornos del neurodesarrollo. Existe una correlación positiva débil entre la edad y las escalas “problemas de pensamiento” y “problemas somáticos”.

No se encuentran diferencias entre los grupos con y sin antecedentes familiares en las variables evaluadas excepto más problemas de atención en aquellos sin antecedentes familiares.

El principal hallazgo es la identificación de un grupo de pacientes definidos según la subescala de la CBCL “con problemas de pensamiento” (n=38) que difiere del grupo “sin problemas de pensamiento” (n=37) de forma significativa en varios aspectos. Asocian más psicopatología en el rango clínico en las escalas “internalizante” (ansiedad/depresión, aislamiento/depresión, problemas somáticos), “problemas de atención” y “problemas sociales” y más sintomatología “externalizante” aunque no en el rango clínico, presentan

dificultades clínicamente significativas en función ejecutiva y tendencia a un peor rendimiento en el reconocimiento de emociones, con más errores de atribución de “ira” a otras emociones. No se encuentran diferencias significativas en atención sostenida, cociente intelectual, rendimiento motor o teoría de la mente.

En el modelo predictivo de los factores de riesgo que determinan la pertenencia a este grupo “con problemas de pensamiento”, considerado de mayor riesgo clínico, aparecen por este orden: residir en el entorno urbano, comorbilidad con un segundo diagnóstico, mayor edad, más psicopatología externalizante, internalizante y, como factor protector, un mejor reconocimiento de emociones.

La interacción de “antecedentes familiares” y “problemas de pensamiento” pone de manifiesto una tendencia a mayor afectación en destreza manual (en varones y bajo SES) que convendría estudiar en muestras más amplias y familiares de primer grado.

CONCLUSIONES

Es necesario evaluar muestras mayores y pacientes con antecedentes familiares de primer grado para describir el efecto de la carga genética en estas variables. Consideramos que el grupo de niños con puntuaciones elevadas en la subescala “problemas de pensamiento” merece una mayor atención en la práctica clínica por mostrar asociación con varios de los precursores descritos. Sería recomendable un abordaje de la sintomatología actual sin perder la visión longitudinal e implementar estrategias preventivas abordando otros ámbitos subsidiarios de mejora como la función ejecutiva, destreza motora y cognición social, en esta etapa de mayor plasticidad en la que se define una parte importante de la funcionalidad social futura. A pesar de la heterogeneidad de los

cuadros clínicos premórbidos, en las consultas de psiquiatría infantil se puede intentar desarrollar criterios para la identificación de niños con mayor riesgo teórico. El seguimiento longitudinal de estos pacientes ofrecerá información acerca de la relación entre los precursores, otros factores de riesgo ambientales y el desarrollo de trastornos del espectro de la esquizofrenia u otras patologías.

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia, Neurodesarrollo, Rendimiento motor, Cognición, Reconocimiento de Emociones.

ABREVIATURAS

| | |
|-----------|---|
| ASz | Niños con la denominada “triada de antecedentes replicados de esquizofrenia” (retraso motor/lenguaje, síntoma psicótico subumbral y síntoma conductual o emocional) |
| BRIEF-2 | Evaluación conductual de la Función Ejecutiva |
| CBCL | Child Behaviour Checklist. Escala de psicopatología de Achenbach |
| CHR | Clinical High Risk. Estado clínico de riesgo de psicosis |
| CI | Cociente Intelectual |
| CIT | Capacidad Intelectual Total |
| CPT-3 | Test de ejecución continua de Conners. Evalúa atención sostenida |
| CS | Cognición Social |
| DOPSS | DSM Oriented Psychotic Symptoms Scale |
| DE | Desviación Estándar |
| DT | Desviación Típica |
| FHR | Familial High Risk. Alto riesgo genético de psicosis |
| FHR-Sz | Con antecedentes familiares de esquizofrenia |
| NO-FHR-Sz | Sin antecedentes familiares de esquizofrenia |
| FHR-BP | Con antecedentes familiares de trastorno bipolar |
| ICV | Índice de Comprensión Verbal |

| | |
|--------------|---|
| IMT | Índice de Memoria de Trabajo |
| IRF | Índice de Razonamiento Fluido |
| IVE | Índice Visoespacial |
| IVP | Índice de Velocidad de Procesamiento |
| MABC-2 | Batería de Evaluación del Movimiento para niños |
| NEPSY-II | Batería neuropsicológica Infantil |
| PE | Puntuación Escalar |
| Probl_Pens | Grupo con puntuaciones en el rango límite y clínico de la subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL |
| NOProbl_Pens | Grupo con puntuaciones en el rango normal de la subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL |
| PRS | Polygenic Risk Score. Puntuación de riesgo poligénico |
| PRS-Sz | Puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia |
| WISC-V | Escala de Inteligencia de Wechsler para niños |
| YSR | Youth Self Report. Versión de CBCL completada por el adolescente |

ÍNDICE

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN..... | 13 |
| 1.1. | MODELOS DE ESTUDIO DE RIESGO DE PSICOSIS NO AFECTIVA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES..... | 15 |
| 1.2. | EMPLEO DE LA ESCALA CBCL EN LA DETECCIÓN DE RIESGO DE PSICOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES..... | 19 |
| 1.2.1. | EMPLEO DE LA ESCALA CBCL PARA EVALUAR PSICOPATOLOGÍA EN LA INFANCIA DE ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS..... | 21 |
| 1.2.2. | EMPLEO DE LA CBCL EN ESTUDIOS TRANSVERSALES DE GRUPOS DE ALTO RIESGO CLÍNICO (CLINICAL HIGH RISK -CHR- Y ANTECEDENTES REPLICADOS DE ESQUIZOFRENIA -ASz-) Y ALTO RIESGO GENÉTICO (FAMILIAL HIGH RISK -FHR-Sz-)..... | 24 |
| 1.2.3. | EMPLEO DE LA CBCL EN EL ESTUDIO DE VARIABLES NEUROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A LA ESQUIZOFRENIA..... | 27 |
| 1.3. | NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA: LA DISFUNCIÓN MOTORA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES COMO FACTOR DE RIESGO DE PSICOSIS..... | 28 |
| 1.3.1. | FUNCIONAMIENTO MOTOR PREMÓRBIDO EN ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS | 29 |
| 1.3.2. | FUNCIONAMIENTO MOTOR EN ESTUDIOS TRANSVERSALES DE GRUPOS DE ALTO RIESGO CLÍNICO (CLINICAL HIGH RISK -CHR- Y ANTECEDENTES REPLICADOS DE ESQUIZOFRENIA -ASz-) Y ALTO RIESGO GENÉTICO (FAMILIAL HIGH RISK -FHR-Sz-)..... | 31 |
| 1.4. | NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA. LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES COMO FACTOR DE RIESGO DE PSICOSIS..... | 35 |
| 1.4.1. | COGNICIÓN GENERAL | 35 |
| 1.4.2. | COGNICIÓN SOCIAL | 41 |
| 1.4.3. | COGNICIÓN GENERAL Y COGNICIÓN SOCIAL. ASPECTOS CLAVE PARA SU CONSIDERACIÓN COMO FACTORES DE RIESGO DE PSICOSIS..... | 47 |
| 2. | JUSTIFICACIÓN..... | 48 |
| 3. | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 50 |
| 3.1. | HIPÓTESIS..... | 50 |
| 3.2. | OBJETIVOS..... | 52 |
| 4. | MÉTODOS | 54 |
| 4.1. | PARTICIPANTES..... | 54 |
| 4.2. | CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 55 |
| 4.3. | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 55 |
| 4.4. | PROCEDIMIENTO..... | 55 |
| 4.5. | INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN | 57 |
| 4.6. | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 62 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5. | RESULTADOS | 65 |
| 5.1. | CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL | 65 |
| 5.1.1. | DIFERENCIAS EN RELACIÓN CON EL SEXO..... | 69 |
| 5.1.2. | DIFERENCIAS EN RELACIÓN CON LA EDAD..... | 70 |
| 5.2. | COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON HISTORIA FAMILIAR DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA (FHR-Sz) Y SIN ANTECEDENTES (NO-FHR-Sz)..... | 72 |
| 5.3. | COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON Y SIN “PROBLEMAS DE PENSAMIENTO” (SUBESCALA DE CBCL). | 77 |
| 5.3.1. | ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS ERRORES EN LA PRUEBA DE RECONOCIMIENTO DE EMOCIONES (NEPSY) EN RELACIÓN CON LOS “PROBLEMAS DE PENSAMIENTO” | 89 |
| 5.3.2. | ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PREDICTIVO DE “PROBLEMAS DE PENSAMIENTO” | 90 |
| 5.4. | INTERACCIÓN ENTRE RIESGO FAMILIAR (FHR-Sz) Y RIESGO CLÍNICO (“PROBLEMAS DE PENSAMIENTO”)..... | 92 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 93 |
| 6.1. | SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES | 93 |
| 6.2. | PSICOPATOLOGÍA DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA..... | 94 |
| 6.3. | FUNCIONAMIENTO SOCIAL PREMÓRBIDO Y POSIBLE RELACIÓN CON LA COGNICIÓN SOCIAL EN ESQUIZOFRENIA..... | 99 |
| 6.3.1. | DIFICULTADES PREMÓRBIDAS EN COGNICIÓN SOCIAL | 102 |
| 6.4. | HALLAZGOS EN COGNICIÓN GENERAL..... | 105 |
| 6.5. | HALLAZGOS EN RENDIMIENTO MOTOR..... | 106 |
| 6.6. | HALLAZGOS EN RELACIÓN CON LOS ANTECEDENTES FAMILIARES..... | 107 |
| 6.7. | RELACIÓN ENTRE CRIANZA EN MEDIO URBANO Y ESQUIZOFRENIA | 108 |
| 6.8. | DETECCIÓN DE CUADROS PRECURSORES DE RIESGO DE ESQUIZOFRENIA EN LA INFANCIA. EMPLEO DE COMBINACIÓN DE MARCADORES DE RIESGO DEL DESARROLLO | 110 |
| 6.9. | MODELOS DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA EN SALUD MENTAL DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y POSIBILIDADES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS..... | 114 |
| 6.9.1. | INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA ESTADIFICACIÓN | 121 |
| 6.10. | LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 123 |
| 7. | CONCLUSIONES | 125 |
| 8. | BIBLIOGRAFÍA..... | 128 |
| 9. | ANEXOS | 140 |
| 9.1. | ANEXO I. ÍTEMS INCLUIDOS EN LAS ESCALAS DE LA CBCL | 140 |
| 9.2. | ANEXO II. PUBLICACIÓN CIENTÍFICA | 144 |

1. INTRODUCCIÓN

Los modelos explicativos actuales de la etiopatogenia de la esquizofrenia otorgan un papel importante al neurodesarrollo (Jablensky, McNeil, & Morgan, 2017). Se ha llegado incluso a postular que la enfermedad podría conceptualizarse como el estado final de un proceso anormal del neurodesarrollo que tuvo su inicio mucho tiempo atrás (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012) aunque la gran heterogeneidad clínica y etiopatogénica de este diagnóstico lo único que permite asegurar es que, al menos un grupo de los denominados trastornos del espectro de la esquizofrenia tiene una base en el neurodesarrollo. Esto se argumenta a partir de estudios en los que se objetivan déficits en el funcionamiento motor (Byrial, Nyboe, Thomsen, & Clausen, 2023) o cognitivo (Emre Bora & Murray, 2014) evidentes desde el inicio de los síntomas psicóticos y que, en la evolución longitudinal a los dos años muestran estabilización o incluso cierta mejoría.

El seguimiento de cohortes poblacionales ha puesto de manifiesto la presencia de alteraciones premórbidas tempranas en las personas que desarrollan trastornos del espectro de la esquizofrenia en la vida adulta, dificultades cognitivas o de coordinación motora, así como problemas conductuales, emocionales o sociales en la infancia, o ansiedad y TDAH en la adolescencia (Laurens et al., 2015). Estas alteraciones premórbidas también se han encontrado en algunos pacientes con trastorno bipolar pero no parecen tan frecuentes ni graves (Parellada, Gomez-Vallejo, Burdeus, & Arango, 2017). Un reciente metaanálisis (Solmi et al., 2022) describe que un tercio de los trastornos mentales se inician antes de los 14 años y prácticamente la mitad antes de los

18. En relación a los trastornos del espectro de la esquizofrenia, aunque sólo el 12% se inicia antes de los 18 años, una gran cohorte prospectiva evaluada periódicamente mediante entrevistas estructuradas encuentra que, el 86% de los adultos con un trastorno esquizofreniforme a los 26 años había recibido otro diagnóstico psiquiátrico antes de los 18 años, y el 50% incluso antes de los 15 años, apreciándose asociaciones significativas con diagnósticos juveniles de ansiedad, depresión, TDAH y trastorno negativista (Kim-Cohen et al., 2003).

Se ha estimado que la mayoría (78,3%) de los pacientes con psicosis tuvieron un cuadro prodrómico previo. El grupo que realiza este metaanálisis (Benrimoh et al., 2024) señala la heterogeneidad y variabilidad en la definición de los síntomas prodrómicos y la necesidad de realizar estudios prospectivos para diferenciar el ajuste premórbido del inicio del pródromo, así como considerar una definición del periodo prodrómico en estadios y tomar en cuenta las trayectorias heterotípicas.

Comprender la complejidad y diversidad de la vulnerabilidad neurobiológica subyacente requiere una aproximación basada en el desarrollo integrada con la concepción de los modelos de estadificación clínica que se empiezan a aplicar en salud mental. El objetivo es poder llegar a comprender la trayectoria de la enfermedad subrayando la continuidad heterotípica, es decir, que las conductas pueden cambiar en “forma” reflejando el mismo “proceso” básico. En las fases más iniciales de la enfermedad, las características clínicas aparentes pueden no ser aquellas que definen la enfermedad establecida. De modo que se pueden observar una variedad de antecedentes poco específicos en la infancia o la agrupación de varios diagnósticos a lo largo del desarrollo a medida que un trastorno mental de patrón adulto emerge gradualmente. En algunos casos este

cuadro clínico está describiendo la predisposición del individuo a desarrollar un trastorno mental grave (Jan Scott & Henry, 2017). Esta comprensión de la trayectoria de la enfermedad es necesaria para la predicción del riesgo y desarrollo de estrategias terapéuticas (Poletti & Raballo, 2021).

La falta de especificidad de estas alteraciones así como la diversidad de cuadros clínicos premórbidos limitan claramente su potencial predictivo si se toman de forma aislada, por lo que se ha sugerido que puede ser útil combinar varios marcadores del neurodesarrollo para identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro de la esquizofrenia (Golembo-Smith et al., 2012).

En las consultas de psiquiatría infanto-juvenil se evalúan y atienden principalmente trastornos del neurodesarrollo y sintomatología internalizante y externalizante. Por tanto, es asumible que algunos de los niños en tratamiento en salud mental en la actualidad presenten un mayor riesgo de desarrollo de trastornos del espectro de la esquizofrenia en la edad adulta.

Nuestro objetivo es intentar identificar un grupo teóricamente más susceptible, por combinar un mayor riesgo genético con riesgo clínico, partiendo de los indicadores que han sido descritos como precursores y son evidentes durante la infancia y adolescencia.

1.1. MODELOS DE ESTUDIO DE RIESGO DE PSICOSIS NO AFECTIVA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Existen dos paradigmas principales para estudiar los precursores en la infancia

y adolescencia que determinan un mayor riesgo de padecer psicosis esquizofrénica en la edad adulta.

El primero consiste en reclutar poblaciones con mayor riesgo genético por presentar antecedentes familiares de esquizofrenia, pues se estima que el riesgo relativo (RR) de individuos con un familiar afecto, de primer o segundo grado, se encuentra en torno a 6 y 2,4 respectivamente (Chou et al., 2017). Estas poblaciones son evaluadas y seguidas longitudinalmente hasta la edad adulta, buscando definir los aspectos diferenciales presentes a lo largo del desarrollo de aquellos que desarrollan la enfermedad. Estos estudios se denominan de alto riesgo genético o familiar (Genetic High Risk, GHR o Familial High Risk FHR, en adelante nos referiremos como FHR-Sz).

El segundo paradigma describe los denominados estados clínicos de alto riesgo (Clinical High Risk, en adelante CHR), que implican pacientes que presentan al menos uno de los criterios siguientes: Síntomas positivos atenuados; síntomas psicóticos breves intermitentes; o riesgo genético y empeoramiento del funcionamiento general. Una revisión de los estudios de CHR en niños y adolescentes encuentra que el criterio más frecuente a la hora de reclutar estos candidatos es presentar síntomas positivos atenuados (Tor et al., 2018).

Desde la ESCAP (European Society of Child and Adolescent Psychiatry) se ha destacado la necesidad de mejorar la descripción de los estados clínicos de riesgo de psicosis (CHR) durante la infancia y adolescencia y redefinir los criterios diagnósticos, pues el origen de los estudios de alto riesgo está en la psiquiatría de adultos, y las herramientas y criterios desarrollados para adultos jóvenes son sólo extrapolables a la última etapa de la adolescencia. Sólo dos herramientas para detección temprana de psicosis en niños a partir de los 8 años

han sido desarrolladas específicamente, el Prodromal Questionnaire-brief child version y el Schizophrenia Proneness Instrument-Child and Youth Version (SPI-CY) que evalúa síntomas básicos.

Pero incluso empleando instrumentos adecuados, los síntomas psicóticos atenuados, los síntomas psicóticos breves intermitentes o los síntomas perceptivos de los síntomas básicos son clínicamente menos relevantes por debajo de los 16 años. El reciente estudio suizo BEARS-Kid (Bi-national Evaluation of At-Risk Symptoms in children and adolescents) que evalúa síntomas y criterios de CHR (mediante SIPS y SPI-CY) en niños de 8 a 17 años de la comunidad e ingresados en psiquiatría por diferentes diagnósticos, encuentra mayor frecuencia de síntomas y criterios CHR que en población adulta y similares prevalencias en ambas muestras. Únicamente cuatro síntomas (susplicacia -SIPS- y presión del pensamiento, desrealización y alteraciones en la percepción visual -SPY-CY-) son más frecuentes en los pacientes hospitalizados, y a estos atribuyen un mayor riesgo transdiagnóstico general. La tasa de conversión a psicosis a los 2 años es del 11,5%, por tanto el potencial predictivo no tiene la relevancia clínica de que dispone en la edad adulta (Schultze-Lutter et al., 2022).

El estudio poblacional ALSPAC, a pesar de describir que existe cierto continuum psicótico a lo largo del tiempo, evidencia que el 80% de los niños que a los 12 años refieren estos síntomas, no lo hacen en evaluaciones posteriores, por lo que coinciden en que la utilidad clínica de estas experiencias en la infancia es limitada como factor predictor (Niarchou, Zammit, & Lewis, 2015).

También se ha descrito que los cuadros de CHR detectados entre los 8 y 15 años disminuyen a medida que avanza la adolescencia e incluso el 75% remite espontáneamente (Armando et al., 2020).

Por tanto, recurrir únicamente a experiencias de tipo psicótico en la infancia no aporta la sensibilidad ni especificidad deseada. De esta premisa parte el grupo de investigación del London Child Health and Development Study -CHADS- (Laurens & Cullen, 2016) que emplea una aproximación diferente y se enfoca en niños que presentan la denominada “triada de antecedentes replicados de esquizofrenia” (en adelante ASz) (triad of antecedents of schizophrenia) que incluye tres características: (1) retraso o anormalidad del desarrollo motor o del lenguaje informado por el cuidador; (2) al menos un síntoma subclínico relativo a alucinaciones o delirios referido por el niño como cierto en la escala de experiencias similares a la psicosis (Psychotic-Like Experiences -PLE-) que consta de nueve ítems; y (3) una puntuación en el rango clínico (por encima del percentil 90) en al menos una escala del Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (Strengths and Difficulties Questionnaire -SDQ-) referida por el cuidador (en problemas de conducta, hiperactividad-inatención o problemas en las relaciones con iguales) o referida por el niño (en síntomas emocionales). Se argumenta que esta estrategia de reclutamiento capta un rango más amplio de niños en riesgo que la elección de aquellos con historia familiar y, a la vez, selecciona un grupo con un riesgo incrementado en comparación a cuando se tiene en cuenta un único criterio, como los síntomas psicóticos subumbrales. En este grupo de investigación el grupo control lo forman niños que no cumplen ninguno de los tres criterios anteriores y no presentan antecedentes familiares de primer, segundo o tercer grado de un trastorno del espectro de la

esquizofrenia.

También se ha señalado que los estudios que emplean el paradigma de riesgo genético o riesgo clínico por separado (FHR-Sz o CHR) incluyen muchos falsos positivos y se ha sugerido que la combinación de ambos riesgos (FHR-Sz y CHR) puede ayudar a discriminar a los individuos con mayor riesgo de una forma más certera (E. Bora et al., 2014).

En la búsqueda de estados clínicos de alto riesgo en la población adolescente recientemente se ha sugerido, como screening de primer paso, el empleo de la subescala “problemas de pensamiento” de la escala CBCL (Child Behavior Checklist), que evalúa un rango más amplio de psicopatología (de Jong, Boon, Gouw, van der Gaag, & Mulder, 2022).

1.2. EMPLEO DE LA ESCALA CBCL EN LA DETECCIÓN DE RIESGO DE PSICOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El Inventario de Conducta en niños CBCL de Achenbach (Child Behaviour Checklist -CBCL-) es un instrumento ampliamente utilizado en clínica e investigación para evaluar psicopatología de forma completa en niños y adolescentes. Al completar esta escala, los padres hacen referencia a la conducta observada en su hijo durante los últimos seis meses. Se obtienen ocho subescalas sindrómicas: ansiedad/depresión, aislamiento/depresión, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta disruptiva y conducta agresiva. También se obtiene una puntuación total y dos factores principales que agrupan algunos de los previos,

el factor “internalizante” (combina ansiedad/depresión, aislamiento/depresión y quejas somáticas) y el factor “externalizante” (combina conducta disruptiva y conducta agresiva).

Dada la larga trayectoria en el empleo de esta escala en muestras clínicas, su uso en la investigación de los estados premórbidos y prodrómicos de la psicosis esquizofrénica ha adoptado varias formas: estudios retrospectivos en los que se ha evaluado psicopatología en la infancia/adolescencia de adultos con esquizofrenia; estudios transversales y longitudinales en los que se ha evaluado psicopatología en niños considerados de mayor riesgo, bien genético (FHR-Sz) o clínico (CHR o ASz) y estudios de cohortes prospectivos en los que se siguen hasta la edad adulta muestras poblacionales evaluadas en la infancia.

La subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL incluye quince ítems que evalúan pensamientos obsesivos, compulsiones, tendencia a la acumulación, excoriaciones, autolesiones, conductas sexuales anómalas, menor necesidad de sueño y otras anomalías del sueño, conductas o ideas extrañas o alucinaciones visuales o auditivas. Combina un amplio rango de conductas en una única subescala por motivos estadísticos, de modo que una puntuación elevada en esta subescala podría indicar obsesiones, conductas del espectro autista u otros síndromes además de psicosis. Aunque Achenbach secundariamente añadió algunas escalas con orientación DSM al sistema de puntuación oficial, la psicosis no fue uno de ellos. Posteriormente, Lengua et al. describen una breve escala para este propósito formada por cuatro ítems a la cual se refieren como DSM-Oriented Psychotic Symptoms Scale (DOPSS). En esta subescala DOPSS se incluyen los cuatro ítems que evalúan alucinaciones visuales y auditivas así como conductas o ideas extrañas, pero en su estudio no encuentran que aporte

claramente una mayor sensibilidad o especificidad (Lengua, Sadowski, Friedrich, & Fisher, 2001). Otro estudio en población de 694 jóvenes de 6 a 18 años que consultan en psiquiatría infantil (64 de ellos en el rango de preocupación de psicosis clínica) compara ambas subescalas (“problemas de pensamiento” y DOPSS) con el objetivo de conocer si la DOPSS muestra una mayor validez discriminativa al centrarse de forma más concreta en síntomas relevantes de psicosis. Encuentran que ambas son válidas y DOPSS presenta un mayor poder discriminativo a nivel estadístico ($p < 0,001$), pero al tratarse de una diferencia pequeña ($AUC = 0,65$ versus $AUC = 0,7$) concluyen que emplear DOPSS no parece mejor opción que el uso de la subescala “problemas de pensamiento” (Salcedo et al., 2018).

1.2.1. EMPLEO DE LA ESCALA CBCL PARA EVALUAR PSICOPATOLOGÍA EN LA INFANCIA DE ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS

1.2.1.1. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

En una muestra de adultos con esquizofrenia ($n = 84$) en los que se evaluó retrospectivamente su ajuste premórbido se encontró una mayor alteración en casi todas las subescalas de la CBCL, en comparación a sus hermanos sanos, a lo largo del desarrollo hasta los 12 años. La esquizofrenia sin síndrome deficitario ($n = 41$) se caracterizó por más “problemas de pensamiento” que sus hermanos sanos. El grupo con síndrome deficitario ($n = 43$) tenía más problemas

de “aislamiento/depresión” en todo este periodo en comparación al grupo sin déficit, por lo que plantean esto como un endofenotipo por su diferente trayectoria en el neurodesarrollo (Bucci et al., 2016). Otro grupo encuentra que cuando las dificultades en todas las subescalas son persistentes desde la infancia (en comparación a cuando empeoran en la adolescencia), los pacientes tienen más síntomas negativos por lo que relacionan más dificultades a lo largo del desarrollo con sintomatología negativa actual (Rossi, Pollice, Daneluzzo, Marinangeli, & Stratta, 2000).

Otro estudio que emplea retrospectivamente la CBCL evidencia que, el grupo de alto riesgo genético que en el seguimiento a cinco años desarrolla esquizofrenia fue descrito en el periodo premórbido entre los 13 y 16 años con más “problemas sociales”, “problemas de atención” y “conducta agresiva”. Estos investigadores esperaban encontrar diferencias en “problemas de pensamiento” y atribuyen la ausencia de este hallazgo a que el seguimiento se realizó hasta los 30 años y el número de sujetos que llegaron a desarrollar la enfermedad en ese periodo fue muy pequeño (n=6) (Miller, Byrne, Hodges, Lawrie, & Johnstone, 2002).

En relación con la conducta agresiva se encuentra un resultado opuesto en otro estudio retrospectivo en población japonesa que podría deberse al diferente rango de edad evaluado. Los adultos con esquizofrenia fueron puntuados en el intervalo entre los 6-8 años por sus progenitores con más “aislamiento/depresión”, “ansiedad/depresión”, “problemas sociales” y “problemas de pensamiento” y menos “conducta agresiva”. Todas estas puntuaciones se situaron por debajo del rango límite/clínico pero sugieren una potencial tendencia predictiva. En concreto, “problemas de pensamiento”, “aislamiento/depresión” y falta de “conducta agresiva” se señalaron como

posibles predictores de inicio de esquizofrenia. Este grupo ha desarrollado un algoritmo preliminar de predicción del riesgo en el que incluyen las puntuaciones de las ocho subescalas de la CBCL (Hamasaki, Nakayama, Hikida, & Murai, 2021).

Un metaanálisis (n=3828) de estudios retrospectivos encuentra mayor “aislamiento/depresión” premórbido durante la infancia y adolescencia en los pacientes con esquizofrenia en comparación a controles (Matheson et al., 2013).

En una muestra de adolescentes con esquizofrenia de inicio precoz (Early Onset Schizophrenia -EOS-), considerada una forma más grave que la de inicio más tardío, se evaluó retrospectivamente el periodo premórbido y evidenciaron elevación en problemática “internalizante” desde los 2-3 años de edad de los pacientes. Este hallazgo fue encontrado también en adolescentes con anorexia nerviosa, sin embargo, el grupo con EOS de forma específica en el periodo de los 4 a los 11 años mostró elevación significativa en las subescalas “problemas de pensamiento”, “problemas de atención” y “problemas sociales” (Muratori, Salvadori, D’Arcangelo, Viglione, & Picchi, 2005).

1.2.1.2. ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS

En estudios de cohortes prospectivos se ha encontrado que los sujetos varones que a los 5 y 14 años tenían puntuaciones elevadas en la escala “total” y las subescalas “problemas de atención”, “problemas sociales” y “problemas de pensamiento”, a los 21 años tenían más probabilidad de presentar una psicosis no afectiva. En las mujeres se evidenciaba este riesgo si existía un empeoramiento en estas subescalas desde los 5 a los 14 años (Welham et al.,

2009). Además, si a los 14 años los adolescentes respondían afirmativamente en un ítem acerca de alucinaciones auditivas o visuales, esto se asociaba con altos niveles de experiencias delirantes a los 21 años (James Scott et al., 2009).

1.2.2. EMPLEO DE LA CBCL EN ESTUDIOS TRANSVERSALES DE GRUPOS DE ALTO RIESGO CLÍNICO (CLINICAL HIGH RISK-CHR- Y ANTECEDENTES REPLICADOS DE ESQUIZOFRENIA-ASz-) Y ALTO RIESGO GENÉTICO (FAMILIAL HIGH RISK-FHR-Sz-)

1.2.2.1. CBCL EN ESTUDIOS TRANSVERSALES CHR

La escala CBCL se ha aplicado en adolescentes (de 12 a 19 años) incluidos en estudios de alto riesgo clínico (CHR) por presentar pródromos de psicosis. En una pequeña muestra (n=24) se encuentra que el 94% presenta puntuaciones significativas en la escala “internalizante”, y principalmente las subescalas “ansiedad/depresión”, “aislamiento/depresión”, “quejas somáticas” y “problemas de pensamiento”, aunque también “conducta disruptiva”, “problemas sociales” o “problemas de atención”. Concluyen que este grupo está caracterizado por un amplio rango de sintomatología en el momento de la evaluación y que la mayoría (83%) había consultado en salud mental previamente por sintomatología afectiva, TDAH o TOC entre otros (Meyer et al., 2005).

La subescala “problemas de pensamiento” ha llegado a ser postulada como screening de primer paso en la detección de estados clínicos de riesgo o psicosis

franca. En una muestra de 270 adolescentes (12 a 17 años) que acudieron a un servicio de salud mental, esta subescala clasificó correctamente al grupo que puntuó positivo en la entrevista CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) empleada para identificar pacientes con riesgo de presentar un primer episodio psicótico o que ya lo presentan. Además, la combinación de la subescala “problemas de pensamiento” y el cuestionario PQ-16 (Prodromal Questionnaire-16 items) en vez del empleo de este último de forma aislada mejoró el procedimiento de despistaje pues detectó menos falsos negativos y más verdaderos positivos confirmados en la posterior entrevista CAARMS (este grupo establece $CBCL-T \geq 67$ combinado con Youth Self Report -YSR- $T \geq 63$ y $PQ-16 \geq 7$) (de Jong et al., 2022).

Otro grupo también encuentra que la subescala “problemas de pensamiento” es útil para identificar síntomas psicóticos clínicamente relevantes en niños de 6 a 18 años procedentes de una consulta de psiquiatría infantil general. En esta muestra de 694 pacientes la subescala “problemas de pensamiento” ($CBCL-T \geq 68,5$) mostró capacidad para discriminar la posibilidad de psicosis clínicamente preocupante según la entrevista K-SADS (Salcedo et al., 2018).

Estos resultados han llevado a sugerir que la escala CBCL puede ser útil como screening temprano en la población general para identificar jóvenes con riesgo de psicosis, principalmente la subescala “problemas de pensamiento” seguida de “aislamiento/depresión” parecen ser las que mejor discriminan el grupo de adolescentes considerados de alto riesgo clínico (Simeonova, Nguyen, & Walker, 2014). Además, cuando este riesgo clínico se asocia con historia familiar (de primer o segundo grado) de trastornos psicóticos o afectivos, se encuentran puntuaciones más elevadas en “problemas de pensamiento”,

“ansiedad/depresión”, “problemas sociales”, “problemas de atención” y “conducta agresiva” (Simeonova, Lee, & Walker, 2015). Sin embargo, en adolescentes con alto riesgo clínico de psicosis la escala CBCL no fue capaz de discriminar a aquellos que tras cinco años de seguimiento desarrollaron psicosis, aunque hay que tener en cuenta que la edad media de entrada al estudio fue 14 años por lo que el seguimiento cubrió únicamente el periodo inicial de riesgo de conversión, hasta los 19 años de edad media (Simeonova, Attalla, Trotman, Esterberg, & Elaine, 2011).

1.2.2.2. CBCL EN ESTUDIOS TRANSVERSALES FHR-Sz Y ASz

Además de los grupos de alto riesgo clínico, la CBCL se ha empleado en grupos con riesgo familiar (FHR-Sz).

Ellersgaard (Ellersgaard et al., 2018) encontró mayor psicopatología “internalizante” y “externalizante” en hijos de pacientes con esquizofrenia a los 7 años de edad. Estos síntomas fueron evidenciados no solo por sus padres sino por sus profesores y el evaluador, al contrario que la muestra con antecedentes de trastorno bipolar, cuyos síntomas fueron referidos por sus padres pero no objetivados en otros ambientes. Además, se encontró mayor prevalencia de TDAH y “conducta disruptiva” en el grupo con antecedentes familiares de esquizofrenia.

En otro estudio de 85 adolescentes FHR-Sz (en su mayoría de primer grado), mayor sintomatología internalizante a los 16 años en la YSR (versión de CBCL completada por el adolescente) y un mal ajuste social premórbido antes de los 11 años relaciona con síntomas prodrómicos, sobre todo negativos (Keshavan

et al., 2009).

Cuando se han comparado diferentes grupos de menores (entre 9 y 14 años) considerados de riesgo (FHR-Sz y ASz) se encuentra un mayor “aislamiento/depresión” en relación con controles. En aquellos que presentan la denominada “triada de antecedentes replicados de esquizofrenia” (ASz) las diferencias son mayores que los que presentan riesgo genético (FHR-Sz). Y este último grupo FHR-Sz muestra mayor afectación si los antecedentes son de primer grado (Laurens & Cullen, 2016; Matheson et al., 2013).

1.2.3. EMPLEO DE LA CBCL EN EL ESTUDIO DE VARIABLES NEUROBIOLÓGICAS ASOCIADAS A LA ESQUIZOFRENIA

Recientemente se han vinculado puntuaciones en la CBCL con variables neurobiológicas. En relación a RMN funcional, Collin (Collin et al., 2021) encuentra una alteración en la activación del córtex cingulado posterior, similar a la de adultos afectos de esquizofrenia, en niños de 7 a 12 años con antecedentes familiares (de primer grado). La hiperactivación de las regiones posteriores de la red neuronal por defecto durante una tarea autorreferencial se relacionó con las puntuaciones obtenidas en las escalas “internalizante” y “total” de la CBCL.

En estudios genéticos que evalúan la predisposición a ciertas enfermedades mediante el cálculo del riesgo poligénico se ha encontrado asociación entre el riesgo genético para padecer esquizofrenia y una elevación de las escalas “internalizante” y “externalizante” a los 3 y 6 años y de la “internalizante” a los 10

años. Análisis más detallados de esta muestra de más de 1000 sujetos, encontraron una fuerte asociación positiva entre el riesgo genético y puntuaciones elevadas en “aislamiento/depresión”, a los 6 años y “problemas de pensamiento” a los 10 (Jansen et al., 2018). Sin embargo el Adolescent Brain Cognitive Development Study (ABCD), un estudio multicéntrico longitudinal de cohortes norteamericano que busca describir las trayectorias del desarrollo cerebral y cognitivo de los 9 a los 19 años y los factores que influyen en el inicio y la progresión de las enfermedades mentales, no encuentra relación entre el riesgo poligénico para esquizofrenia y subescalas de la CBCL (n=4447) (Wainberg, Jacobs, Voineskos, & Tripathy, 2022) pero sí con las experiencias de tipo psicótico acompañadas de distrés significativo que refieren el 20% de estos niños a los 9-10 años (n=4650). Cuando la experiencia de tipo psicótico no cursa con estrés (referido por el 55% de la muestra), se relaciona con PRS no específico (cross-disorder). Concluyen que las puntuaciones poligénicas que se derivan de los estudios de asociación genómica de adultos son generalizables a índices de riesgo de psicopatología en niños (Karcher, Paul, Johnson, & Al, 2022).

1.3. NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA: LA DISFUNCIÓN MOTORA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES COMO FACTOR DE RIESGO DE PSICOSIS

La disfunción motora es uno de los aspectos clave del modelo de riesgo de esquizofrenia basado en el neurodesarrollo. Se valora como candidato de fenotipo intermedio por su mayor objetividad en la evaluación. Se ha empleado

el término “anormalidades motoras genuinas” para incluir los fenómenos motores espontáneos independientes de la medicación que presentan aproximadamente el 80% de los pacientes con esquizofrenia. Existe evidencia convergente a favor de que la disfunción del sistema motor refleja vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia al revisar estudios de sujetos con rasgos de esquizotipia, poblaciones de alto riesgo clínico (CHR) y riesgo familiar (FHR-Sz) en comparación a la población general (Hirjak et al., 2018; Van Harten, Walther, Kent, Sponheim, & Mittal, 2017).

1.3.1. FUNCIONAMIENTO MOTOR PREMÓRBIDO EN ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS

Un metaanálisis que incluye cuatro estudios (uno retrospectivo y tres de cohortes poblacionales, n=152 pacientes) con evaluación objetiva de la función motora antes de los 16 años en jóvenes que posteriormente desarrollan un trastorno del espectro de la esquizofrenia, encuentra déficits motores significativos de tamaño moderado en comparación con el grupo control, sin heterogeneidad entre los estudios. Destacan que la disfunción motora es una característica robusta que distingue a los niños y adolescentes que en el futuro desarrollarán esquizofrenia (H. Dickson, Laurens, Cullen, & Hodgins, 2012).

Otro metaanálisis que incluye cinco cohortes prospectivas (e incluye aproximadamente 300 casos de esquizofrenia versus 17000 controles) encuentra retraso en tres hitos tempranos del desarrollo motor (sedestación y

bipedestación sin apoyo e inicio de marcha autónoma) con diferencias significativas pero de tamaño de efecto pequeño. A pesar de las diferencias entre pacientes y controles, insisten en que el valor predictivo de estos hitos del desarrollo a nivel poblacional es relativamente pequeño. No encontraron diferencias en otros hitos como el sostén cefálico o la prensión de objetos (Filatova et al., 2017).

En la Cohorte Perinatal de Copenhague (Copenhagen Perinatal Cohort) se evaluó la destreza manual mediante una prueba de clavijas (Simultaneous Pegs Test) a los 10-13 años. Participaron 244 niños (94 con antecedentes familiares de primer grado de esquizofrenia, 84 con antecedentes de trastornos psiquiátricos no psicóticos y 66 sin antecedentes) que fueron evaluados a los 30-33 años mediante una entrevista diagnóstica. Se encontró que el rendimiento en la prueba de clavijas era un predictor significativo para discriminar entre un trastorno en el espectro de la esquizofrenia y otro diagnóstico psiquiátrico o ningún diagnóstico. Por tanto, la velocidad en la realización de esta tarea en la infancia fue capaz de discriminar al adulto con psicosis de los adultos sin diagnóstico psiquiátrico (Rakhshan et al., 2016). En esta misma cohorte se encontraron también como predictores significativos peor rendimiento en test de coordinación motora y tener un progenitor con esquizofrenia, sin embargo no se encuentra interacción entre ambos factores o que los déficits en la coordinación estén mediados por el riesgo genético (Schiffman, Sorensen, Maeda, & Al, 2009).

En otra cohorte poblacional prospectiva, la Northern Finland Birth Cohort (n=10283), tener un progenitor afecto de psicosis guardaba relación con retraso en la adquisición de los hitos más tempranos del desarrollo (sostén cefálico, prensión de objetos, caminar sin apoyo); desarrollar esquizofrenia de adulto se

relacionó también con algunos hitos (bipedestación, bipedestación sin apoyo o caminar sin apoyo) y es interesante la interacción significativa entre un progenitor afecto y desarrollar esquizofrenia en la edad adulta con una adquisición más tardía de la pinza “índice-pulgar”, es decir con la psicomotricidad fina en particular (Keskinen et al., 2015).

1.3.2. FUNCIONAMIENTO MOTOR EN ESTUDIOS TRANSVERSALES DE GRUPOS DE ALTO RIESGO CLÍNICO (CLINICAL HIGH RISK-CHR- Y ANTECEDENTES REPLICADOS DE ESQUIZOFRENIA -ASz-) Y ALTO RIESGO GENÉTICO (FAMILIAL HIGH RISK-FHR-Sz-)

1.3.2.1. FUNCIONAMIENTO MOTOR EN CHR Y ASz

En el programa Adolescent Development and Preventive Treatment (ADAPT) que incluye jóvenes (n=69) de 13 a 21 años con alto riesgo clínico (CHR), encuentran que el grupo de sujetos con más dificultades motoras presenta más síntomas negativos, peor rendimiento neuropsicológico e incluso plantean un posible mayor riesgo de transición a psicosis (Dean, Walther, Bernard, & Mittal, 2018).

La evaluación de la psicomotricidad fina empleando una prueba de clavijas (Purdue Pegboard) encuentra déficits estables a lo largo de la infancia y adolescencia en diferentes grupos de riesgo de psicosis en comparación a controles. En el grupo con “triada de antecedentes replicados de esquizofrenia”

(ASz, n=32) y con antecedente familiar de primer o segundo grado (FHR-Sz, n=26) se aprecian déficits estables aunque en medidas diferentes, el primer grupo en destreza manual y el segundo en coordinación bimanual (Hannah Dickson et al., 2020).

Además, una revisión sistemática de 91 artículos encuentra que algunos estudios de imagen sugieren mecanismos cerebrales subyacentes a las alteraciones motoras que en poblaciones de riesgo clínico representan un factor de riesgo importante para la transición a psicosis (Hirjak et al., 2018).

1.3.2.2. FUNCIONAMIENTO MOTOR EN FHR-Sz

Una revisión sistemática y metaanálisis de 23 estudios que evalúan el funcionamiento motor en familiares de primer grado (FHR-Sz) (menores de 21 años, principalmente hijos) de pacientes con esquizofrenia en comparación a controles (excluyendo aquellos que se encuentran en estado clínico de alto riesgo -CHR-) encuentra peor funcionamiento en el grupo de riesgo familiar en todas las medidas excepto en los signos neurológicos menores (SNM). Clasifican las medidas resultado en seis dominios de funcionamiento motor: desarrollo motor grueso y fino desde el nacimiento hasta los 3,5 años usando la escala de desarrollo infantil Bayley, edad de inicio de marcha autónoma, afectación de la coordinación motora (incluye múltiples pruebas como coordinación ojo-mano o destreza de dedos, así como coordinación visomotora), movimientos anormales, signos neurológicos menores y habilidades en motricidad fina y gruesa. El resultado más robusto por tamaño de efecto moderado con intervalo de confianza estrecho se encuentra en la coordinación

motora, sin diferencias entre niños y adolescentes mientras que las diferencias en movimientos anormales son pequeñas. Además, señalan dos estudios en los que se evalúa la motricidad fina y gruesa en hijos de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos y se aprecia un tamaño de efecto importante (aunque con intervalo de confianza amplio) con mayores dificultades en el grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia. En relación al hallazgo de los SNM, frecuentemente reportados en esquizofrenia, estado premórbido y adultos con riesgo genético, explican que estas alteraciones correlacionan con la edad y puede que, además, los instrumentos no sean sensibles para valoración de poblaciones más jóvenes sin psicosis (Burton et al., 2016).

Otra revisión de 18 estudios longitudinales de cohortes de niños con alto riesgo familiar (FHR-Sz) muestra un patrón global de retraso en habilidades motoras y visomotoras desde la infancia temprana en los niños de riesgo en comparación a controles. De forma significativa se evidenció peor coordinación, más movimientos espontáneos y pobre equilibrio. Es destacable que los niños de estos estudios no presentaban ningún diagnóstico psiquiátrico. Doce estudios realizaron seguimiento hasta la edad adulta y una pobre motricidad gruesa a los 9 años fue uno de los predictores de diagnóstico de esquizofrenia posterior (OR=20) (Hameed & Lewis, 2016).

En el Harvard Adolescent Family High Risk (FHR-Sz) Study también se evaluó la psicomotricidad fina mediante una simple tarea de trazo de líneas en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (n=33) en comparación a controles (n=30). Esta población de jóvenes de riesgo de 13 a 25 años ejecutó la tarea con menor precisión y además se apreció una relación linear con la carga genética (Manschreck et al., 2015).

En una amplia cohorte de hijos de pacientes (FHR-Sz) con esquizofrenia (n=198), trastorno bipolar (n=119) y controles (n=197) evaluados a los 7 años con una prueba estandarizada (Movement ABC-2), el grupo con antecedentes familiares de esquizofrenia presenta peor destreza manual y equilibrio en comparación a controles, con peor rendimiento en los varones. Los niños con riesgo familiar de esquizofrenia tenían hasta el doble de probabilidad de tener problemas motores evidentes (es decir, rendir por debajo del Pc5 en esta prueba) que el grupo control. Ninguna de estas diferencias se encontró en los niños con antecedentes familiares de trastorno bipolar (Burton et al., 2017).

También el rendimiento motor no óptimo a una edad muy temprana, entre los 2 y 5 meses de edad de 1174 bebés del estudio poblacional de Países Bajos (Generation R Study) está relacionado con el PRS para esquizofrenia pero no para trastorno bipolar (Serdarevic et al., 2018).

A pesar de que la sintomatología motora es una parte integral de la psicopatología psicótica y puede que sea el primer síntoma observable de vulnerabilidad (Jablensky et al., 2017), varios factores afectan al valor predictivo de estos signos en la etapa premórbida, entre ellos la gran frecuencia de dificultades motoras en la infancia, la falta de especificidad de los síntomas motores descritos, muchas veces retrospectivamente, o la mayor afectación en el género masculino, además de una baja probabilidad pretest. En este sentido, el valor predictivo positivo de estos marcadores es mayor en poblaciones de riesgo, genético o clínico, al presentar una mayor probabilidad de desarrollo de psicosis que en población general (Van Harten et al., 2017).

1.4. NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA. LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES COMO FACTOR DE RIESGO DE PSICOSIS

La afectación de la cognición (social y no social) en esquizofrenia es un aspecto nuclear de la enfermedad que se encuentra estrechamente ligado al funcionamiento y evolución de los pacientes. Existe evidencia de que esta afectación cognitiva es previa al inicio de los síntomas prodrómicos (Emre Bora & Murray, 2014). La cognición social hace referencia a los procesos mentales que subyacen en las interacciones sociales y se evalúa mediante tareas que miden el estilo atributivo, el procesamiento de emociones, la percepción social y la teoría de la mente. La cognición no social incluye capacidades mentales generales como la atención, aprendizaje, memoria, razonamiento o resolución de problemas y velocidad de procesamiento (Abplanalp et al., 2023). Por tanto, en el estudio del rendimiento cognitivo premórbido se han examinado diferentes áreas, desde el cociente intelectual global, o sus componentes verbal y no verbal, hasta dominios neuropsicológicos específicos incluyendo la cognición social.

1.4.1. COGNICIÓN GENERAL

1.4.1.1. EL COCIENTE INTELECTUAL PREMÓRBIDO EN ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS

En relación con el cociente intelectual (CI) premórbido, un metaanálisis de 4396 casos y 745000 controles procedentes de doce estudios independientes confirma que los futuros casos presentan un menor CI premórbido (en torno a $DE=0,4$), con ambos componentes, verbal y no verbal, igualmente afectados, y estabilidad de los déficits a lo largo del periodo premórbido, sin evidencia de empeoramiento. Además, encuentran una asociación lineal, a menor CI, mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad y edad más temprana de inicio (Khandaker, Barnett, White, & Jones, 2011).

Otro metaanálisis de 18 estudios encuentra resultados similares, una afectación de tamaño de efecto medio a nivel grupal de aproximadamente media Desviación Estándar en el CI premórbido con mínima heterogeneidad y sin presencia de declive relativo durante este periodo (Woodberry, Giuliano, Ph, Seidman, & Ph, 2008).

Un estudio británico de cohortes con seguimiento desde el nacimiento hasta los 36 años, el National Child Development Study -NCDS- (Schulz, Sundin, Leask, & Done, 2012) encuentra una relación de riesgo no lineal, al contrario que los estudios previos, pues el riesgo se incrementaba de forma importante sólo en aquellos con un rendimiento de dos desviaciones estándar por debajo de la normalidad en evaluaciones a los 7 y 11 años. Puede que esta discrepancia se deba a la estimación realizada del CI por parte del profesor habitual mediante una prueba de lectura, otra de aritmética y una evaluación subjetiva del rendimiento en lugar de pruebas estandarizadas como las empleadas en estudios previos.

El New England Family Study encuentra que, si bien los problemas conductuales a los 4 y 7 años correlacionan con cualquier tipo de psicosis en la edad adulta,

la asociación de problemas conductuales con bajo CI se relaciona específicamente con el riesgo de esquizofrenia (Agnew-blais et al., 2017).

Una revisión de estudios de cohortes poblacionales (excluye CHR y FHR) destaca la especificidad de los déficits en la esquizofrenia y otras psicosis no afectivas desde etapas tempranas del desarrollo en comparación al trastorno bipolar, lo cual apunta a procesos diferentes en el neurodesarrollo a pesar del riesgo genético compartido. En relación con perfiles específicos sostienen que diferentes procesos cognitivos maduran en distintos periodos del desarrollo de modo que puede que un menor rendimiento sólo sea evidente durante estos periodos críticos. De este modo el déficit verbal es estable y temprano, evidente desde la infancia, mientras que en la adolescencia se produce un incremento de los déficits no verbales, por lo que resultados discrepantes se comprenden cuando se analiza la etapa del desarrollo en la que se realizan las evaluaciones (Mollon & Reichenberg, 2018).

1.4.1.2. DIFERENTES DOMINIOS NEUROPSICOLÓGICOS PREMÓRBIDOS EN ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS DE COHORTES PROSPECTIVOS

Una reciente revisión de estudios longitudinales compara distintas variables cognitivas premórbidas entre quienes desarrollan esquizofrenia como adultos con grupos control (Mohn-haugen, Mohn, Lar, Teigset, & Glenne, 2022). Incluyen diferentes tipos de estudios, longitudinales, de cohortes (de nacimiento - Copenhagen High Risk, Dunedin- y de servicio militar -Romanian, Israeli and

Swedish Draft Board), de alto riesgo familiar (FHR-Sz) y de alto riesgo clínico (CHR). Encuentran que existe evidencia acerca de diferencias en ciertas áreas del funcionamiento antes del inicio de la psicosis. En concreto, los resultados más importantes son en velocidad de procesamiento mental, memoria y aprendizaje verbal, función ejecutiva y cognición social. Sin embargo, cuando estiman la magnitud de la diferencia entre los pacientes con riesgo clínico que desarrollan psicosis y los que no, solo la fluencia verbal tiene un tamaño de efecto importante. Aprecian gran variabilidad en los resultados, uno de los motivos son las diferentes medidas entre estudios y la heterogeneidad de los grupos de riesgo en términos clínicos y demográficos. Por los datos mostrados, se aprecia que si se seleccionan los estudios de velocidad de procesamiento que emplean únicamente la prueba de Claves el tamaño de efecto en este dominio es mucho mayor. Además, en relación con la edad a la que son evidentes las diferencias se encuentra que los aspectos verbales tienden a mostrar un déficit temprano y estático, incluso desde los tres años, mientras que las dificultades no verbales, como la velocidad de procesamiento, se presentan como un decalaje que es significativo más tarde, hacia la adolescencia concluyendo la misma observación que Mollon (Mollon & Reichenberg, 2018) en relación a la maduración en diferentes momentos del neurodesarrollo de dominios específicos.

1.4.1.3. DIFERENTES DOMINIOS NEUROPSICOLÓGICOS PREMÓRBIDOS EN ESTUDIOS DE GRUPOS DE ALTO RIESGO CLÍNICO (CLINICAL HIGH RISK-CHR-) Y ALTO RIESGO GENÉTICO (FAMILIAL HIGH

RISK-FHR-Sz-)

Al examinar transversalmente poblaciones con riesgo genético (FHR) se obtienen resultados similares a los referidos, la especificidad de los déficits en relación con la esquizofrenia pero no al trastorno bipolar, y similares medidas neuropsicológicas afectadas. Un reciente estudio de niños con riesgo familiar de esquizofrenia (FHR-Sz, n=170) y trastorno bipolar (FHR-BP, n=103), el Danish High Risk and Resilience Study, evalúa a niños con al menos un progenitor afecto en comparación a un grupo control sin antecedentes familiares (n=178) en múltiples variables neurocognitivas a los 7 y 11 años. En el grupo FHR-Sz aparecen diversas medidas neurocognitivas afectadas (velocidad de procesamiento, memoria visoespacial, memoria de trabajo verbal, función ejecutiva mediante el Trail Making Test) desde los 7 años que se mantienen estables a los 11. Por otro lado el FHR-BP no presenta diferencias significativas con el grupo control, lo que sugiere diferentes trayectorias del neurodesarrollo en ambos grupos de riesgo (Knudsen, Hemager, & Greve, 2022). En esta misma cohorte padres y profesores evaluaron el funcionamiento ejecutivo a los 7 años mediante el cuestionario Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF). Según la evaluación de los padres tanto los niños FHR-Sz (OR=3,7) como los FHR-BP (OR=2,5) mostraron dificultades globales clínicamente relevantes en comparación a controles. En el grupo FHR-Sz las dificultades fueron evidentes en todas las subescalas mientras que en el grupo FHR-BP principalmente en el control emocional. Es reseñable que mientras la evaluación de los cuidadores no diferenció de forma marcada ambos grupos de riesgo, los profesores claramente puntuaron al grupo FHR-Sz con una afectación más grave

que la referida por sus padres y con marcadas diferencias respecto al grupo FHR-BP (Spang et al., 2021).

En relación al rendimiento según mayor o menor carga genética, en el Pittsburgh Risk Evaluation Program (PREP) se incluyen jóvenes con antecedentes familiares de primer y segundo grado de esquizofrenia y se encuentra una afectación intermedia en el grupo con antecedentes de segundo grado en velocidad de procesamiento, atención sostenida y fluencia verbal (Keshavan et al., 2010). Sin embargo, el equipo que emplea el paradigma de la triada de “antecedentes replicados de esquizofrenia (ASz)” encuentra que este grupo y el de antecedentes familiares (FHR-Sz) de primer grado coinciden en presentar peor rendimiento en comprensión verbal y memoria de trabajo verbal pero el grupo con antecedentes familiares de segundo grado no se diferencia del grupo control. El grupo con antecedentes de primer grado tiene además un menor CI total, memoria verbal y peor funcionamiento ejecutivo que los otros dos grupos (Hannah Dickson, Cullen, et al., 2014).

Evaluaciones transversales de otros grupos de riesgo encuentran también distinto rendimiento. Una revisión sistemática de estudios de niños y adolescentes con riesgo clínico de psicosis (Clinical High Risk-CHR-) encuentra también diferencias en el cociente intelectual general y verbal, funciones ejecutivas y memoria verbal (Tor et al., 2018).

También se han comparado ambos riesgos y se han evaluado de forma combinada. Un metaanálisis de estudios de grupos de alto riesgo clínico (CHR, n=1184) y familiar (FHR-Sz, n=929) que incluye adolescentes y jóvenes (edad media entre 15 y 29 años) evalúa el CI general (actual y premórbido) y diferentes dominios neurocognitivos (memoria verbal y visual, función ejecutiva, fluencia,

atención sostenida, memoria de trabajo verbal y visoespacial). En comparación al grupo control, el grupo FHR-Sz está afectado en todos los dominios sin diferencias por edad o género y el grupo CHR también presenta afectación en todos los dominios siendo las diferencias más robustas en la prueba de Claves (referente a la Velocidad de Procesamiento de las escalas Weschler) y memoria de trabajo visoespacial. Al comparar ambos grupos de riesgo muchos dominios están igualmente afectados excepto, de nuevo, el test de Claves y memoria de trabajo visoespacial, más afectado en CHR, y el CI y CI premórbido más afectado en FHR-Sz. La coincidencia de ambos paradigmas de riesgo se relacionó con un peor CI premórbido, memoria verbal, velocidad de procesamiento y atención sostenida (CPT d') (E. Bora et al., 2014).

1.4.2. COGNICIÓN SOCIAL

La cognición social (CS) hace referencia a los procesos mentales que subyacen en las interacciones sociales. La CS está formada por diferentes dominios: a. La teoría de la mente es la capacidad de inferir los estados mentales de otros, sus intenciones, creencias o cómo interpretan la realidad; b. La percepción social es la capacidad de identificar las normas y claves sociales, así como el contexto social para realizar inferencias acerca de una situación social compleja; c. El estilo atributivo refleja el modo en que la gente se explica la ocurrencia de ciertos eventos positivos o negativos, si son generados por causas internas o externas; d. El procesamiento emocional es la capacidad de percibir emociones y procesar las sensaciones asociadas con un estado emocional (la percepción de emociones evalúa la capacidad del sujeto de reconocer diferentes emociones y

los test de regulación emocional evalúan la capacidad del sujeto para manejar sus emociones) (Mondragón-maya, Ramos-mastache, & Román, 2017). Precisamente estos cuatro dominios son los considerados nucleares según el proyecto SCOPE -Social Cognition Psychometric Evaluation- en el que participan expertos en autismo, esquizofrenia y psicología social.

La afectación de la cognición social en esquizofrenia está adquiriendo tal relevancia que se llega a plantear como un posible endofenotipo para este trastorno, pues cumple los cuatro criterios principales para poder considerarse como tal: Presente en los pacientes afectos independientemente del estado de la enfermedad, aparece temprano en el curso del trastorno y durante los periodos de remisión, puede ser un rasgo heredable y se observa en familiares no afectos en mayor grado que en la población general (Green, Horan, & Lee, 2015). Los dos dominios en los que existe más evidencia son la teoría de la mente y el reconocimiento de emociones. La teoría de la mente está afectada en pacientes con esquizofrenia independientemente de la tarea empleada y además correlaciona más con el ajuste funcional que otras funciones neurocognitivas. Los resultados acerca del procesamiento emocional también son consistentes, siendo el reconocimiento de emociones el dominio más explorado. Las dificultades en este dominio se asocian claramente con los síntomas negativos y el ajuste funcional, principalmente social (Mondragón-maya et al., 2017).

1.4.2.1. COGNICIÓN SOCIAL EN ESTUDIOS DE GRUPOS DE ALTO RIESGO CLÍNICO (CLINICAL HIGH RISK-CHR-) Y ALTO RIESGO GENÉTICO (FAMILIAL HIGH RISK -FHR-Sz). TEORÍA DE LA MENTE Y

RECONOCIMIENTO DE EMOCIONES

En un metaanálisis dirigido a determinar la afectación en teoría de la mente en pacientes con un primer episodio de psicosis, familiares de primer grado (FHR-Sz) (principalmente hermanos o padres) y pacientes con estado clínico de alto riesgo (CHR) además de grupo control concluyen que, los pacientes con un primer episodio de psicosis tienen un déficit sustancial que parece similar al de pacientes crónicos mientras que los dos grupos de riesgo presentan déficits modestos pero significativos, lo que lleva a hipotetizar que éste podría ser un marcador de riesgo de esquizofrenia, aunque la especificidad y la posible relación con otros déficits cognitivos necesita estudiarse en detalle (Emre Bora & Pantelis, 2013).

Una reciente revisión sistemática de la cognición social en jóvenes familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (FHR-Sz) en comparación a un grupo control sin antecedentes encuentra que el reconocimiento de emociones (RE) es el dominio más estudiado. La mayoría de los estudios de RE incluyen niños y/o adolescentes en sus muestras y los resultados difieren según el tipo de tarea empleada, evidenciándose más diferencias cuando la tarea es de identificación de emociones que cuando se trata de diferenciar. Cuatro de los once estudios encuentran peor rendimiento en el grupo de riesgo, principalmente emociones negativas como temor y asco. El segundo dominio de cognición social más estudiado es la teoría de la mente, con cuatro estudios con resultados diferentes. Dos de ellos encuentran peor rendimiento en Faux Pas y tareas de teoría de la mente de primer y segundo orden en el grupo de riesgo. No obstante, el único estudio que incluye adolescentes no encuentra diferencias en las tareas evaluadas (falsa creencia y tarea de descripción de persona). No encuentran

estudios en adolescentes que evalúen el estilo atributivo y sólo tres con foco en la regulación emocional, dos de ellos con resultados positivos (Tucci et al., 2023). Sin embargo, un importante estudio de cohortes danés, The Danish High-Risk and Resilience Study VIA7 que evalúa a niños de 7 años con riesgo familiar (202 hijos de pacientes con esquizofrenia -FHR-Sz-, 120 hijos de pacientes con trastorno bipolar -FHR-BP- y 200 controles) encuentra diferencias en una tarea de teoría de la mente (Strange Stories) con el grupo control que no mantiene la significación después de ajustes (Bonferroni). Lo mismo ocurre en las comparaciones de los dos grupos de riesgo en dos tareas de teoría de la mente (Animated Triangles Accuracy, Strange Stories-R) en las que el grupo FHR-BP rinde mejor que el FHR-Sz pero la significación no se mantiene tras ajuste. Se argumenta que puede que sea temprano para evaluar este área de desempeño al ser una función que se desarrolla a un ritmo lento y puede que se presente como un desfase en el desarrollo difícil de reconocer tan temprano. No obstante, las diferencias sí fueron significativas para el lenguaje receptivo, lenguaje pragmático, respuesta social y funcionamiento social adaptativo en comparación a controles y ninguno de estos hallazgos se encontró en el grupo FHR-BP (Christiani et al., 2019).

En una revisión de 25 estudios que incluyen jóvenes con una edad media de 19 años, considerados de alto riesgo clínico (CHR) en comparación a controles también se encuentra peor rendimiento en cognición social en el grupo de riesgo. De nuevo el procesamiento de emociones es el ámbito más evaluado. En la identificación de emociones, 7 de 11 estudios encuentran déficits en al menos una emoción, que parecen estar restringidos a tristeza, miedo o neutra. Consideran que la facilidad de algunos tests puede ser la razón de la falta de

hallazgos en algunos estudios. En la discriminación de emociones se encuentran menos diferencias, lo que podría deberse también a mayor sencillez de la tarea. En relación con la teoría de la mente, segundo ámbito más estudiado (nueve estudios) en general se evidencian más dificultades en tareas de orden mayor y en las que existe un componente verbal importante, siendo una posibilidad el factor mediador del lenguaje. También mencionan dos estudios longitudinales en los que se objetiva un peor desempeño en aquellos que posteriormente desarrollan psicosis. Hay que señalar que la percepción social y el sesgo de atribución han recibido mucha menos atención en la investigación y los escasos resultados son negativos en el primer caso y contradictorios en el segundo (Lincoln, Norkett, Frost, Gonzalez-Heydrich, & D'Angelo, 2017).

En otro grupo considerado de riesgo, niños de 9 a 14 años que cumplen la denominada "triada de antecedentes replicados de esquizofrenia" (ASz), se evaluó el Reconocimiento de Emociones Faciales. Encontraron que el grupo control (n=34) realizaba más identificaciones totales correctas que el grupo de riesgo (n=34). Además, el grupo de riesgo tendía a atribuir erróneamente la expresión "neutra" a otras expresiones, indicando un fallo en el reconocimiento de diferentes emociones. Y también etiquetaba erróneamente como "triste" la expresión "neutra" además de tener dificultad para identificar la "ira". Los síntomas de TDAH referidos por los padres predecían la identificación errónea de las caras "neutras" apreciándolas como "tristes" (Hannah Dickson, Calkins, Kohler, Hodgins, & Laurens, 2014).

Es interesante un estudio longitudinal de 49 pacientes CHR en comparación a 31 controles. La dificultad en el reconocimiento de emociones predijo en un 90% el grupo que tuvo una transición a psicosis, aunque inicialmente el rendimiento

de ambos grupos parecía similar. Las mayores dificultades de identificación fueron para el “temor” y la “ira”, a la vez que las etiquetaron erróneamente como “neutras” y tuvieron dificultades para identificar emociones más sutiles, sin que este rendimiento guardara relación con el CI. Además, síntomas subumbrales de trastorno del pensamiento se asociaron significativamente con el reconocimiento de emociones y los síntomas negativos (Corcoran et al., 2015).

1.4.2.2. COGNICIÓN SOCIAL Y RIESGO POLIGÉNICO DE ESQUIZOFRENIA

Aunque existen escasos estudios acerca de la cognición social en población menor de edad con riesgo genético, el PRS-Sz se ha relacionado específicamente con baja conducta prosocial a lo largo de la infancia y adolescencia que puede relacionar con falta de interés social y dificultades en cognición social. Además, la relación entre PRS-Sz y las dificultades en comunicación social es mayor a medida que se avanza en la adolescencia a diferencia del PRS para los Trastornos del Espectro del Autismo donde la relación con dificultades sociales es mayor en la infancia (Pourcain et al., 2018; Schlag et al., 2022).

En población sana, también diferencias individuales en el PRS-Sz, relacionan con el desarrollo de aspectos de la cognición social (velocidad en el reconocimiento de emociones y razonamiento verbal) que se detecta desde los 9 años, se relaciona de una forma lineal a lo largo del espectro de riesgo poligénico y se mantiene al controlar por inteligencia general y velocidad de respuesta psicomotora. Señalan que esta dificultad a nivel de la velocidad en vez

de la identificación podría deberse a estrategias compensatorias para mitigar una vulnerabilidad presente (Germine et al., 2016).

En una gran muestra de primeros episodios de psicosis (FEP) (n=524) en que se evidencia dificultad en el reconocimiento de emociones faciales, principalmente de temor e ira, el PRS-Sz asocia con mayores dificultades para reconocer la ira. Apoyan que el reconocimiento de emociones faciales y en concreto la ira podría tener un papel como fenotipo intermedio de psicosis (Tripoli et al., 2022).

1.4.3. COGNICIÓN GENERAL Y COGNICIÓN SOCIAL. ASPECTOS CLAVE PARA SU CONSIDERACIÓN COMO FACTORES DE RIESGO DE PSICOSIS

Dentro de las múltiples dimensiones de la cognición social y no social afectadas en esquizofrenia, se ha planteado si alguna de ellas es más relevante. Mediante el empleo de redes bayesianas, en una muestra de 173 adultos con la enfermedad, se encontró que la velocidad de procesamiento (VP) era el dominio fundamental en la cognición no social y que las demás variables cognitivas dependían de ésta. Respecto a la cognición social, el reconocimiento de emociones faciales pareció ser el más relevante (no se evaluó teoría de la mente), pero no tanto como en el caso de la VP. En los dos análisis se controló por síntomas negativos y variables demográficas. Concluyen que parece que el rendimiento en tareas de bajo orden puede determinar el rendimiento en aquellas de orden mayor en la cognición social y no social (Abplanalp et al., 2023).

2. JUSTIFICACIÓN

Existe bastante debate acerca de lo que constituye prevención en psicosis. Un pequeño porcentaje de quienes desarrollan un primer episodio llega a través de programas de detección de pródromos o CHR. También un pequeño porcentaje de los pacientes afectos de esquizofrenia tiene antecedentes familiares de primer grado (FHR-Sz). Una pregunta que lleva tiempo planteándose es si sería posible intervenir en un momento más temprano del desarrollo de forma eficaz. Rutter (Rutter, Kim-Cohen, & Maughan, 2006) distingue entre precursores y pródromos de esquizofrenia haciendo referencia a que los primeros son factores de riesgo mientras que los segundos son manifestaciones tempranas de la enfermedad, aunque en la mitad de los casos no llegue a desarrollarse. Reconoce como precursores específicos en la infancia la combinación de problemas sociales, emocionales y conductuales junto a alteraciones del desarrollo motor, cognitivo y del lenguaje, mientras que el significado de los síntomas del espectro psicótico no es tan claro. Sin embargo, la frecuencia de estos precursores en la infancia es mucho mayor que la frecuencia de la esquizofrenia en la edad adulta. Conocer los mecanismos que subyacen en el avance de una etapa a la siguiente pasa por, primeramente, identificar en la clínica niños que presenten estos precursores y, posteriormente, realizar un seguimiento longitudinal hasta la edad adulta.

En este estudio nuestro objetivo es identificar un grupo de niños que presente estos precursores, entre aquellos en seguimiento en psiquiatría infantil por presentar psicopatología con disfunción asociada que requiere tratamiento. Por tanto, no tratamos de identificar pacientes en la etapa prodrómica de la

enfermedad sino en la denominada etapa premórbida que precede a los pródromos y a la psicosis.

Nuestra aproximación es intentar identificar este grupo partiendo de aquellos con un mayor riesgo genético o un mayor riesgo clínico y la combinación de ambos. El grupo de mayor riesgo genético incluye niños con antecedentes familiares de primer o segundo grado de trastornos del espectro de la esquizofrenia. El grupo de mayor riesgo clínico incluye aquellos que presentan síntomas clínicos en la subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL. Y el grupo que combina ambos tipos de riesgo, genético y clínico, tiene antecedentes familiares y además sintomatología en “problemas de pensamiento”. Con mayor riesgo clínico nos referimos a puntuación clínica en esta subescala pero no específicamente la presencia de síntomas prodrómicos per se porque únicamente cuatro ítems de los quince que la conforman hacen referencia a síntomas de la esfera psicótica, y es la puntuación global la que ha mostrado cierta relación con riesgo de psicosis futura, sin que haya llegado a describirse si algunos síntomas concretos son los implicados.

Los niños incluidos en este estudio presentan diferentes diagnósticos clínicos y comorbilidades porque se ha descrito gran heterogeneidad clínica cuando existe psicopatología en la etapa premórbida. Por ello no se incluye específicamente y tampoco se excluye ningún paciente en base al diagnóstico clínico que presenta en la actualidad.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRINCIPAL

La hipótesis principal de este estudio es que podemos identificar, entre los niños y adolescentes que acuden a consultas de psiquiatría infanto-juvenil, un grupo de pacientes con más riesgo teórico de presentar trastornos del espectro de la esquizofrenia en el futuro en base a las características propias de la etapa premórbida de la enfermedad descritas en la literatura según el modelo basado en el neurodesarrollo. Estas características incluyen un conjunto de marcadores neuropsicológicos de vulnerabilidad (peor atención, cognición general, cognición social, función ejecutiva) y peor rendimiento motor, unido a síntomas clínicos de “problemas de pensamiento”, “problemas sociales” y “aislamiento/depresión” según la escala CBCL.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS

1. En la comparación de dos grupos de niños en seguimiento en psiquiatría infanto-juvenil, uno de ellos “con antecedentes familiares” de trastornos del espectro de la esquizofrenia (de primer y segundo grado) y otro “sin antecedentes familiares”, similar en edad, sexo y diagnóstico principal, el grupo “con antecedentes familiares” presentará, al margen de sus diagnósticos principales, más marcadores de vulnerabilidad del neurodesarrollo (peor atención, cognición general, cognición social, función ejecutiva y rendimiento

motor) y más síntomas en “problemas de pensamiento”, “problemas sociales” y “aislamiento/depresión” en la escala clínica CBCL. En este grupo también será más probable encontrar un diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo (DSM-5).

2. En la muestra total incluyendo los sujetos con y sin antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia, la subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL discriminará dos grupos, uno “con problemas de pensamiento” y otro “sin problemas de pensamiento”. El grupo “con problemas de pensamiento” presentará más marcadores de vulnerabilidad del neurodesarrollo (peor atención, cognición general, cognición social, función ejecutiva y rendimiento motor) y más síntomas de “aislamiento/depresión” y “problemas sociales” en la escala CBCL. En este grupo también será más probable encontrar un diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo (DSM-5) y más antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia. Algunas de las variables clínicas, neuropsicológicas o sociodemográficas serán predictoras de la pertenencia a este grupo con más riesgo clínico, “con problemas de pensamiento”.
3. En la muestra total, la interacción de un mayor riesgo familiar (antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia) con riesgo clínico (puntuaciones elevadas en “problemas de pensamiento”) asociará más marcadores de vulnerabilidad del neurodesarrollo (peor atención, cognición general, cognición social, función ejecutiva y rendimiento motor) y más

síntomas de “aislamiento/depresión” y “problemas sociales” en la escala clínica CBCL.

3.2. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Comparar el grupo “con antecedentes familiares” y el grupo “sin antecedentes familiares” en su rendimiento cognitivo (atención, cociente intelectual total y cinco índices principales, reconocimiento de emociones, teoría de la mente y función ejecutiva), funcionamiento motor y subescalas clínicas de la CBCL.
2. Comparar el grupo “con problemas de pensamiento” y el grupo “sin problemas de pensamiento” en su rendimiento cognitivo (atención, cociente intelectual total y cinco índices principales, reconocimiento de emociones, teoría de la mente y función ejecutiva), funcionamiento motor, subescalas clínicas restantes de la CBCL, diagnósticos DSM-5 actuales y presencia de antecedentes familiares en el espectro de la esquizofrenia.

Determinar qué variables clínicas, neuropsicológicas o sociodemográficas predicen la pertenencia a este grupo de mayor riesgo clínico “con problemas de pensamiento”.
3. Explorar si la combinación de ambos riesgos, genético y clínico confiere mayor afectación en el rendimiento cognitivo (atención, cociente intelectual total y cinco índices principales, reconocimiento

de emociones y función ejecutiva), funcionamiento motor y psicopatología general según la CBCL total.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Seleccionar entre los niños y adolescentes en seguimiento en las consultas externas de psiquiatría por cualquier motivo clínico un grupo “con antecedentes familiares” de primer o segundo grado de trastornos del espectro de la esquizofrenia y posteriormente otro grupo “sin antecedentes familiares” pero comparable en edad, sexo y diagnósticos principales.
2. Describir la frecuencia y presentación en la muestra total de los marcadores neuropsicológicos en estudio (atención, cociente intelectual total y cinco índices principales, reconocimiento de emociones, teoría de la mente y función ejecutiva), funcionamiento motor, subescalas clínicas de la CBCL y diagnósticos DSM-5 actuales.
3. Comparar las mencionadas variables clínicas y neuropsicológicas en función del sexo y edad de los pacientes.
4. Identificar un grupo de pacientes con puntuaciones en el rango límite y clínico de la subescala “problemas de pensamiento” (postulada como screening en la detección de estados clínicos de riesgo de psicosis en menores) en esta muestra.

4. MÉTODOS

4.1. PARTICIPANTES

Se ofrece participar en el estudio a niños y adolescentes de 7 a 16 años derivados desde Pediatría a consultas externas de psiquiatría infantil en ambas áreas de salud de Valladolid (población 520000 habitantes).

Se selecciona inicialmente una muestra de pacientes con antecedentes familiares de psicosis del espectro de la esquizofrenia (primer o segundo grado) con el objetivo de reclutar sujetos con mayor riesgo genético que el de la población general que acude a consulta. Se incluyen todos los pacientes que acceden a participar, independientemente del diagnóstico otorgado por el psiquiatra a cargo, siempre que presenten psicopatología y disfunción asociada, requieran seguimiento en la unidad de salud mental y presenten antecedentes familiares.

Posteriormente se selecciona una segunda muestra, a partir de la base de datos general de las consultas, de pacientes sin antecedentes familiares de primer, segundo o tercer grado de psicosis (afectiva o del espectro de la esquizofrenia), comparable a la anterior en términos de edad, sexo y diagnósticos clínicos. El motivo de seleccionar este segundo grupo similar en estas tres variables es poder realizar comparaciones de las variables neuropsicológicas y de rendimiento motor objeto de estudio, y que las diferencias observadas no se deban a características directamente relacionadas con el diagnóstico principal, edad o sexo. Es decir, si en uno de los grupos, por ejemplo, fueran mucho más frecuentes los trastornos del neurodesarrollo (TDAH, TEA, trastorno de la

coordinación motora o trastorno del lenguaje), en este grupo sería más probable encontrar dificultades en el rendimiento motor, la atención o cognición que si fueran más frecuentes los trastornos afectivos o de ansiedad. El propósito es conocer si hay diferencias subyacentes en el rendimiento en estas pruebas en el grupo de mayor riesgo genético, que pueden ser sutiles, siguiendo el concepto de endofenotipo, independientemente del diagnóstico clínico transversal otorgado al paciente en este momento.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Niños y adolescentes de 7 a 16 años que requieren seguimiento en consultas de psiquiatría infantil por presentar síntomas clínicos relevantes, con y sin antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Traumatismo craneoencefálico moderado
- Uso de sustancias pasado o actual
- Enfermedad neurológica
- Discapacidad intelectual (CI<70)
- Antecedentes personales de psicosis o síntomas prodrómicos

4.4. PROCEDIMIENTO

El estudio es aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del área de salud Valladolid Este. Se obtiene consentimiento informado escrito de los padres o cuidadores principales y de los pacientes.

En entrevista a los padres o cuidadores principales se recogen datos relativos a la historia familiar psiquiátrica e información sociodemográfica. Se estima el índice socioeconómico mediante el Hollingshead Four-Factor Index of Socioeconomic Status (SES-Child) que combina las dimensiones ocupación laboral y nivel educativo de los padres y establece un valor entre 8 y 66 (un valor mayor corresponde con un mayor índice socioeconómico). Los diagnósticos clínicos de los niños son los asignados por el psiquiatra a cargo del paciente, basados en criterios DSM-5.

Los padres completan dos cuestionarios, la adaptación española del inventario de conducta en niños CBCL de Achenbach (Child Behaviour Checklist -CBCL-) que evalúa sintomatología actual observada y el cuestionario BRIEF-2 de Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (Behaviour Rating Inventory of Executive Function, Second Edition -BRIEF-2-). Los padres completan estos cuestionarios en el hospital con posibilidad de consultar dudas y supervisión final por parte del investigador de la correcta cumplimentación.

Cada niño realiza cuatro pruebas a lo largo de dos sesiones de una hora de duración, el Test de Ejecución Continua de Conners (Conners Continuous Performance Test 3rd Edition -CPT-3-), la Batería para la Evaluación del Movimiento (Movement Assessment Battery for Children - Second Edition -MABC-2-), las pruebas de cognición social (teoría de la mente y reconocimiento de emociones) de la batería Neuropsicológica Infantil (Developmental NEUROPSYchological Assessment -NEPSY-II-) y la escala de inteligencia Wechsler para niños (Wechsler Intelligence Scale for Children -WISC-V-).

4.5. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Escala CBCL de Achenbach (Child Behaviour Checklist -CBCL-)

La escala CBCL (de Achenbach System of Empirically Based Assessment - ASEBA-) es un instrumento completado por padres ampliamente utilizado para evaluar psicopatología en niños y adolescentes. Esta escala autoadministrada consiste en 113 preguntas que se puntúan de 0 a 2 y hacen referencia a la conducta observada durante los seis meses previos. Se puede emplear para evaluar el comportamiento de niños y adolescentes entre los 6 y 18 años. Se obtienen ocho subescalas sindrómicas: “ansiedad/depresión”, “aislamiento/depresión”, “quejas somáticas”, “problemas sociales”, “problemas de pensamiento”, “problemas de atención”, “conducta disruptiva” y “conducta agresiva”. También se obtienen dos factores principales que agrupan algunos de los previos, “Internalizante” (engloba “ansiedad/depresión”, “aislamiento/depresión” y “quejas somáticas”) y “Externalizante” (combina “conducta disruptiva” y “conducta agresiva”). La escala CBCL ofrece puntuaciones T basadas en edad y sexo para establecer los puntos de corte entre la normalidad (<65), las conductas límite (≥ 65 y <69) y la patología (≥ 69) y ha sido traducida al castellano y validada en población española (*Baremos para CBCL 6-18(2001). Población española. Unitat d’Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del desenvolupament, 2013*)

Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF-2 Parent Form)

La Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF-2 Parent Form) es un instrumento desarrollado para ser completado por padres de niños entre los 5 y 18 años de edad. Permite evaluar los aspectos más cotidianos y conductuales

de las funciones ejecutivas observables en el entorno familiar obteniendo ocho escalas clínicas que se agrupan en tres índices diferentes (Índice de Regulación Conductual, Índice de Regulación Emocional, Índice de Regulación Cognitiva) y una puntuación general (Índice Global de Función Ejecutiva -IGE-). Se considera que existe un problema clínicamente significativo si la puntuación T está por encima de 70 y potencialmente clínico si se sitúa en el rango 65-69. Puntuaciones por debajo de 65 se consideran normales.

-El Índice de Regulación Conductual (IRCN) está formado por las escalas “inhibición” (evalúa el control inhibitorio y la impulsividad) y “supervisión de sí mismo” (ser consciente del impacto de la propia conducta en otras personas).

-El Índice de Regulación Emocional (IREM) está compuesto por las escalas “flexibilidad” (cambio del foco de atención, transiciones y solución de problemas de forma flexible) y “control emocional” (capacidad de modular las respuestas emocionales).

-El Índice de Regulación Cognitiva (IRCG) incluye cinco escalas: “iniciativa” (capacidad de iniciar tareas o generar nuevas ideas o estrategias de resolución de problemas de forma autónoma), “memoria de trabajo” (capacidad de retención temporal de información en mente para completar una tarea), “planificación y organización” (ordenar y priorizar la información, plantear objetivos y secuenciar los pasos necesarios, comprender y comunicar los conceptos clave, anticiparse a situaciones futuras), “supervisión de la tarea” (valorar la ejecución de un trabajo durante y después de realizar la tarea y asegurarse la consecución del objetivo) y “organización de materiales” (mantener de forma ordenada el espacio de juego y trabajo).

Este instrumento ha sido traducido y validado en España (Gioia et al., 2017).

Test de ejecución continua de Conners (CPT-3)

El test de ejecución continua de Conners (CPT-3) evalúa de forma informatizada problemas relacionados con la atención en individuos a partir de los 8 años de edad. Durante los 14 minutos de duración de la prueba se muestran sucesivamente 360 estímulos diferentes consistentes en letras, ante las cuales el sujeto tiene que dar una respuesta presionando la barra espacio, excepto cuando aparece la letra que no es objetivo, la "X". Se obtienen diferentes puntuaciones T. La medida denominada Detectability (d') evalúa la capacidad de discriminación del individuo entre los estímulos objetivo y los que no lo son. Valores medios se sitúan entre 45-54 y valores medios-altos entre 55-59. Una puntuación T elevada (por encima de 60) indica peor rendimiento. Los datos normativos consisten en los resultados obtenidos de 1400 casos representativos del censo poblacional de los EEUU (Conners, 2014).

Batería de Evaluación del Movimiento para niños (MABC-2)

La Batería de Evaluación del Movimiento para niños (MABC-2) es una prueba de administración individual estandarizado, bien establecido como herramienta de investigación, diseñado para identificar y describir alteraciones en el rendimiento motor en niños y adolescentes de los 3 a los 16 años de edad. Para cada rango de edad existen 8 pruebas que evalúan tres dominios específicos: Destreza manual, Puntería y atrape y Equilibrio. También se obtiene una Puntuación Total. Los resultados se expresan en puntuaciones escalares (PE) y percentiles (Pc) de modo que una puntuación mayor implica mejor rendimiento. La PE media es 10, puntuaciones entre 6 y 7 indican riesgo de problemas motores y ≤ 5 rendimiento claramente bajo, compatible con un Trastorno del Desarrollo de la

Coordinación. Esta prueba ha sido validada en población Española (Henderson, Sugden, Barnett, Ruiz Perez, & L, 2012)

Cognición social de la Batería Neuropsicológica Infantil (NEPSY-II)

La Batería Neuropsicológica Infantil (NEPSY-II) es un instrumento muy completo que evalúa diferentes dominios cognitivos. Las pruebas de Percepción Social están diseñadas para niños de 3 a 16 años de edad y evalúan tres áreas: Reconocimiento de Emociones, Teoría de la mente verbal y Teoría de la mente contextual (emociones en relación con claves contextuales). La prueba Reconocimiento de Emociones está diseñada para evaluar la capacidad de un niño para distinguir emociones faciales habituales (alegría, tristeza, miedo, ira, asco y neutra), determinar si dos niños diferentes muestran el mismo afecto y emparejar distintos niños con el mismo afecto. Los resultados se expresan como puntuaciones escalares (PE) de modo que la media es 10 y la Desviación Estándar (DE) 3 (el 70% de los niños obtendrían un resultado situado entre el 7 y el 13; una puntuación más baja indicaría dificultades en la identificación de las emociones).

La prueba Teoría de la Mente mide la capacidad del niño para comprender las percepciones y experiencias de los demás y utilizar este conocimiento para responder preguntas. En la tarea verbal se muestra una imagen y se describe la situación relacionada con la imagen; seguidamente se formula una pregunta que requiere que el niño comprenda el punto de vista de otra persona (incluye los constructos “ver lleva a saber”, “falsa creencia”, “reconocimiento de actos mentales”, “imitación/fingimiento”, “distinción entre mental y físico”, “engaño”, “doble engaño”, “apariencia-realidad” y “comprensión del lenguaje figurativo”).

En la tarea contextual se evalúa la capacidad del niño para reconocer emociones en la cara de un personaje y comprender la relación entre la emoción y el contexto social mostrado. Una puntuación baja indica déficits de la comprensión de las perspectivas, experiencias e ideas de los demás. Los resultados se ofrecen en puntuaciones percentiles. Esta batería ha sido validada en España (Korkman, Kirk, & Kemp, 2014).

Escala de Inteligencia de Wechsler para niños V (WISC-V)

La Escala de Inteligencia de Wechsler para niños V (WISC-V) es la versión más reciente de la herramienta de evaluación de aptitud intelectual más ampliamente empleada en la infancia. Proporciona una evaluación amplia de la aptitud intelectual general (Cociente de Inteligencia Total -CIT-) y cinco índices principales (Comprensión Verbal, ICV; Visoespacial, IVE; Razonamiento fluido, IRF; Memoria de trabajo, IMT y Velocidad de procesamiento, IVP). Las diez pruebas principales se han de aplicar para obtener estos cinco índices principales y siete de estas pruebas se utilizan para obtener el CIT. La media de la Puntuación Compuesta es 100 y la Desviación Estándar 15. Las pruebas que incluye cada índice principal son las siguientes:

-Índice de Comprensión Verbal (Semejanzas y Vocabulario)

-Índice Visoespacial (Cubos y Puzles visuales)

-Índice de Razonamiento Fluido (Matrices y Balanzas)

-Índice de Memoria de trabajo (Dígitos y Span de dibujos)

-Índice de Velocidad de Procesamiento (Claves y Búsqueda de símbolos)

-Cociente de Inteligencia Total (se obtiene con Semejanzas, Vocabulario, Cubos, Matrices, Balanzas, Dígitos y Claves)

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza la prueba Shapiro-Wilk para determinar si las variables objeto de estudio siguen una distribución normal ($p \leq 0,05$) y en función de esto emplear test paramétricos o no paramétricos.

Se emplea la prueba T de Student de muestras independientes para las variables continuas con distribución normal y U de Mann-Whitney para las variables continuas que no siguen una distribución normal.

Para examinar asociaciones entre variables categóricas se emplea la prueba de independencia de chi-cuadrado.

Se establece un nivel de significación bajo ($p \leq 0,005$) para minimizar errores tipo I pues se analizan múltiples variables.

Se realizan comparaciones de las variables clínicas y neuropsicológicas objeto de estudio según la edad y el sexo. Para examinar la asociación entre la edad y variables continuas se realizan correlaciones lineales (coeficiente de correlación de Pearson) y para evaluar variables categóricas se establecen dos grupos, niños (≤ 12 años) y adolescentes (≥ 13 años).

Se realizan comparaciones de las variables clínicas y neuropsicológicas entre los grupos “con antecedentes familiares” y “sin antecedentes familiares” de trastornos del espectro de la esquizofrenia (T de Student de muestras independientes o U de Mann-Whitney y chi-cuadrado).

Posteriormente, la muestra se divide en dos grupos definidos por la presencia o ausencia de puntuaciones significativas (las situadas en el rango límite o clínico)

en la subescala “problemas de pensamiento” y se realiza la comparación entre ambos grupos (“con problemas de pensamiento” y “sin problemas de pensamiento”) para todas las variables clínicas y neuropsicológicas (T de Student de muestras independientes o U de Mann-Whitney y chi-cuadrado).

Con el objetivo de determinar qué variables se establecen como predictoras para pertenecer al grupo de mayor riesgo clínico “con problemas de pensamiento”, se realiza un análisis de regresión logística univariante incluyendo todas las variables clínicas y neuropsicológicas (atención CPT d’, cociente intelectual total y cinco índices principales del WISC, reconocimiento de emociones, teoría de la mente verbal y total, función ejecutiva global y tres subíndices del BRIEF, funcionamiento motor, subescalas clínicas de la CBCL, cumplimiento de criterios DOPSS, presencia de diagnóstico de TDAH combinado, presencia de segundo diagnóstico comórbido) además de posibles factores de confusión (sexo, edad, entorno rural/urbano y SES). Se seleccionan para incluir en el modelo multivariante (modelo por pasos hacia atrás -step wald-) como variables independientes predictoras aquellas cuyo p -valor $<0,1$ (eliminando las variables que presentan colinealidad) y como variable categórica dependiente la pertenencia o no al grupo “con problemas de pensamiento”.

Finalmente, se realiza un análisis ANCOVA para explorar si existe interacción entre el riesgo genético y el riesgo clínico sobre las variables neuropsicológicas y psicopatología general. Se incluyen como factores los grupos “con antecedentes familiares” / “sin antecedentes familiares” y “con problemas de pensamiento” / “sin problemas de pensamiento”; como variables dependientes continuas CPTd’, CIT (WISC-V), reconocimiento de emociones, funcionamiento motor, función

ejecutiva global y CBCL total. En un segundo análisis se incluyen además como covariables la edad, sexo y SES.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL

La muestra del estudio está formada por 75 niños y adolescentes reclutados en las consultas externas de psiquiatría infanto-juvenil del Hospital Clínico Universitario y el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Se seleccionan específicamente 45 pacientes con al menos un antecedente familiar de trastorno del espectro de la esquizofrenia, la mayoría de segundo grado (n=38), cuatro de primer grado y tres pacientes con ambos, un antecedente de primer grado y otro de segundo grado. Tres pacientes además presentan un antecedente de segundo grado con diagnóstico de trastorno bipolar. Los 30 pacientes restantes no tienen antecedentes familiares de psicosis en primer, segundo o tercer grado. La información relativa a la historia familiar se obtiene durante la entrevista a los padres o cuidadores principales.

El rango de edad de los participantes es de 7 a 16 años (media=12,2, DT=2,5; mediana=13, RIQ=4). El 53,3% (n=40) de la muestra son varones. La mayoría (73,3%, n=55) residen en zona urbana. Respecto al nivel socioeconómico evaluado mediante el Hollingshead Social Status, el rango es muy amplio, entre 8 y 58 (media=35, DT=13,6; mediana=35, RIQ=25).

La mayoría de los pacientes han sido diagnosticados por su psiquiatra habitual de al menos un diagnóstico según criterios DSM-5. Los diagnósticos más frecuentemente referidos son los trastornos del neurodesarrollo (65,3% de la muestra -32% TDAH combinado, TDAH-DA 14,7%, TDAH sin especificar 4%,

trastorno específico del aprendizaje 5,3%, trastorno del espectro del autismo 4%, trastorno del neurodesarrollo sin especificar 4%, trastorno de la comunicación 1,3%-). El siguiente diagnóstico más frecuente es el grupo de los trastornos adaptativos (9,3%), seguido de trastornos depresivos (8%) y trastornos de ansiedad (8%). También aparecen el trastorno negativista-desafiante (4%) y el trastorno disociativo (1,3%). El 4% de la muestra no cumple criterios diagnósticos completos de ningún trastorno según criterios DSM-5 en el momento del estudio. El 28% de la muestra tiene un diagnóstico secundario, de los cuales la mitad son trastornos del neurodesarrollo.

La mayoría de los participantes son diestros (85,3%) y durante el proceso de evaluación la mayor parte no ha tomado psicofármacos (82,7%). Varios tienen prescritos estimulantes pero se les indica que no lo tomen los días que realizan las pruebas. No obstante, cuatro pacientes (5,2%) sí toman metilfenidato, dos pacientes (2,6%) guanfacina, seis (7,8%) ISRS y uno (1,3%) mantiene una dosis baja de aripiprazol.

Las características clínicas de la muestra y los resultados de la evaluación neuropsicológica se presentan en la Tabla 1. Tras realizar prueba de Shapiro-Wilk de normalidad ($p \leq 0,05$), las variables que siguen una distribución normal aparecen descritas por la media y desviación típica -DT- y las variables que no siguen una distribución normal por la mediana y el rango intercuartil -RIQ-. Al determinar las medidas de tendencia central de la muestra total, la media de la escala "internalizante" de la CBCL se sitúa en el límite bajo del rango "límite" (puntuación $T \geq 65$ hasta 69), así como las medianas de las subescalas "ansiedad/depresión", "problemas de pensamiento" y "problemas de atención". También la media del Índice Global de Función Ejecutiva -IGE- según el BRIEF

y la mediana del “Índice de Regulación Cognitiva -IRCG-”, se sitúan en el rango “potencialmente clínico”, según los baremos por edad y sexo (puntuación T \geq 65 hasta 69). Además, el rendimiento de los pacientes en reconocimiento de emociones y funcionamiento motor están ambos por debajo de la media correspondiente para su edad. En la tarea de reconocimiento de emociones, la puntuación escalar -PE- se encuentra aproximadamente media desviación estándar por debajo de lo esperado (PE media=8,43, DT=2,3) y el funcionamiento motor una desviación estándar por debajo (PE mediana=7, RIQ=4), por tanto en el límite de consideración de riesgo de problemas motores. El cociente intelectual total y sus diferentes componentes se sitúan en el rango de rendimiento medio, al igual que la atención sostenida (CPT d’).

| | N | Media (DT) | Mediana (RIQ) |
|--------------------------------------|----------|------------------------|---------------|
| CBCL valor T | 75 | | |
| -Ansiedad/depresión | | - | 66 (13) |
| -Aislamiento/depresión | | - | 63 (19) |
| -Quejas somáticas | | - | 62 (17) |
| -Problemas sociales | | - | 61 (13) |
| -Problemas de pensamiento | | - | 65 (15) |
| -Problemas de atención | | - | 65 (16) |
| -Conducta disruptiva | | - | 57 (11) |
| -Conducta agresiva | | - | 58 (12) |
| -Internalizante | | 65,5 (11) | - |
| -Externalizante | | 58,1 (10) | - |
| -Total | | - | 64 (13) |
| BRIEF valor T | 73 | | |
| -IRCN | | 63,7 (14,9) | - |
| -IREM | | 62,4 (14,5) | - |
| -IRCG | | - | 66 (26) |
| -IGE | | 66,2 (14,3) | - |
| NEPSY PE | 75 | | |
| -Reconocimiento emociones | | 8,4 (2,3) | - |
| MABC PE | 75 | | |
| -Destreza manual | | 7,7 (3,3) | - |
| -Puntería y atrape | | 7,5 (3,3) | - |
| -Equilibrio | | - | 7 (6) |
| -TOTAL | | - | 7 (4) |
| WISC-V (puntuación compuesta) | 70 | | |
| -ICV | | 107,4 (12,5) | - |
| -IVE | | 105,4 (12,9) | - |
| -IRP | | 100,43 (13,5) | - |
| -IMT | | 104,2 (14,3) | - |
| -IVP | | - | 95 (16) |
| -CIT | | 102,8 (12,5) | - |
| CPT d' valor T | 75 | 53,4 (9,3) | - |
| | N | FRECUENCIAS (%) | |
| NEPSY | 75 | | |
| Teoría de la mente TOTAL (Pc) | | Pc<25 | 22,7 |
| | | Pc26-50 | 29,3 |
| | | Pc51-75 | 34,7 |
| | | Pc>75 | 13,3 |

Tabla 1. Características clínicas y neuropsicológicas de la muestra total

5.1.1. DIFERENCIAS EN RELACIÓN CON EL SEXO

Con el objetivo de explorar si existen diferencias relevantes en las variables objeto de estudio en función del sexo (40 varones y 35 mujeres) se realizan comparaciones entre ambos grupos. Existen diferencias significativas en destreza manual ($p=0,000$) con peor rendimiento en varones y tendencias en otras medidas motoras en la misma dirección, en puntuación total (media PE 5,9 versus 7,8; $p=0,019$), y Equilibrio ($p=0,018$) (Gráfico 1.1). En los varones también se observa tendencia a más baja velocidad de procesamiento (94,2 versus 101,7; $p=0,012$) (Gráfico 1.2.). Además, los varones presentan con más frecuencia (85%) un trastorno del neurodesarrollo en comparación a las mujeres (42,8%) ($p=0,013$).

Por tanto los varones presentan una peor destreza manual y cierta tendencia a menor velocidad de procesamiento y más trastornos del neurodesarrollo.

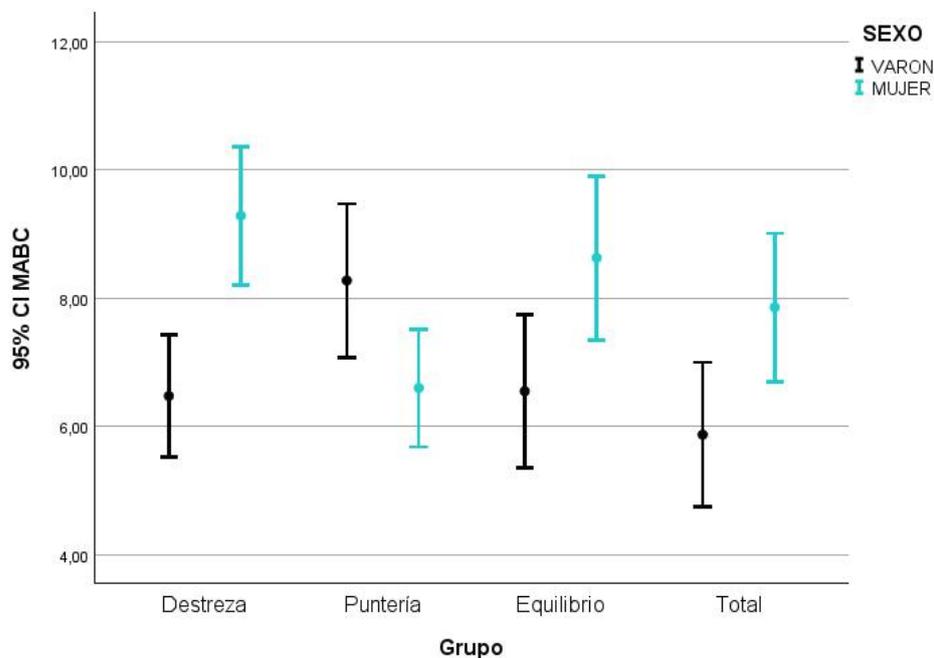


Gráfico 1.1. Rendimiento motor en varones y mujeres

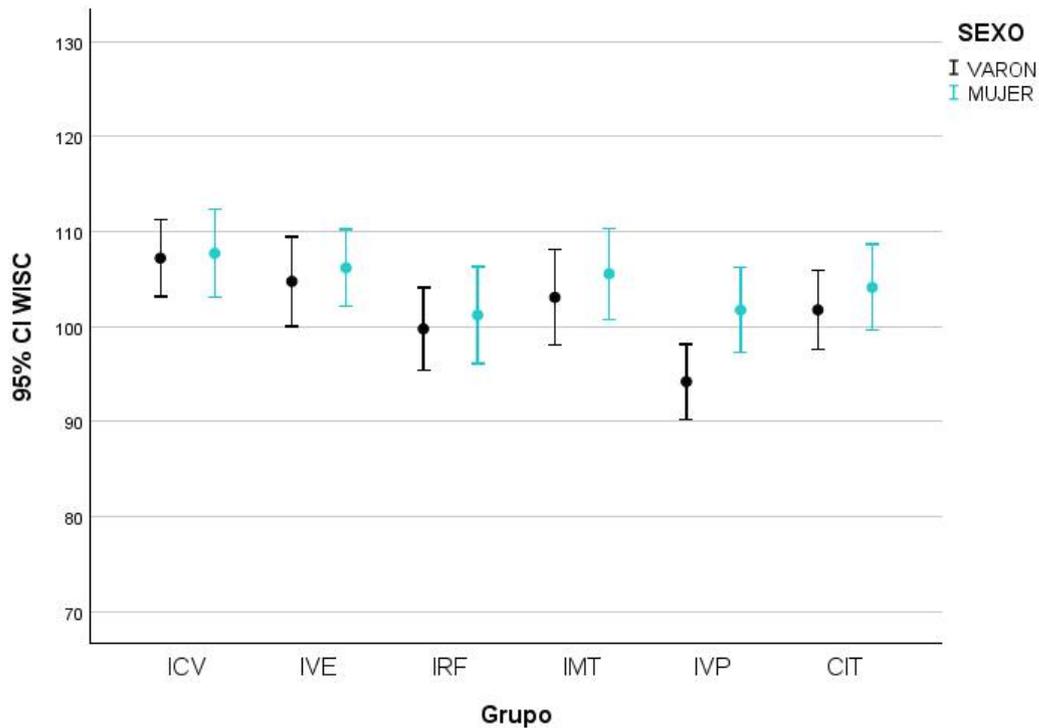


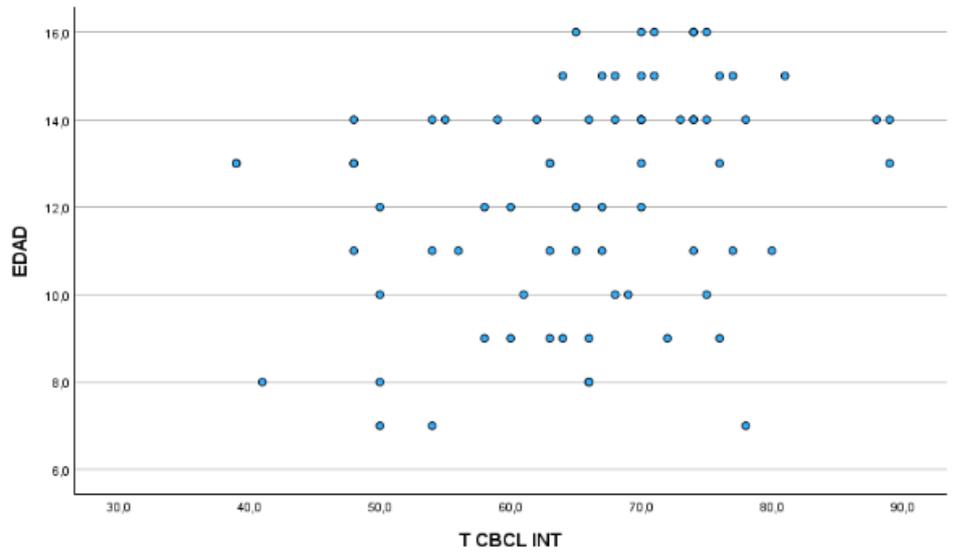
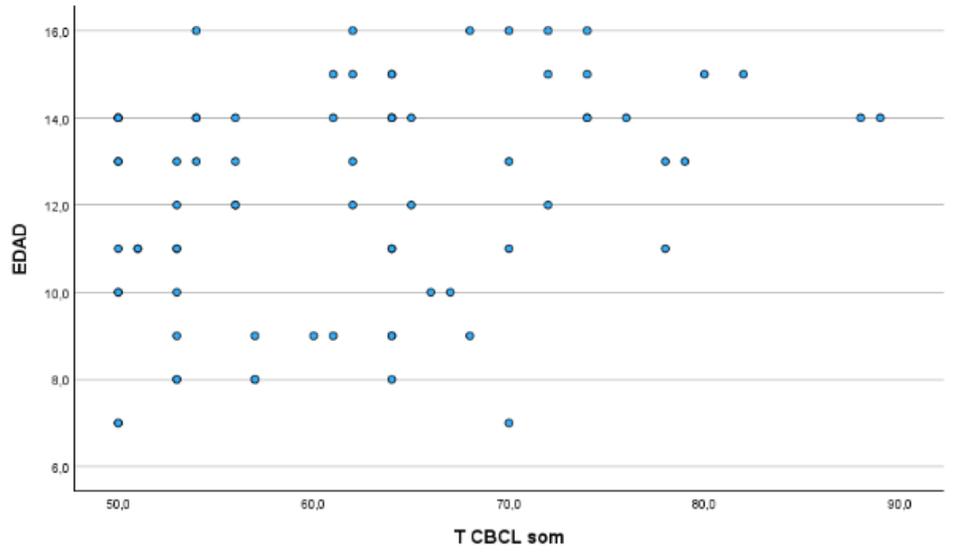
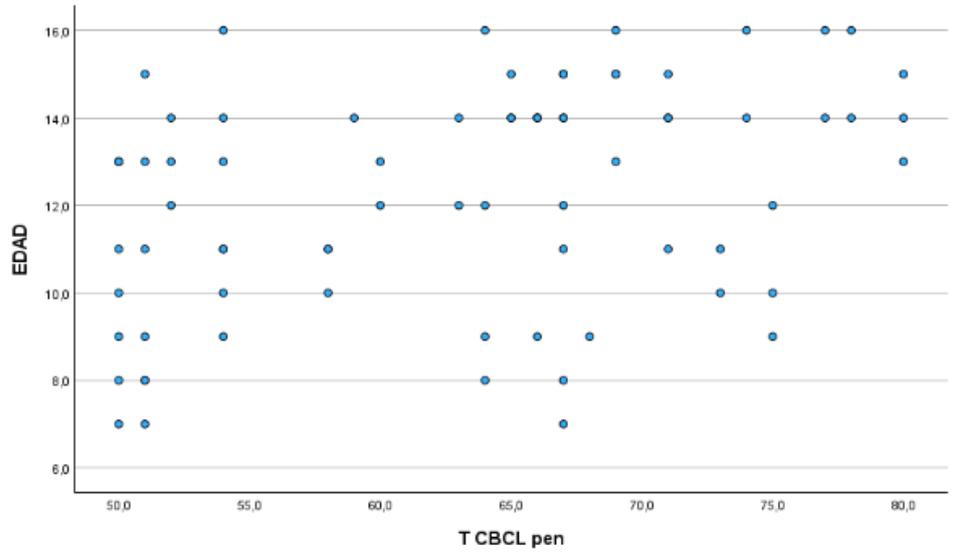
Gráfico 1.2. Rendimiento cognitivo (WISC-V) en varones y mujeres

5.1.2. DIFERENCIAS EN RELACIÓN CON LA EDAD

Se obtienen correlaciones positivas débiles significativas entre la edad y las escalas de la CBCL “problemas de pensamiento” ($r=0,37^{**}$, $p=0,001$) y “problemas somáticos” ($r=0,33^{**}$, $p=0,004$) (Gráficos 2.1 y 2.2).

Otras tendencias a correlaciones positivas débiles se encuentran en la subescala “internalizante” ($r=0,29^*$, $p=0,013$) (Gráfico 2.3.).

Por tanto, una mayor edad se relaciona de forma débil con más “problemas somáticos” y más “problemas de pensamiento” y tendencia en sintomatología “internalizante”.



Gráficos 2.1, 2.2 y 2.3. Correlaciones entre edad y subescalas “problemas de pensamiento” (TCBCL pen), “problemas somáticos” (TCBCL som) e “internalizante” (TCBCL INT) de la CBCL

5.2. COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON HISTORIA FAMILIAR DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA (FHR-Sz) Y SIN ANTECEDENTES (NO-FHR-Sz)

Ambos grupos son comparables, sin diferencias estadísticamente significativas, en características sociodemográficas (edad, sexo, nivel socioeconómico, residencia en zona rural/urbana), mano dominante o diagnóstico (Tablas 2 y 3).

En relación con las variables clínicas y neuropsicológicas (Tabla 4), sólo la subescala “problemas de atención” de CBCL muestra diferencias significativas ($p=0,003$) con puntuaciones más elevadas y pertenecientes al rango clínico en el grupo NO-FHR-Sz (Gráfico 3.1.) que coinciden con una tendencia a una peor atención sostenida en CPT d’ ($p=0,01$) (Gráfico 3.2.) de poca relevancia clínica en las diferencias observadas pues el grupo NO-FHR-Sz se sitúa en valores medios-altos (55-59) y el FHR-Sz en valores medios (45-54).

| | | CON ANTECEDENTES FAMILIARES FHR-Sz (n=45) | SIN ANTECEDENTES FAMILIARES NO-FHR-Sz (n=30) | |
|--|---------------|---|--|---------|
| SEXO | N (%) | 25 (55,5) | 15 (50) | |
| | | 20 (44,4) | 15 (50) | |
| Edad | Mediana (RIQ) | 12 (4) | 13,5 (4) | |
| Zona de residencia | N (%) | 33 (73,3) | 22(73,3) | |
| | | 12 (26,6) | 8(26,6) | |
| Nivel socioeconómico (Hollingshead Social Economical Status -SES-) | Mediana (RIQ) | 32 (26) | 38 (25,3) | |
| Mano dominante | N (%) | 37(82,2) | 27 (90) | |
| Diestro | | 7 (15,5) | 3 (10) | |
| Zurdo | | 1 (2,2) | | |
| Tratamiento psicofarmacológico | N (%) | 38 (84,4) | 24 (80) | |
| | | Ninguno | 1 (2,2) | 0 |
| | | Aripiprazol | 2 (4,4) | 2 (6,7) |
| | | Metilfenidato | 3 (6,7) | 3 (10) |
| | | ISRS | 1 (2,2) | 1 (3,3) |
| | | Guanfacina | | |

Tabla 2. Características sociodemográficas de los grupos FHR-Sz y NO-FHRSz

| | | CON ANTECEDENTES FAMILIARES FHR-Sz (n=45) | SIN ANTECEDENTES FAMILIARES NO-FHR-Sz (n=30) |
|---|-------|--|---|
| Trastornos del neurodesarrollo | N (%) | 26 (57,8) | 23 (76,7) |
| -TDAH combinado | | 13 | 11 |
| -TDAH-DA | | 4 | 7 |
| -TDAH sin especificar | | 1 | 2 |
| -TEA | | 2 | 1 |
| -Trastorno de aprendizaje | | 3 | 1 |
| -Trastorno del lenguaje | | 1 | 0 |
| -Trastorno del neurodesarrollo sin especificar | | 2 | 1 |
| Trastornos depresivos | N (%) | 4 (8,9) | 2 (6,7) |
| Trastornos de ansiedad | N (%) | 3 (6,7) | 3 (10) |
| Trastornos relacionados con el trauma y estrés | N (%) | 5 (11,1) | 2 (6,7) |
| Trastornos disociativos | N (%) | 1 (2,2) | 0 |
| Trastornos del comportamiento y del control de los impulsos | N (%) | 3 (6,7) | 0 |
| No cumple criterios DSM-5 | N (%) | 3 (6,7) | 0 |

Tabla 3. Diagnósticos principales de los grupos FHR-Sz y NO-FHR-Sz

| | CON ANTECEDENTES FAMILIARES FHR-Sz (n=45) | | SIN ANTECEDENTES FAMILIARES NO-FHR-Sz (n=30) | | Sig p |
|-------------------------------------|---|---------------|--|---------------|-------|
| | Media (DT) | Mediana (RIQ) | Media (DT) | Mediana (RIQ) | |
| CBCL valor T | | | | | |
| -Ansiedad/depresión | - | 65 (17) | - | 67 (11) | 0,4 |
| -Aislamiento/depresión | - | 64 (20) | - | 63 (11,5) | 0,6 |
| -Quejas somáticas | - | 57 (14,5) | - | 64 (15) | 0,1 |
| -Problemas sociales | - | 59 (13) | - | 66 (12) | 0,06 |
| -Problemas pensamiento | - | 64 (14) | - | 67 (22) | 0,2 |
| -Problemas de atención | - | 61 (13) | - | 69,5 (14,5) | 0,003 |
| -Conducta disruptiva | - | 54 (11,5) | - | 60 (7) | 0,01 |
| -Conducta agresiva | - | 57 (11) | - | 61 (14,3) | 0,03 |
| -Internalizante | 63,8 (11,9) | | 68,2 (9) | | 0,1 |
| -Externalizante | 56 (10,3) | | 61,4 (8,7) | | 0,02 |
| -Total | - | 63 (13,5) | - | 66,5 (9,5) | 0,02 |
| BRIEF valor T | | | | | |
| -IRCN (conductual) | 60,44 (14,3) | - | 68,5 (14,8) | - | 0,02 |
| -IREM (emocional) | 61,07 (14,2) | - | 64,3 (15) | - | 0,3 |
| -IRCG (cognitiva) | - | 61 (24) | - | 71 (23) | 0,03 |
| -IGE (global) | 63,23 (13,8) | - | 70,5 (14,1) | - | 0,03 |
| NEPSY PE | | | | | |
| -Reconocimiento de emociones | 8,3 (2,5) | - | 8,6 (1,9) | - | 0,6 |
| CPT d' valor T | 51,4 (9,6) | - | 56,6 (7,8) | - | 0,01 |
| WISC-V | | | | | |
| - CIT | 102,7 (12) | - | 103 (13,3) | - | 0,9 |
| - MT | 100 (18) | - | 111 (19) | - | 0,02 |
| MABC PE total | - | 7 (4) | - | 8(6) | 0,3 |
| | FRECUENCIAS (%) | | FRECUENCIAS (%) | | |
| NEPSY Teoría de la mente TOTAL (Pc) | Pc≤25 (28,9) Pc>25 (71,1) | | Pc≤25 (13,3) Pc>25 (86,7) | | 0,09 |

Tabla 4. Características clínicas y neuropsicológicas de ambos grupos FHR-Sz y NO-FHR-Sz

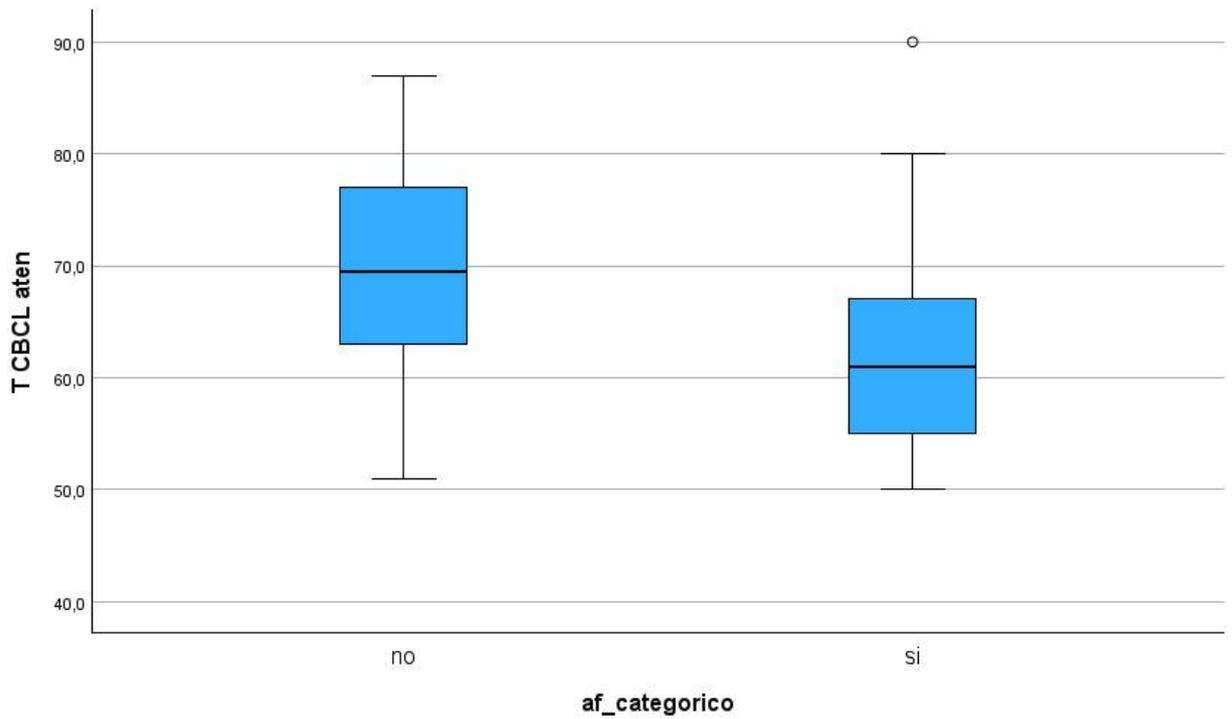


Gráfico 3.1. Subescala “problemas de atención” de la CBCL en los grupos FHR-Sz y NO-FHR-Sz

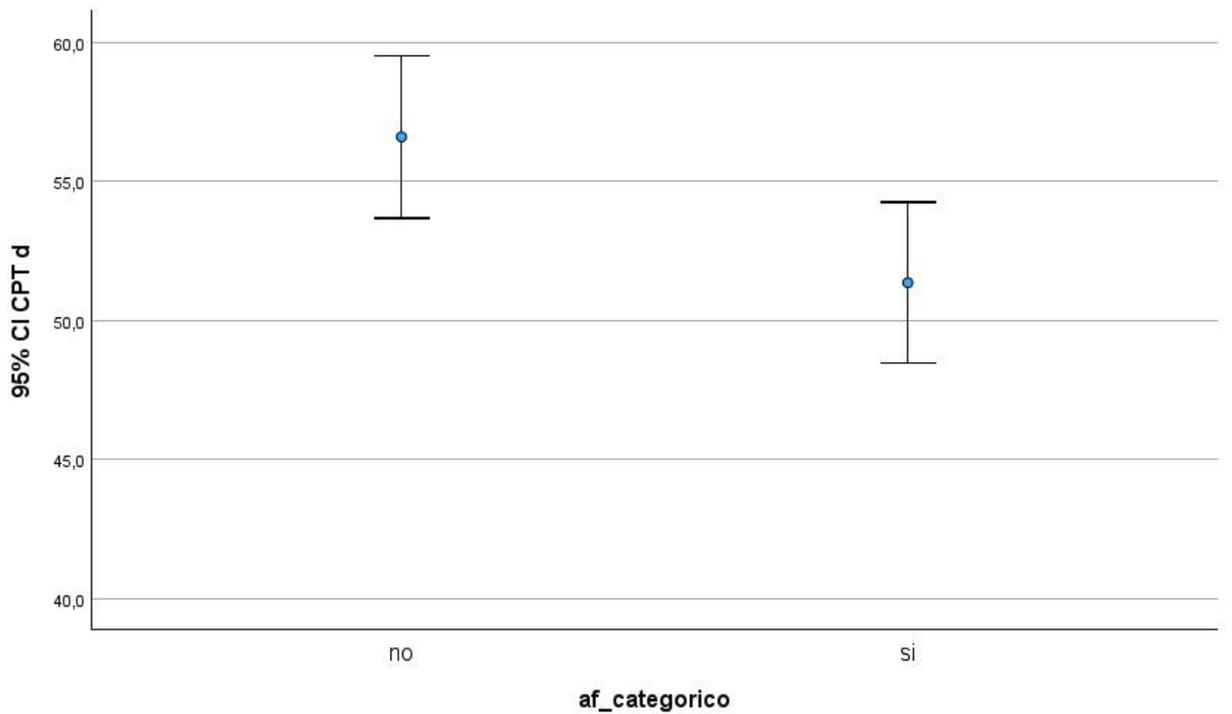


Gráfico 3.2. Atención sostenida (CPT d') en los grupos FHR-Sz y NO-FHR-Sz

5.3. COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON Y SIN “PROBLEMAS DE PENSAMIENTO” (SUBESCALA DE CBCL).

Se divide la muestra total en dos grupos según su puntuación en la subescala de CBCL “problemas de pensamiento” (a partir de ahora Probl_Pens). Se establece el punto de corte en el valor $T \geq 65$ con el propósito de incluir aquellos en el rango límite y clínico de la escala por haber sido descrito que puntuaciones incluso por debajo del rango límite tienen una potencial tendencia predictiva (Hamasaki et al., 2021). Empleando este punto de corte, treinta y ocho pacientes quedan incluidos en el grupo Probl_Pens (media=70,8, DT=4,8; mediana=69, RIQ=4,8) y treinta y siete en el grupo con puntuación en el rango normal (NOProbl_Pens) (media=54,7, DT=4,9; mediana=54, RIQ=7,5). Por tanto el grupo Probl_Pens presenta unas medidas de tendencia central pertenecientes al rango clínico y el grupo NOProbl_Pens pertenecientes al rango asintomático.

En relación con las características sociodemográficas de ambos grupos (Tabla 5), se encuentran diferencias significativas en edad y lugar de residencia. El grupo Probl_Pens es mayor (en torno a dos años, casi dos años según la media y tres años según la mediana) y un mayor porcentaje reside en el área urbana. Ambos grupos son comparables en sexo, nivel socioeconómico, mano dominante, historia familiar o medicación.

| | | NOProbl_Pens CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO T<65 (n=37) | Probl_Pens CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO T≥65 (n=38) |
|--|------------------|---|---|
| SEXO | N (%) | 22 (59,5) | 18 (47,4) |
| | | 15 (40,5) | 20 (52,6) |
| Edad † | Mediana (RIQ) | 11 (4) | 14 (4) |
| Zona de residencia | N (%) | 22 (59,5) | 33 (86,8) |
| | | 15 (40,5) | 5 (13,2) |
| Nivel socioeconómico (Hollingshead Social Economical Status -SES-) | Mediana (RIQ) | 35 (25,5) | 34 (24,3) |
| Mano dominante | N (%) | 32 (86,5) | 32 (84,2) |
| | | 4 (10,8) | 6 (15,8) |
| | | 1 (2,7) | |
| Tratamiento psicofarmacológico | N (%) | 33 (89,2) | 29 (76,2) |
| | | 1 (2,7) | 0 |
| | | 2 (5,4) | 2 (5,3) |
| | | 1 (2,7) | 5 (13,2) |
| | | | 0 |
| | | | 2 (5,3) |
| HISTORIA FAMILIAR | N (%) | 12 (32,4) | 18 (47,3) |
| | | 22 (59,5) | 16 (42,1) |
| | | 2 (5,4) | 2 (5,3) |
| | | 1 (2,7) | 2 (5,3) |
| | | | |

Tabla 5. Características sociodemográficas de los grupos Probl_Pens y NOProbl_Pens

† (U Mann-Whitney; p=0,002)

‡ (x²=7,1; p=0,007)

En relación con el diagnóstico (Tabla 6), a pesar de no obtenerse resultados significativos o tendencias, se observa en el grupo Probl_Pens el doble de pacientes con diagnóstico de TDAH combinado (-TDAH como diagnóstico principal versus otro diagnóstico- $\chi^2=3,6$; $p=0,049$).

Respecto a diagnósticos secundarios, catorce pacientes del grupo Probl_Pens y siete pacientes del grupo NOProbl_Pens han recibido un segundo diagnóstico ($\chi^2=2,9$; $p=0,07$).

| | | NOProbl_Pens CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO T<65 (n=37) | Probl_Pens CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO T≥65 (n=38) |
|---|-------|--|--|
| Trastornos del neurodesarrollo | N (%) | 22 (59,4) | 27 (71,1) |
| -TDAH combinado | | 8 | 16 |
| -TDAH-DA | | 6 | 5 |
| -TDAH sin especificar | | 1 | 2 |
| -TEA | | 2 | 1 |
| -Trastorno de aprendizaje | | 2 | 2 |
| -Trastorno del lenguaje | | 1 | 0 |
| -Trastorno del neurodesarrollo sin especificar | | 2 | 1 |
| Trastornos depresivos | N (%) | 2 (5,4) | 4 (10,5) |
| Trastornos de ansiedad | N (%) | 2 (5,4) | 4 (10,5) |
| Trastornos relacionados con el trauma y estrés | N (%) | 5 (13,5) | 2 (5,3) |
| Trastornos disociativos | N (%) | 1 (2,7) | 0 (0) |
| Trastornos del comportamiento y del control de los impulsos | N (%) | 3 (8,1) | 0 (0) |
| No cumple criterios DSM-5 | N (%) | 2 (5,4) | 1 (2,6) |

Tabla 6. Diagnósticos principales en ambos grupos Probl_Pens y NOProbl_Pens

Los síntomas clínicos (Tabla 7) evaluados mediante CBCL son significativamente más graves en el grupo Probl_Pens en la escala “total” ($p=0,000$) y todas las subescalas (Gráficos 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10), siendo las diferencias entre algunas de ellas clínicamente relevantes. El grupo NOProbl_Pens obtiene puntuaciones en el rango de la normalidad en todas las subescalas. El grupo Probl_Pens obtiene puntuaciones en el rango clínico en “internalizante”, “ansiedad-depresión” y “problemas de atención” y en el rango límite en “total”, “aislamiento-depresión”, “quejas somáticas” y “problemas sociales”.

En relación con la escala “externalizante”, formada por “conducta disruptiva” y “conducta agresiva” se encuentran también diferencias estadísticamente significativas con puntuaciones más elevadas en Probl_Pens aunque las diferencias entre las puntuaciones no son clínicamente relevantes, ambas se encuentran en el rango asintomático.

Entre ambos grupos también se encuentran diferencias significativas y clínicamente relevantes en el funcionamiento ejecutivo (evaluado mediante el BRIEF). El grupo Probl_Pens tiene puntuaciones en el rango clínico en todos los índices del funcionamiento ejecutivo mientras que el grupo NOProbl_Pens puntúa en todos dentro de la normalidad. (Gráficos 5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

Respecto al Reconocimiento de Emociones (NEPSY) también existe una tendencia ($p=0,008$), con peor rendimiento en el grupo Probl_Pens. (Gráfico 6).

Sin embargo, no se encuentran diferencias en la prueba de atención sostenida (CPT d’), Cociente Intelectual Total o sus diferentes índices, ni en el rendimiento motor o teoría de la mente entre ambos grupos.

| | NOProbl_Pens CBCL T<65 (n=37) | | Probl_Pens T≥65 (n=38) | | |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| | Media (DT) | Mediana (RIQ) | Media (DT) | Mediana (RIQ) | Sig p |
| CBCL valor T | | | | | |
| -Ansiedad/depresión | - | 60 (15,5) | - | 70 (10) | 0,000 |
| -Aislamiento/depresión | - | 60 (14) | - | 68 (21) | 0,001 |
| -Quejas somáticas | - | 56 (12) | - | 65 (18,5) | 0,003 |
| -Problemas sociales | - | 56 (15) | - | 66 (12,3) | 0,000 |
| -Problemas de atención | - | 61 (11,5) | - | 70 (14,5) | 0,001 |
| -Conducta disruptiva | - | 57 (8) | - | 61 (12,3) | 0,001 |
| -Conducta agresiva | - | 55 (10) | - | 60 (14,3) | 0,005 |
| - Internalizante | 60,7 (11) | - | 70,3 (8,8) | - | 0,000 |
| - Externalizante | 54,2 (10,1) | - | 61,9 (8,3) | - | 0,001 |
| - Total | - | 58 (11,5) | - | 67,5 (6) | 0,000 |
| BRIEF valor T | | | | | |
| -IRCN | 57 (12,8) | - | 69,9 (14,2) | - | 0,000 |
| -IREM | 55,2 (11,6) | - | 68,9 (14) | - | 0,000 |
| -IRCG | - | 56 (22) | - | 71 (22) | 0,005 |
| -IGE (global) | 59,3 (10,9) | - | 72,5 (14,1) | - | 0,000 |
| NEPSY PE | | | | | |
| -Reconocimiento de emociones | 9,1 (2,2) | - | 7,7 (2,1) | - | 0,008 |
| CPT d' valor T | 51,8 (8,3) | - | 54,9 (9,9) | - | 0,1 |
| WISC-V | | | | | |
| - CIT | 102,8 (10,1) | - | 102,8 (14,3) | - | 0,9 |
| MABC PE total | - | 7 (6) | - | 7 (4) | 0,6 |
| | FRECUENCIAS (%) | | FRECUENCIAS (%) | | |
| NEPSY | | | | | |
| Teoría de la mente | | | | | |
| TOTAL (Pc) | | Pc≤25 (32,4) Pc>25 (67,6) | | Pc≤25 (13,2) Pc>25 (86,8) | 0,042 |

Tabla 7. Comparación entre las variables clínicas y neuropsicológicas en ambos grupos (Probl_Pens y NOProbl_Pens)

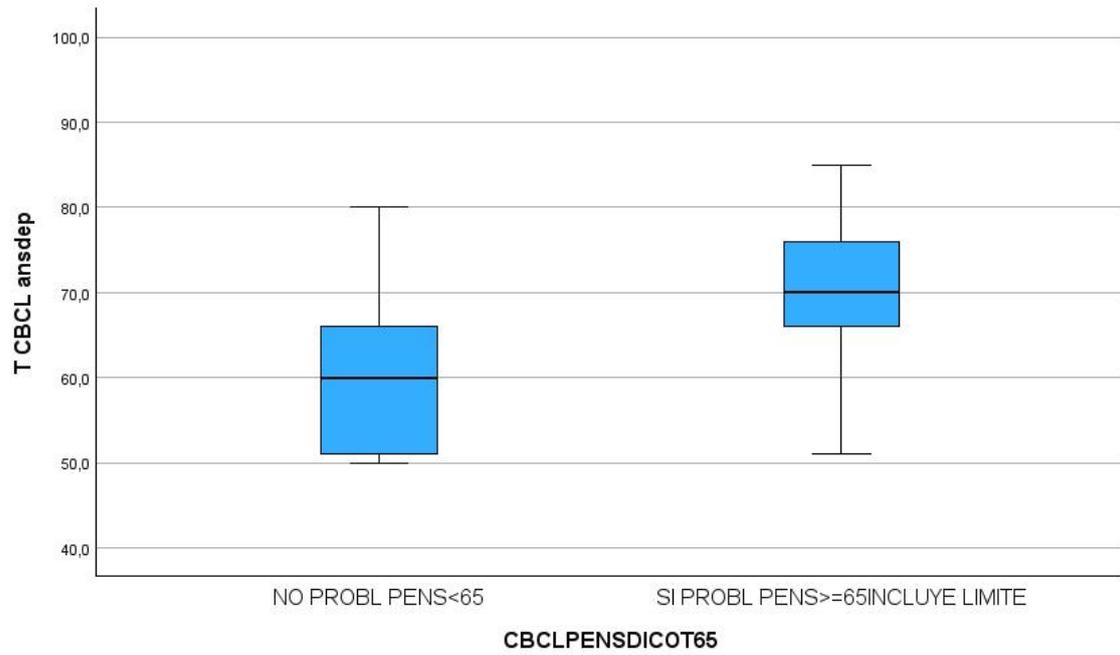


Gráfico 4.1. CBCL “ansiedad/depresión” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,000)

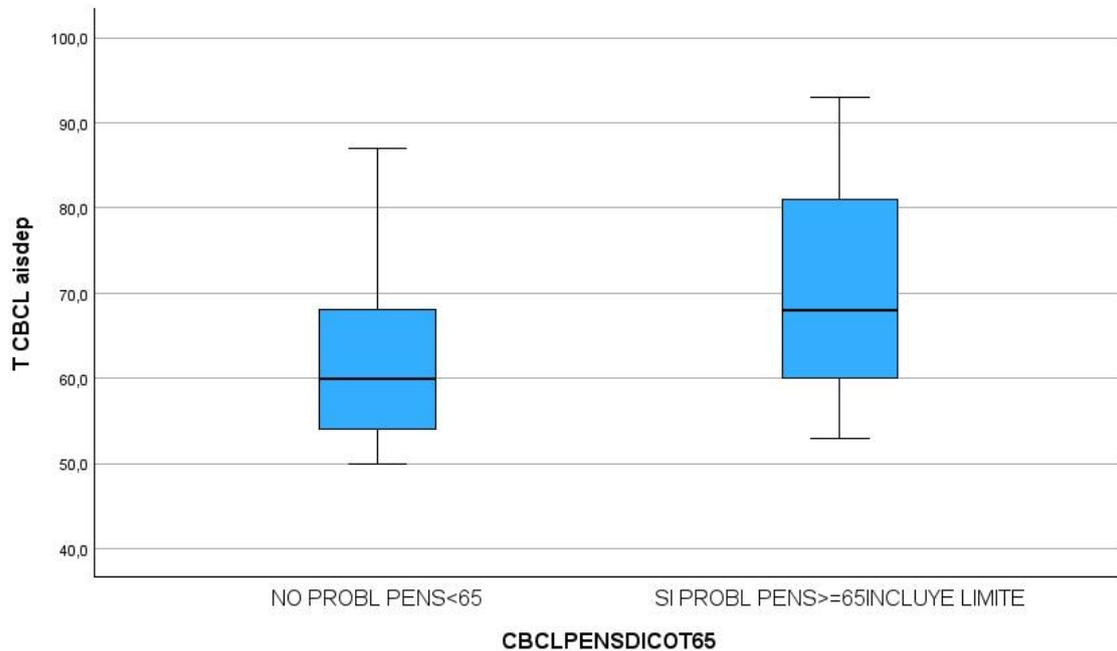


Gráfico 4.2. CBCL “aislamiento/depresión” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,001)

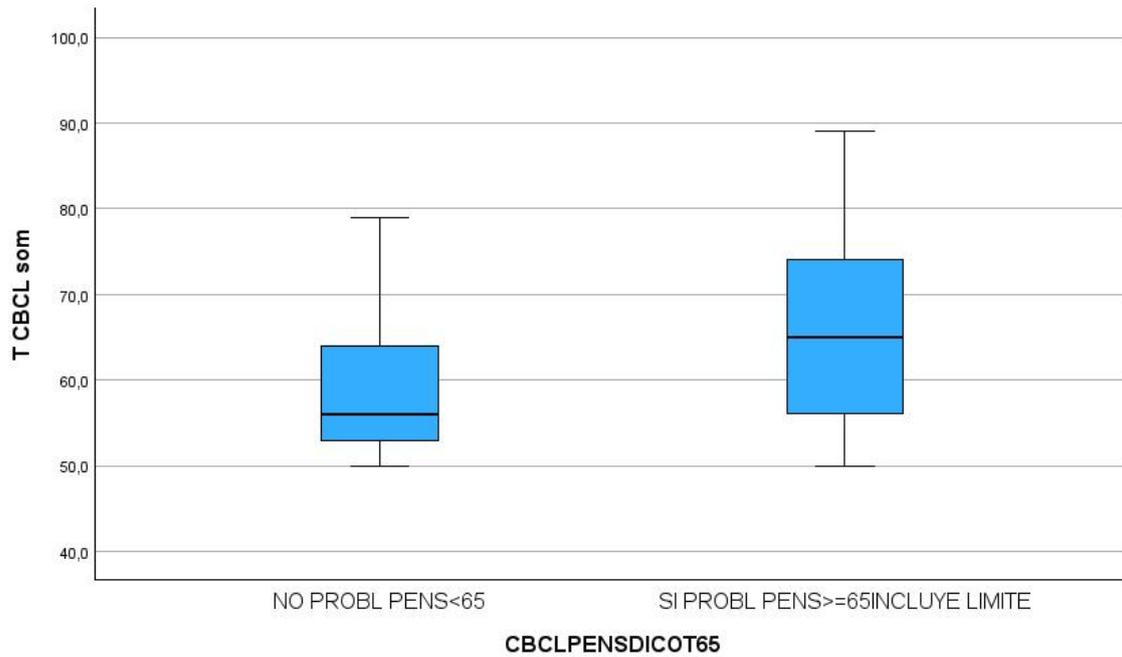


Gráfico 4.3. CBCL “problemas somáticos” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,003$)

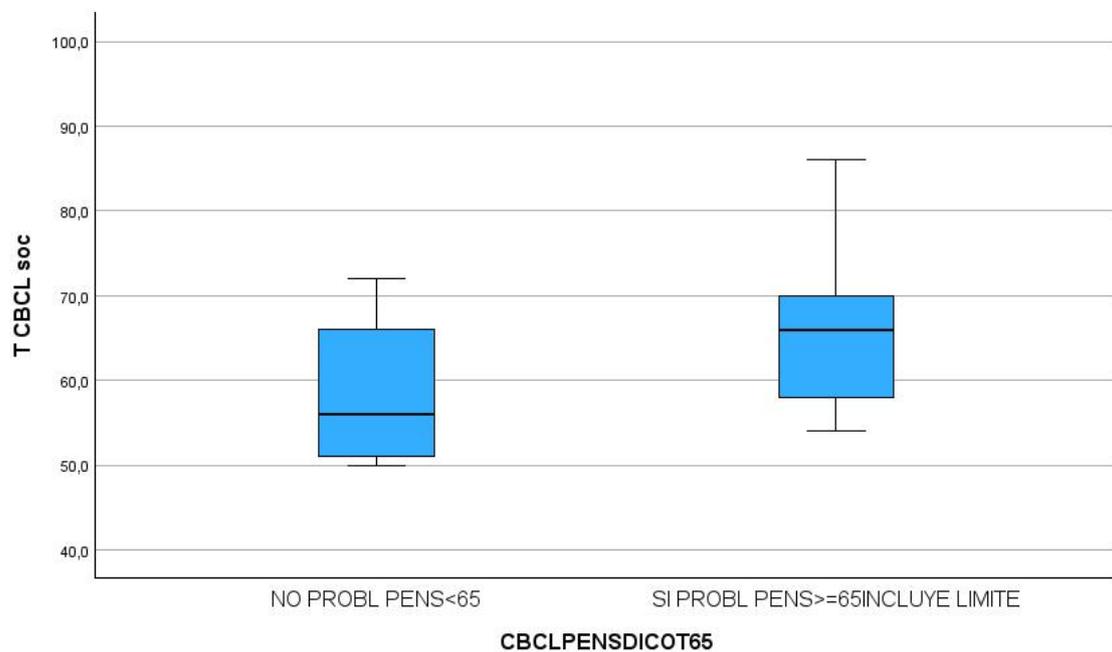


Gráfico 4.4. CBCL “problemas sociales” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,000$)

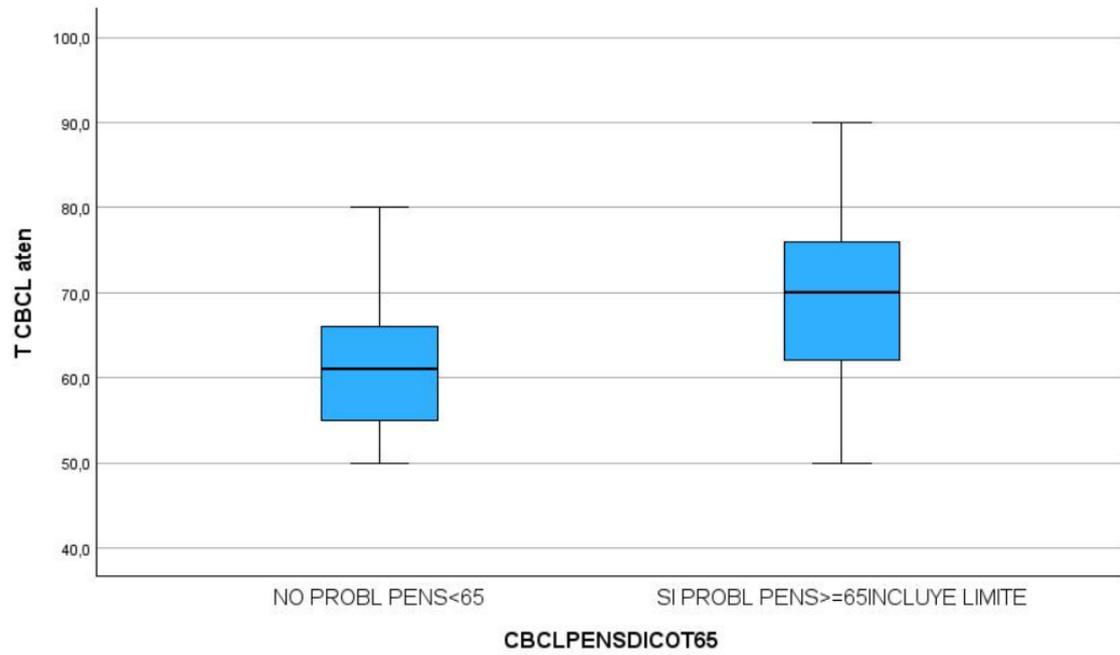


Gráfico 4.5. CBCL “problemas de atención” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,001$)

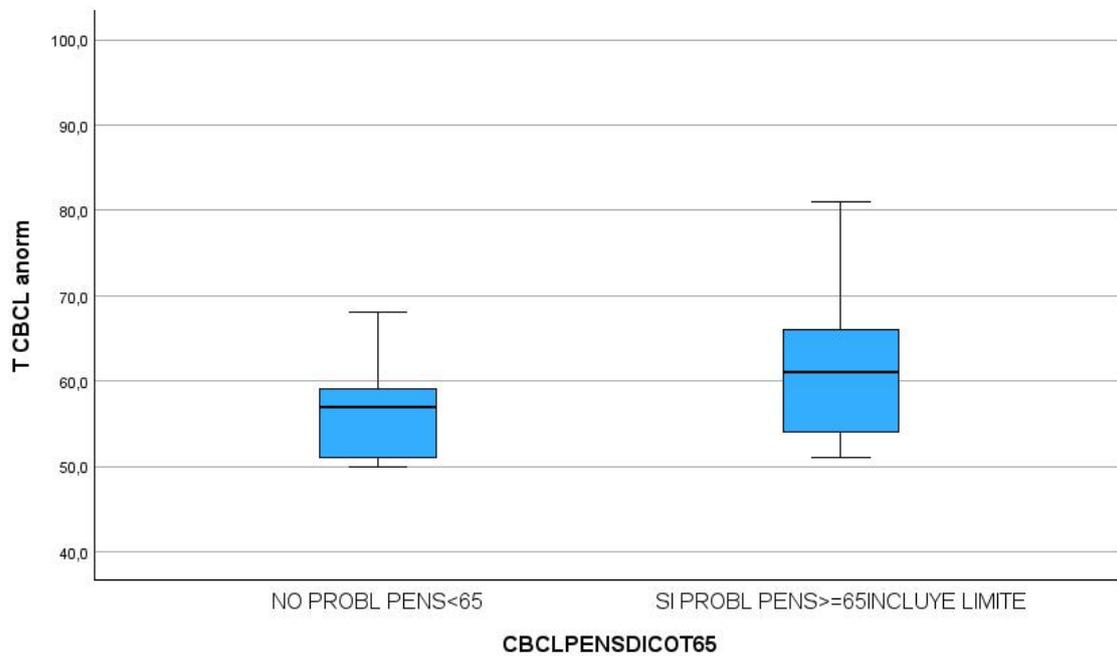


Gráfico 4.6. CBCL “conducta disruptiva” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,001$)

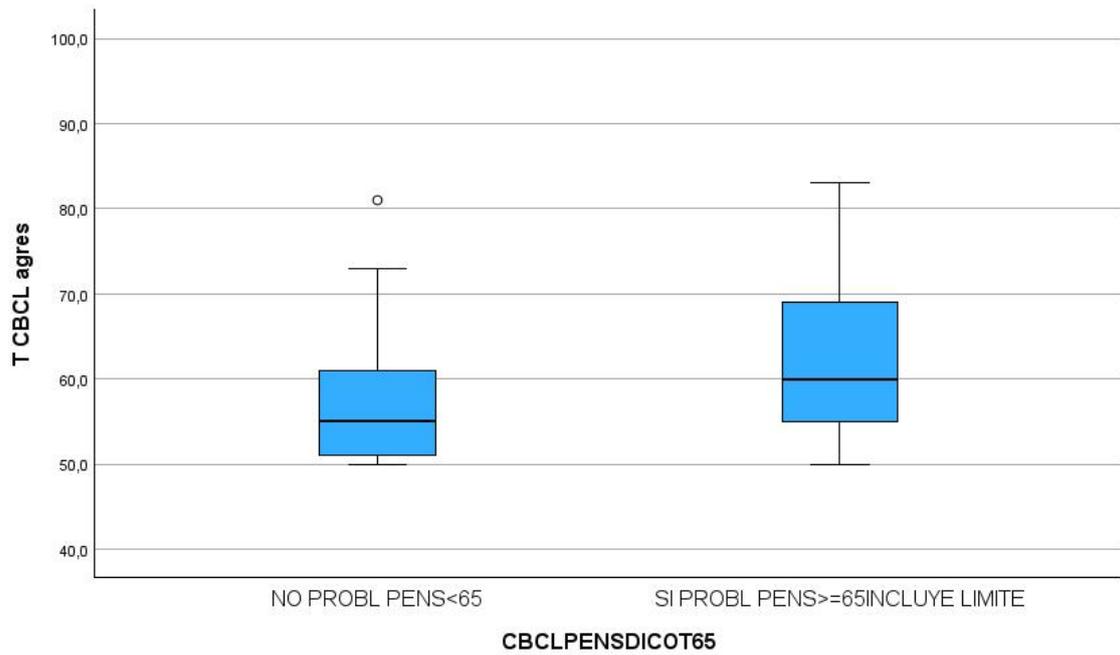


Gráfico 4.7. CBCL “conducta agresiva” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,005)

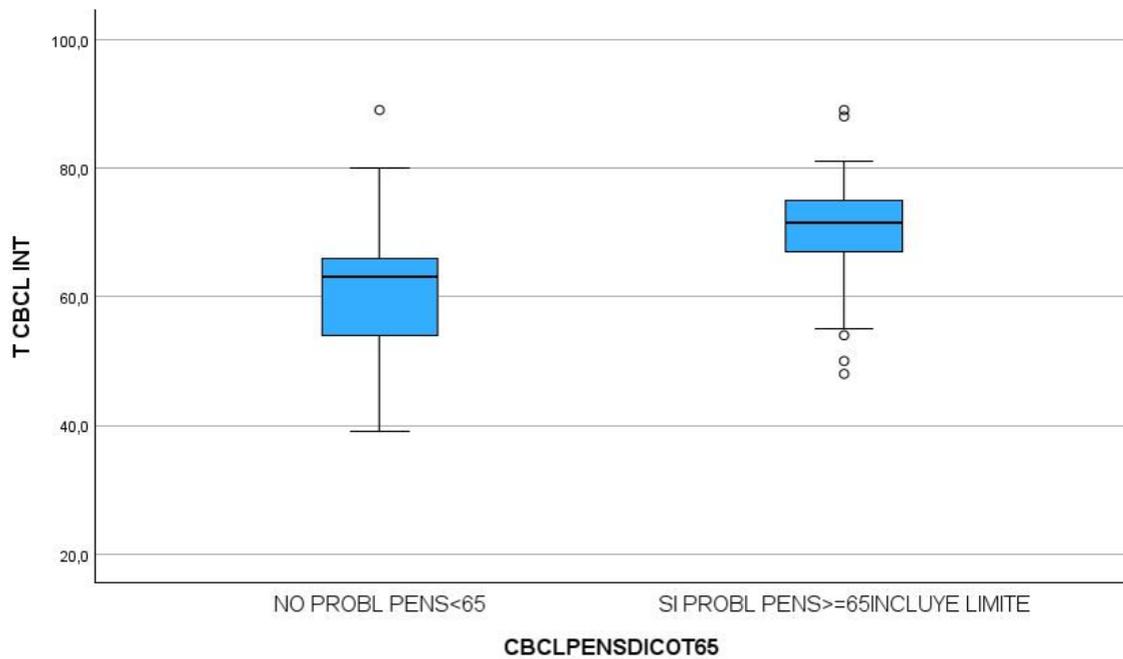


Gráfico 4.8. CBCL “internalizante” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,000)

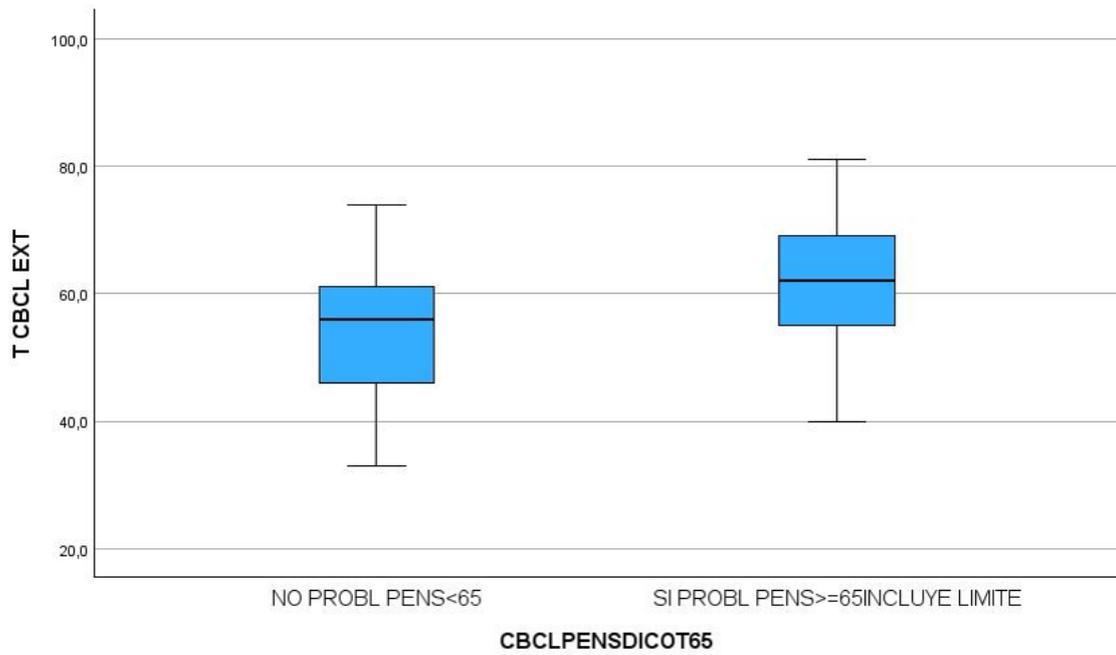


Gráfico 4.9. CBCL “externalizante” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,001)

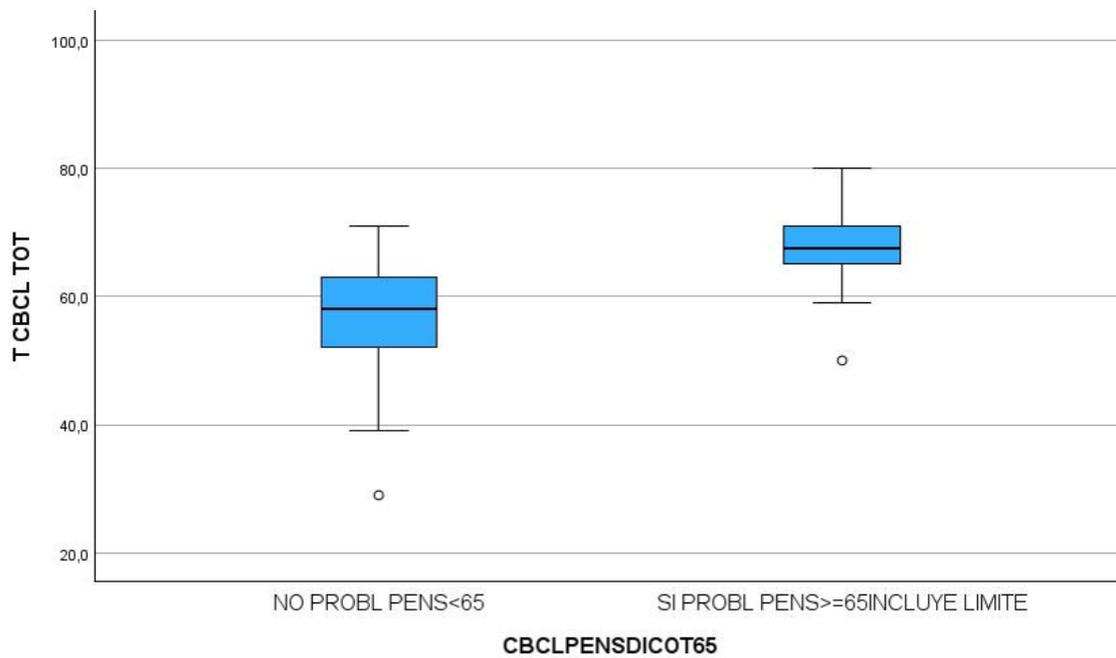


Gráfico 4.10. CBCL “total” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,000)

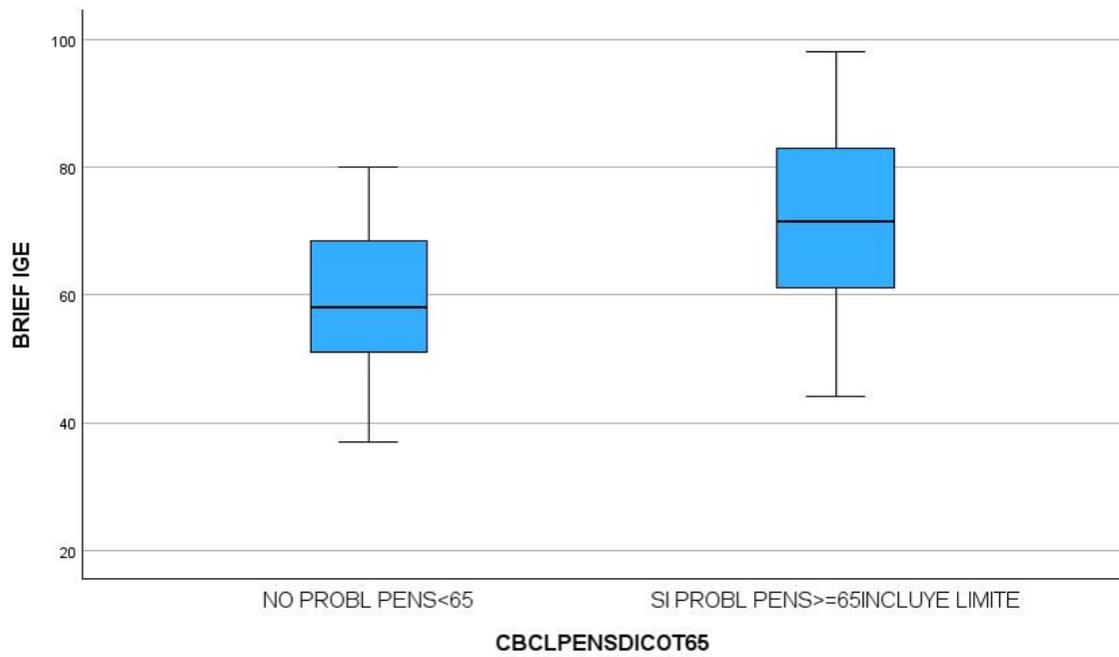


Gráfico 5.1. BRIEF “Índice Global Función Ejecutiva” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,000)

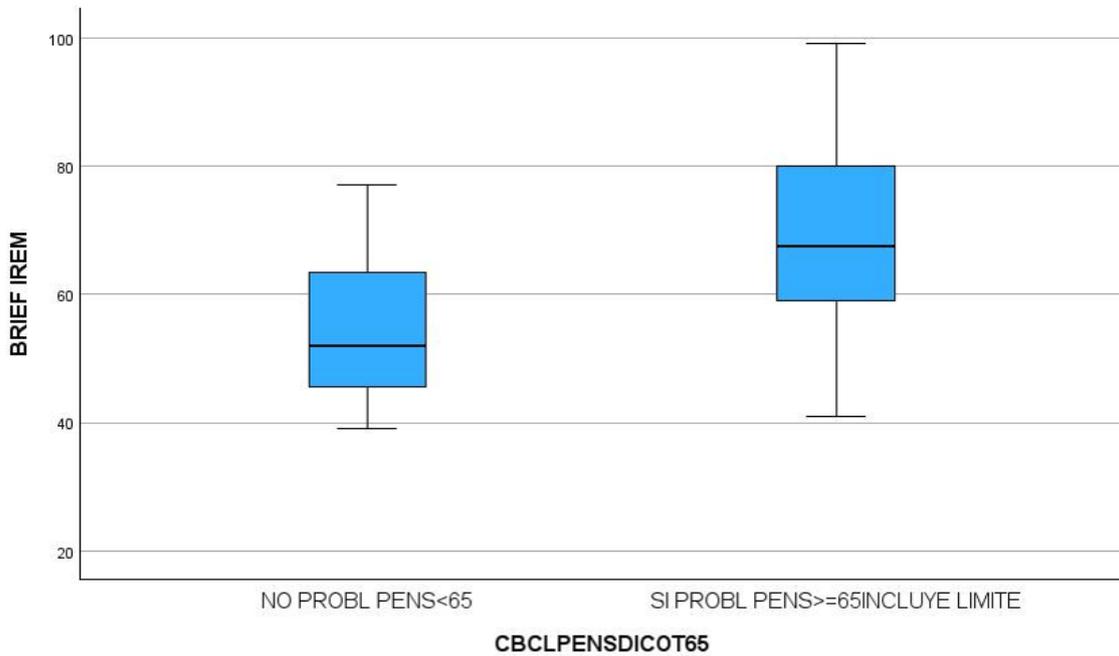


Gráfico 5.2. BRIEF “Índice de Regulación Emocional” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens (p=0,000)

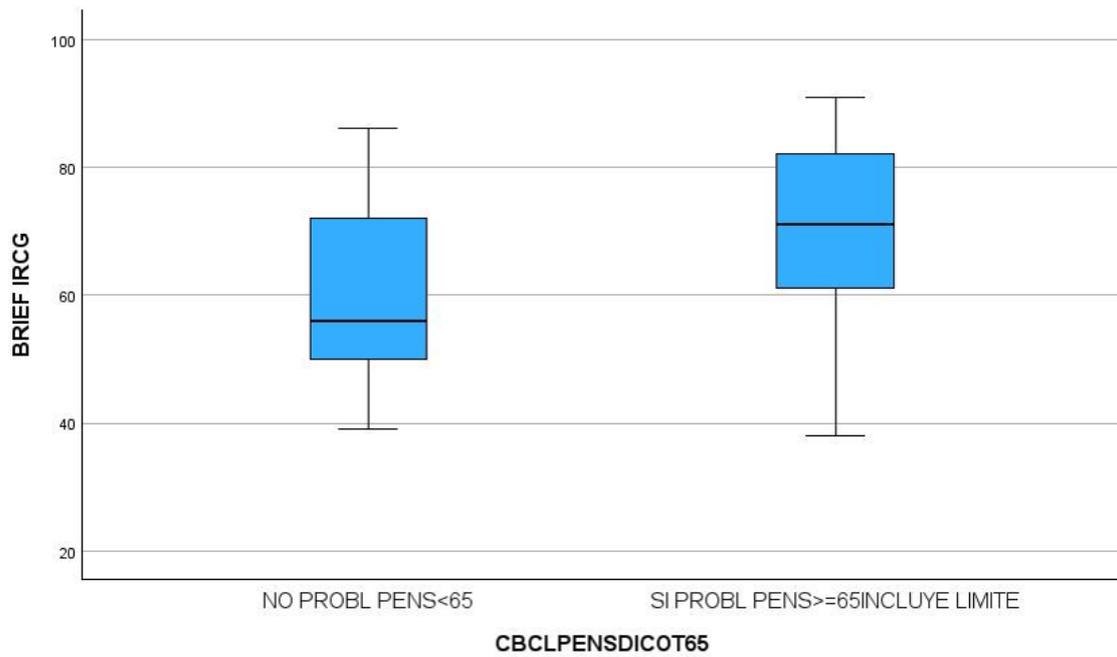


Gráfico 5.3. BRIEF “Índice de Regulación Cognitiva” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,005$)

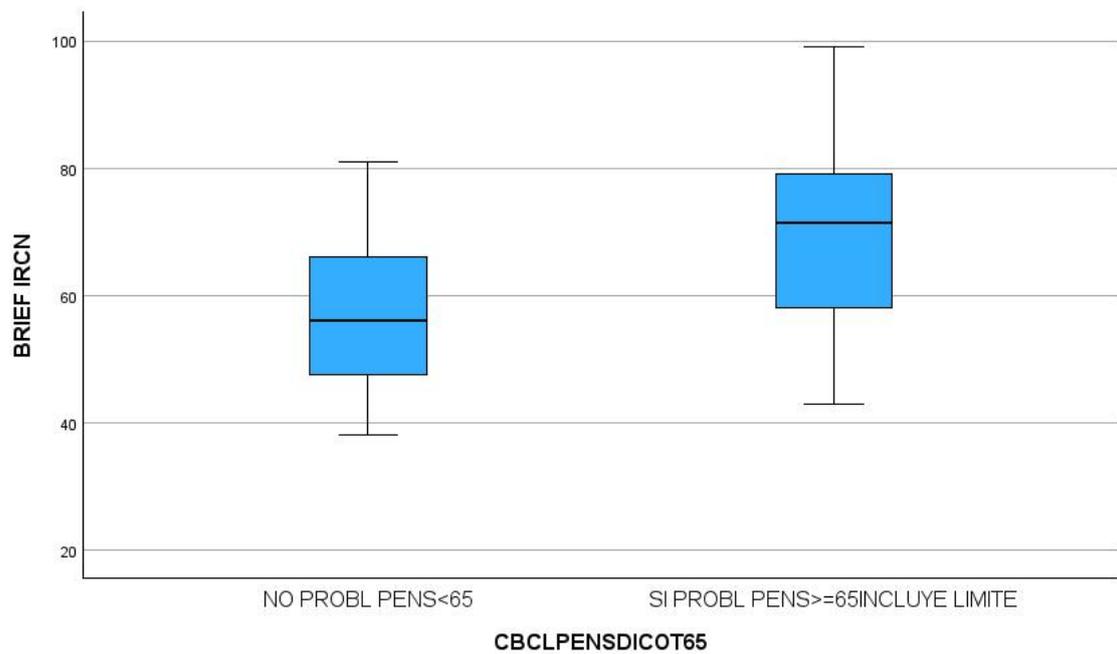


Gráfico 5.4. BRIEF “Índice de Regulación Conductual” en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,000$)

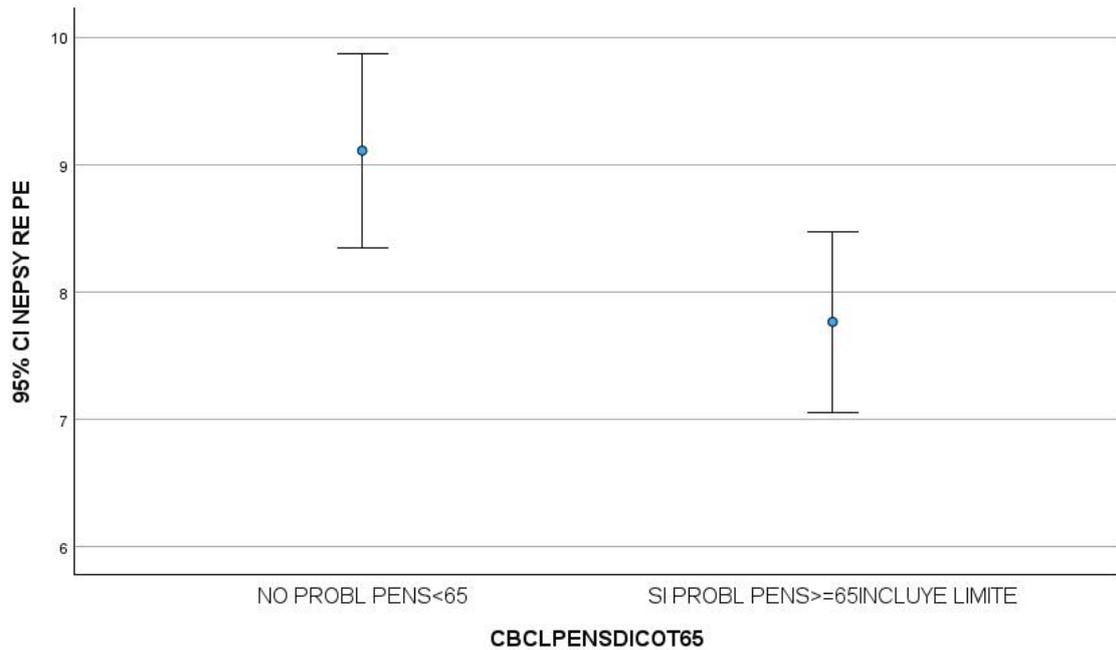


Gráfico 6. Reconocimiento de Emociones de NEPSY en los grupos NOProbl_Pens y Probl_Pens ($p=0,008$)

5.3.1. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS ERRORES EN LA PRUEBA DE RECONOCIMIENTO DE EMOCIONES (NEPSY) EN RELACIÓN CON LOS “PROBLEMAS DE PENSAMIENTO”

Se comparan ambos grupos Probl_Pens y NOProbl_Pens en relación con el tipo de errores obtenidos en el reconocimiento de diferentes emociones. Se evidencia una diferencia significativa en la identificación de la “ira” entre ambos grupos. En el grupo Probl_Pens, el 55,2% ($n=21$) de los sujetos se sitúan en el primer cuartil para este tipo de error, que indica peor rendimiento, mientras que en el grupo NOProbl_Pens solo el 21,6% ($n=8$) ($\chi^2=8,94$; $p=0,003$). Tomando como punto de corte un criterio más restrictivo, el Pc10, se mantiene una tendencia, de modo que el 34,2% ($n=13$) del grupo Probl_Pens se encuentra por debajo de este percentil que indica mucha dificultad mientras sólo el 10,8% ($n=4$)

del grupo NOProbl_Pens ($\chi^2=5,85$; $p=0,015$). En los errores relativos a las otras emociones, ambos grupos muestran resultados similares.

5.3.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PREDICTIVO DE “PROBLEMAS DE PENSAMIENTO”

Con el objetivo de determinar qué variables se establecen como predictoras para pertenecer al grupo con mayor riesgo clínico, “Probl_Pens”, en el análisis de regresión logística univariante se incluyen las siguientes variables clínicas y neuropsicológicas (atención CPT d', cociente intelectual total y cinco índices principales del WISC, reconocimiento de emociones, teoría de la mente verbal y total, función ejecutiva global y tres subíndices del BRIEF, funcionamiento motor, subescalas clínicas de la CBCL, cumplimiento de criterios DOPSS, presencia de diagnóstico de TDAH combinado, presencia de segundo diagnóstico comórbido) además de posibles factores de confusión (sexo, edad, entorno rural/urbano y SES).

Las siguientes variables obtienen un p -valor $<0,1$: reconocimiento de emociones, todas las subescalas de CBCL, todas las escalas de BRIEF, teoría de la mente total ($P_c < 25$), cumplimiento de criterios DOPSS, presencia de diagnóstico de TDAH combinado, presencia de segundo diagnóstico comórbido, edad y entorno rural/urbano.

Se eliminan las variables que presentan colinealidad (subescalas de CBCL y BRIEF) y se incluyen en el modelo multivariante las siguientes: reconocimiento de emociones, CBCL internalizante, CBCL externalizante, BRIEF global, teoría

de la mente total ($P_c < 25$), cumplimiento de criterios DOPSS, presencia de diagnóstico de TDAH combinado, presencia de segundo diagnóstico comórbido, edad, entorno rural/urbano y además se incluye sexo.

En el modelo de pasos hacia atrás, que finaliza en seis iteraciones, el porcentaje global clasificado es del 87,7% con una R cuadrado de Nagelkerke de 0,607. Aparecen como factores de riesgo para pertenecer al grupo “con problemas de pensamiento” por este orden: Vivir en el medio urbano, presentar un diagnóstico secundario comórbido, tener mayor edad, más sintomatología externalizante, internalizante y, como factor protector, un mejor rendimiento en reconocimiento de emociones.

En la Tabla 8 se muestran los IC 95% para las OR, que en algunas variables (edad y reconocimiento de emociones) tienen como límite el 1.

| | OR | IC 95% para OR | | B | Wald | p |
|---------------------------------------|-------|----------------|----------|---------|--------|-------|
| | | Inferior | Superior | | | |
| Urbano versus rural | 7,38 | 1,5 | 36,22 | -1,999 | 6,063 | 0,014 |
| Diagnóstico secundario (sí versus no) | 6,57 | 1,07 | 40,37 | 1,883 | 4,135 | 0,042 |
| Edad | 1,33 | 1,00 | 1,77 | 0,286 | 3,799 | 0,051 |
| CBCL Externalizante | 1,15 | 1,05 | 1,27 | 0,144 | 8,223 | 0,004 |
| CBCL Internalizante | 1,09 | 1,01 | 1,18 | 0,085 | 4,724 | 0,03 |
| Reconocimiento de emociones | 0,73 | 0,54 | 1,00 | -0,309 | 3,839 | 0,05 |
| Constante | 0,000 | | | -14,853 | 10,653 | 0,001 |

Tabla 8. Modelo de regresión por pasos hacia atrás (step-wald) para evaluar el riesgo de pertenecer al grupo Probl_Pens

5.4. INTERACCIÓN ENTRE RIESGO FAMILIAR (FHR-Sz) Y RIESGO CLÍNICO (“PROBLEMAS DE PENSAMIENTO”)

Según el modelo de interacción entre el riesgo familiar y clínico empleando ambas clasificaciones de riesgo, “con antecedentes familiares” (FHR-Sz) y “con problemas de pensamiento” (Probl_Pens), se encuentra un valor cercano a la significación en la interacción de ambos factores en la variable reconocimiento de emociones ($F=3,017$, $p=0,08$). En las demás variables evaluadas (atención CPT d', CIT del WISC-V, función ejecutiva BRIEF global, funcionamiento motor MABC total y psicopatología CBCL total) no se evidencia ningún efecto en la interacción.

Tras ajuste por sexo, edad y SES el valor cercano a la significación en reconocimiento de emociones se pierde ($F=1,896$, $p=0,17$) y se observa que la interacción de las variables FHR-Sz y Probl_Pens en la variable de funcionamiento motor MABC total presenta un p-valor próximo a la significación estadística ($F=3,223$, $p=0,07$) incluyendo sexo y edad como factores de confusión. Los varones (media=5,9, IC95% (4,9-7)) rinden peor que las mujeres (media=8,2, IC95% (7-9,4)) ($F=8,08$, $p=0,006$) y un SES más bajo asocia con peor rendimiento motor ($F=10,47$, $p=0,002$).

6. DISCUSIÓN

En esta muestra de niños y adolescentes en seguimiento en consultas de psiquiatría infantil nuestro objetivo es identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo teórico de presentar trastornos del espectro de la esquizofrenia en el futuro en base a las características clínicas y de rendimiento neuropsicológico y motor descritas en la etapa premórbida de la enfermedad para, en una segunda fase, realizar un seguimiento longitudinal hasta la edad adulta y explorar asociaciones entre estos precursores teóricos y la evolución clínica.

6.1. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES

El principal hallazgo es la identificación de un subgrupo de pacientes definidos según la subescala de la CBCL “con problemas de pensamiento” (n=38) (Probl_Pens) que es diferente del grupo “sin problemas de pensamiento” (N=37) (NOProbl_Pens) de forma significativa en varios aspectos. El grupo Probl_Pens asocia psicopatología en el rango clínico en las escalas “internalizante” (ansiedad, depresión, aislamiento y quejas somáticas), “problemas de atención” (TDAH), “problemas sociales”, dificultades en la función ejecutiva y tendencia a un peor rendimiento en reconocimiento de emociones, con más errores de atribución de “ira” a otras emociones.

Además, sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa, se observa que el doble de pacientes en este grupo presenta diagnóstico clínico de TDAH combinado (16 versus 8) y también el doble (14 versus 7) han recibido un segundo diagnóstico.

Por otro lado, ambos grupos tienen un rendimiento medio en cognición general y prueba de atención sostenida, sin diferencias entre ellos.

En relación con la función motora, ambos grupos muestran un funcionamiento similar, una desviación típica por debajo de la media para su edad.

La edad media del grupo Probl_Pens es 13 años, dos años superior a la del grupo NOProbl_Pens.

En el modelo predictivo de los factores de riesgo que determinan la inclusión en este grupo Probl_Pens, que podría considerarse de mayor riesgo clínico en sentido amplio, aparecen por este orden: residir en el medio urbano, comorbilidad con un segundo diagnóstico, edad, psicopatología externalizante, internalizante y, como factor protector, un mejor reconocimiento de emociones.

6.2. PSICOPATOLOGÍA DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA

En el grupo Probl_Pens encontramos asociados problemas en el rango clínico de las escalas “internalizante” y “problemas de atención” (equivale a TDAH), ambos hallazgos esperados e incluidos en nuestra hipótesis.

En el modelo predictivo además aparece en cuarto lugar una mayor puntuación en la escala “externalizante” a pesar de que las puntuaciones de ambos grupos están en el rango no clínico. Éste es un resultado inesperado dado que las puntuaciones no están situadas en el rango clínico en ninguno de los grupos y no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En estudios que evalúan grupos de riesgo desde diferentes perspectivas (CHR y FHR-Sz) se encuentra también sintomatología internalizante y externalizante. Por ejemplo, en niños y adolescentes CHR la ansiedad y la depresión son condiciones comórbidas muy comunes aunque también se han descrito TDAH y trastornos de comportamiento entre otros (Tor et al., 2018). Y en FHR-Sz a los 11-13 años se detectan más síntomas emocionales, conductuales y de relación social en comparación a controles (Noguera et al., 2018) y es más frecuente el TDAH o trastornos disruptivos en comparación a FHR-BP (de la Serna et al., 2021).

Los estudios longitudinales poblacionales, que evidencian cómo la sintomatología internalizante y externalizante durante la infancia y adolescencia predice problemas psiquiátricos más adelante, describen que la estabilidad homotípica es mucho más frecuente que la heterotípica (Oldehinkel & Ormel, 2023). Es decir, en la depresión o personalidad antisocial del adulto, se evidencian en la infancia síntomas internalizantes en el primer caso y externalizantes en el segundo. Sin embargo, en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, se observa que están precedidos por ambos tipos de conductas, lo cual puede orientar a diferentes trayectorias del desarrollo previas la psicosis o a la combinación de ambas conductas en el mismo individuo a lo largo del tiempo (S. Tarbox & Pogue-Geile, 2008).

En cohortes longitudinales de población general se encuentra que la conducta externalizante a lo largo de la infancia, hasta los 12 años, multiplica el riesgo por 2-3, mientras que a partir de los 11 años es el aislamiento social lo que multiplica el riesgo por 2-3 y a medida que avanza la adolescencia incluso por cuatro. Sin embargo, el seguimiento longitudinal de grupos FHR-Sz no encuentra tanta

sensibilidad ni especificidad, pues la conducta disruptiva en la infancia parece específica para psicosis en general, pero el aislamiento en la adolescencia puede preceder un amplio rango de psicopatología (S. Tarbox & Pogue-Geile, 2008).

Aunque se ha descrito la relevancia de las conductas externalizantes (Gin, Stewart, & Jolley, 2021) en los estudios de psicopatología premórbida, éstos no son del todo comparables porque en muchas ocasiones los síntomas propios del TDAH aparecen incluidos bajo el término “externalizante”, mientras que en la CBCL la escala “externalizante” se refiere únicamente a la conducta disruptiva y la subescala “problemas de atención” es la que incluye la hiperactividad y déficit de atención.

El TDAH se considera en la actualidad un trastorno del neurodesarrollo independiente de los trastornos disruptivos y de la conducta (DSM-5), claramente asociado con un riesgo incrementado de desarrollar posteriormente trastornos del espectro de la esquizofrenia. El efecto relativo se ha estimado en 4,74 (Nourredine et al., 2021). Muchos mecanismos potenciales pueden subyacer en esta asociación, como una susceptibilidad genética común (Larsson et al., 2013) o factores de riesgo perinatales, pero también puede estar mediada por otros factores, como el uso de sustancias, en concreto cannabis (Cassidy, Joobar, King, & Malla, 2011) y es necesario analizar en mayor detalle el papel del tratamiento con diferentes estimulantes (Nourredine et al., 2021).

La relación entre el empleo de estimulantes para el TDAH y el posterior desarrollo de psicosis es un aspecto de gran relevancia clínica. El estudio ADDUCE (Attention Déficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects), diseñado para evaluar la seguridad y los efectos derivados del tratamiento crónico con metilfenidato, encuentra seguridad en este aspecto tras dos años de

seguimiento (Man et al., 2023). Sin embargo, los tratamientos para el TDAH suelen mantenerse durante más años en la práctica clínica habitual. Un estudio retrospectivo que revisa un importante número de casos de TDAH con tratamiento estimulante prescrito encuentra que el riesgo de desarrollar psicosis es mayor con anfetaminas (0,21%) que metilfenidato (0,1%), aunque este estudio no tuvo en consideración factores de confusión relevantes como la adherencia al tratamiento o el consumo de sustancias (Moran et al., 2019). Un estudio en Taiwan (Shyu et al., 2015) (n=146098) compara TDAH sin tratamiento farmacológico, TDAH con metilfenidato y grupo control, y encuentra mayor riesgo de cualquier trastorno psicótico, incluyendo esquizofrenia, en el grupo con TDAH. En aquellos en tratamiento con metilfenidato se aprecia un incremento significativo del riesgo de desarrollar cualquier trastorno psicótico en comparación a los que no toman metilfenidato, pero no esquizofrenia. Concluyen que son necesarios estudios clínicos que evalúen las características individuales de los pacientes, pues este estudio fue realizado a partir de bases de datos del sistema de salud nacional, el seguimiento fue durante 12 años y muchos de los diagnósticos de psicosis fueron de inicio temprano.

Un programa de primeros episodios de psicosis (n=179) encuentra que el 15% había recibido tratamiento para TDAH en la infancia. Este grupo con diagnóstico de TDAH previo se diferenciaba por un inicio más temprano de la psicosis y más problemas de conducta y aprendizaje premórbidos. Además, mostraban peor respuesta al tratamiento en síntomas positivos, negativos y funcionamiento social y ocupacional, a pesar de que en el primer episodio de psicosis su psicopatología y funcionamiento era similar (Rho et al., 2015).

Ambos trastornos comparten afectación de la atención, funciones ejecutivas, procesamiento emocional y funcionamiento social (Levy, Traicu, Iyer, Malla, & Joobar, 2015). Al comparar adolescentes con psicosis de inicio precoz con adolescentes con TDAH en puntuaciones de la CBCL , ambos grupos son similares en “problemas de atención” y escala “externalizante” pero el grupo con psicosis presenta además “problemas de pensamiento”, “problemas sociales” y sintomatología “internalizante” (Karatekin, White, & Bingham, 2010). Precisamente esta agrupación de subescalas es la encontrada en nuestra muestra.

Múltiples estudios de riesgo poligénico apoyan el modelo de neurodesarrollo de la esquizofrenia. Existe cada vez más evidencia a favor de la asociación entre la predisposición genética para esquizofrenia (mediante las puntuaciones de riesgo poligénico -PRS Polygenic Risk Score- PRS-Sz) y psicopatología en la infancia. Se ha encontrado asociación con síntomas de aparición muy temprana, desde los 8 años de edad, como hiperactividad, inatención, conducta disruptiva, depresión, dificultades sociales y comunicativas o menor cociente intelectual prepuberal (Hannigan et al., 2021; Nivard et al., 2017; Riglin et al., 2017). Incluso el estudio poblacional ALSPAC encuentra relación entre el PRS-Sz y síntomas aparentemente poco relacionados, como las pesadillas o duración del sueño en la infancia (Reed, Jones, Hemani, Zammit, & Davis, 2019), pero que resulta relevante en relación a nuestros resultados porque la subescala “problemas de pensamiento” en tres de los quince items pregunta por dificultades en el sueño.

Son necesarios estudios longitudinales para determinar la relación concreta entre la sintomatología internalizante y externalizante con el posterior desarrollo de psicosis y también clarificar si un subgrupo de TDAH con cierta comorbilidad

u otros factores de riesgo individuales añadidos presenta un riesgo incrementado de desarrollar esquizofrenia así como el posible factor moderador de los tratamientos estimulantes en esta asociación (Karatekin et al., 2010; Krinzinger et al., 2019; Levy et al., 2015).

6.3. FUNCIONAMIENTO SOCIAL PREMÓRBIDO Y POSIBLE RELACIÓN CON LA COGNICIÓN SOCIAL EN ESQUIZOFRENIA

El grupo Probl_Pens tiene puntuaciones elevadas en las subescalas “aislamiento/depresión” y “problemas sociales”. Ambas hacen referencia a dificultades en el ajuste social, tendencia a la soledad, retraimiento o problemas para relacionarse con iguales, entre otros.

Una revisión de estudios longitudinales concluye que dificultades sociales inespecíficas a los 7-8 años en la población general duplican el riesgo de desarrollo de esquizofrenia mientras que en grupos FHR-Sz, problemas sociales a lo largo de la infancia y adolescencia multiplican el riesgo por 7-8 en comparación a FHR-Sz sin dificultades sociales (S. Tarbox & Pogue-Geile, 2008).

En información clínica estructurada recogida en la infancia en el Maudsley and Bethlem Royal Hospital encuentran que quienes desarrollan esquizofrenia de adultos, en la infancia presentan específicamente una suspicacia y sensibilidad interpersonal anormal unida a dificultades sociales (Cannon et al., 2001).

En algunos estudios CHR, un peor funcionamiento social premórbido se ha relacionado con conversión a psicosis (S. I. Tarbox et al., 2014), así como los ítems más predictivos de la SIPS fueron los síntomas negativos relacionados con

mal ajuste social (expresión emocional reducida, experiencia emocional reducida y pobreza del pensamiento) (Bjornestad et al., 2021).

En la denominada “esquizofrenia con síndrome deficitario” (SzDef), caracterizada por síntomas negativos primarios y persistentes, se encuentran retrospectivamente puntuaciones más elevadas en la subescala CBCL “aislamiento/depresión” junto a un peor funcionamiento premórbido (evaluado mediante la Escala de Ajuste Premórbido -Premorbid Adjustment Scale -PAS-). Plantean la hipótesis de que la “esquizofrenia con síndrome deficitario” supone una trayectoria diferente en el neurodesarrollo y que este ajuste premórbido es uno de los aspectos esenciales de su caracterización (Bucci et al., 2016).

También se ha encontrado relación entre el mal ajuste social premórbido y la calidad de vida (en concreto en el área de relaciones interpersonales) diez años después de un primer episodio psicótico. Un mayor porcentaje en este grupo fue diagnosticado de esquizofrenia tras diez años de seguimiento versus otras psicosis, por lo que señalan este mal ajuste premórbido como una característica distintiva de pacientes que desarrollarán esquizofrenia tras el primer episodio (Setién-Suero, Ayesa-Arriola, Peña, Ojeda, & Crespo-Facorro, 2024). Y una mejor evolución sintomática y en funcionamiento global veinte años después del diagnóstico de esquizofrenia se ha relacionado con un mayor apoyo social percibido en el periodo previo al inicio de la enfermedad (Cechnicki et al., 2020).

Por tanto, un mal ajuste social premórbido es un hallazgo frecuente en pacientes con esquizofrenia que no solo guarda relación con medidas objetivas de la gravedad del trastorno y funcionalidad o calidad de vida, sino también con la visión más subjetiva de la propia recuperación e incluso la resistencia al estigma

(Caqueo-Urizar, Ponce-Correa, Semir-González, & Urzúa, 2022; Hoertnagl et al., 2020).

En la práctica clínica se aprecia una distancia entre la remisión sintomática y la capacidad funcional y al hablar de “recuperación” en esquizofrenia, es igual de relevante la remisión sintomática que lograr un buen ajuste social y reinserción en sociedad (Armando, Hutsebaut, & Debbané, 2019; Molstrom et al., 2022). Un programa de primeros episodios de psicosis que estudia los predictores de funcionamiento social y recuperación funcional a los 3 y 10 años encuentra que el tiempo que los pacientes permanecen con sintomatología psicótica activa después de iniciado el tratamiento farmacológico es el principal predictor de su funcionamiento a los tres años, de modo que a partir de los 3,17 meses con síntomas activos la probabilidad de alcanzar un buen funcionamiento a los 3 años es baja. Esto guarda relación con el concepto de “psicosis tóxica” y una especial atención a este periodo crítico es muy relevante en relación con mejorar el curso de la enfermedad y la funcionalidad futura. También hay que destacar que en los modelos predictivos que realizan, el ajuste premórbido fue el principal predictor del funcionamiento social y la recuperación funcional a los 10 años de seguimiento (Pardo-de-Santayana et al., 2020; Pelayo-Terán et al., 2018).

Con el objetivo de lograr mejores resultados en funcionamiento social, se ha intentado abordar de forma más temprana en poblaciones CHR. Sin embargo, un metaanálisis de ensayos clínicos dirigidos a mejorar este funcionamiento social en CHR (n=1513) encuentra que ni la terapia cognitivo conductual, la remediación cognitiva o los ácidos grasos omega 3 mejoran el funcionamiento social de forma significativa en esta etapa inicial de la enfermedad (Devoe, Farris, Townes, & Addington, 2019).

Por tanto, parece que las dificultades sociales muestran una continuidad desde la etapa premórbida hasta años después del inicio de la enfermedad, al menos en el subgrupo de esquizofrenia con mayor afectación en el neurodesarrollo y mayor sintomatología negativa. Esta afectación social es muy relevante desde el punto de vista de la funcionalidad. La coincidencia de las evaluaciones retrospectivas mediante la PAS con la sintomatología internalizante descrita en la CBCL apoya el uso de esta última escala como screening de dificultades sociales relevantes en la infancia y adolescencia que conviene estudiar en detalle. Explorar qué componentes subyacen a esta dificultad a nivel social (anhedonia, ansiedad social, dificultades en cognición social) es un área relevante de estudio en la etapa premórbida.

6.3.1. DIFICULTADES PREMÓRBIDAS EN COGNICIÓN SOCIAL

En nuestra muestra se evidencia una tendencia en el grupo Probl_Pens a rendir peor en la tarea de reconocimiento de emociones (RE) (sin que este menor rendimiento guarde relación con la cognición general), pero no en teoría de la mente.

Se ha postulado que una posible causa de las dificultades sociales que muestran continuidad desde la etapa premórbida asiente en un déficit en el desarrollo adecuado de la cognición social, por la relación encontrada entre el ajuste premórbido y la cognición social en pacientes adultos con esquizofrenia (Punsoda-Puche, Barajas, Mamano-Grande, Jiménez-Lafuente, & Ochoa, 2024). Puede que dificultades en cognición social presentes en la fase premórbida se manifiesten de forma sutil a través de un pobre ajuste social y, a

su vez, el escaso contacto social disminuya las oportunidades de aprendizaje por menos exposición a interacciones sociales. En población general, adolescentes con peor rendimiento en RE tienen peor funcionamiento social y puntuaciones más elevadas en “psicosis no clínica”(Pelletier, Dean, Lunsford-Avery, & Al., 2013).

Aunque las revisiones que han evaluado la cognición social durante la infancia y adolescencia de adultos con esquizofrenia no son concluyentes, (Hannah Dickson, Calkins, et al., 2014) se aprecia que cuando los paradigmas empleados en la investigación del RE incluyen expresiones neutras, los estudios encuentran diferencias mientras que si no incluyen la expresión neutra, obtienen resultados negativos. La prueba de RE de NEPSY empleada en este estudio sí incluye la expresión neutra.

Esta etiquetación errónea de semblantes neutros atribuyéndoles otras expresiones (principalmente negativas, como tristeza, ira o miedo) se ha relacionado con el concepto de saliencia aberrante. El inicio de la psicosis se entendería como un estado en el que los estímulos novedosos irrelevantes se consideran salientes y personalmente relevantes para el sujeto debido a una predisposición personal mediada por una desregulación dopaminérgica. Esto tiene relación con la adversidad social y esquemas cognitivos erróneos generados por el individuo acerca del entorno, de modo que estímulos excesivamente salientes pueden considerarse amenazantes (Howes, Bch, & Murray, 2014). Este concepto también está unido al del sentido básico del “self”, y la adolescencia constituye un momento crucial en su desarrollo. Por esto, la saliencia aberrante se ha postulado clave para la detección temprana de psicosis, considerándose incluso más útil que los síntomas positivos y, para tal

fin, se ha diseñado una escala específica para emplear en población adolescente (Fernández-León, Senín-Calderón, Gutiérrez-López, & Rodríguez-Testal, 2019).

Además, en el grupo Probl_Pens encontramos una diferencia significativa respecto a NOProbl_Pens en un tipo específico de errores. Con más frecuencia escogen la expresión de “ira” para emparejarla con otra emoción diferente presentada previamente (el paradigma incluye además alegría, tristeza, miedo y asco) o la expresión neutra. Este tipo de error denota dificultad para identificar la “ira”, lo que ha sido hallado también en niños con la triada de antecedentes replicados de esquizofrenia (ASz) (Hannah Dickson, Calkins, et al., 2014).

Van Rijn (Van Rijn et al., 2011) en una muestra de 36 adolescentes (12-18 años) CHR encuentra un peor rendimiento en comparación al grupo control en reconocimiento de emociones faciales y, específicamente, un patrón de errores con tendencia a atribuir la emoción “ira” a expresiones neutras. Este hallazgo correlaciona además con un menor control inhibitorio pero no con el funcionamiento intelectual.

Una reciente revisión de estudios FHR-Sz encuentra que los familiares de primer grado (adolescentes y jóvenes adultos) rinden igual que controles al “diferenciar” emociones, pero se aprecian déficits para “identificar” emociones de valencia negativa por lo que sugieren que podría ser un endofenotipo para esquizofrenia (Tucci et al., 2023).

Por otro lado, en nuestro grupo considerado de mayor riesgo, no encontramos diferencias en teoría de la mente. Puede que la prueba empleada no disponga de la sensibilidad suficiente o que sea temprano para detectar diferencias en esta área. Tucci (Tucci et al., 2023) en el único estudio que evalúa este constructo en

adolescentes FHR-Sz, encuentra igual rendimiento que los controles. En CHR algún autor (Davidson et al., 2018) aprecia que las dificultades en teoría de la mente empiezan a ser evidentes al final de la adolescencia (en torno a los 18 años), como una incapacidad para adquirir una adecuada interpretación de claves sociales más complejas como el sarcasmo. Este grupo no encuentra dificultades en RE pero refieren que no pueden descartarlas por la edad (12 años) a la que empezaron a evaluar a la muestra.

Por tanto, el estudio de la cognición social en esquizofrenia está adquiriendo gran importancia en relación con las dificultades de ajuste social asociadas a la enfermedad a las que se atribuye una parte importante de la discapacidad.

Se ha postulado que el origen de la afectación del funcionamiento social puede, en muchos casos, derivar de una falta de adecuada progresión en el desarrollo de la especialización de la cognición social durante la adolescencia o edad adulta temprana (Armando et al., 2019). Existe cierta evidencia a favor de que una mejor mentalización en la infancia y adolescencia relaciona con no desarrollar pensamiento delirante en niños con anomalías perceptivas al margen de la capacidad cognitiva con lo que un mayor desarrollo de la mentalización adquiriría un papel protector en los individuos con riesgo de psicosis y podría ser objeto de atención clínica (Bartels-Velthuis, Blijd-Hoogewys, & van Os, 2011).

6.4. HALLAZGOS EN COGNICIÓN GENERAL

En relación con la cognición general, las puntuaciones de todos los índices del WISC-V se encuentran en el rango de la media poblacional. No existen diferencias entre ambos grupos Probl_Pens y NOProbl_Pens y este resultado no

era esperado, pues un menor CI total es uno de los datos más replicados del ajuste premórbido en esquizofrenia (Khandaker et al., 2011; Woodberry et al., 2008).

Por otro lado, se encuentra una tendencia a menor VP en varones. Podría tener interés analizar en una muestra más amplia la relación entre esta variable y el sexo en los diferentes grupos de riesgo.

6.5. HALLAZGOS EN RENDIMIENTO MOTOR

En la muestra total encontramos un rendimiento motor medio de una DT por debajo de lo correspondiente a la edad sin diferencias entre los grupos.

También se aprecian diferencias en función del sexo, con un rendimiento inferior en niños respecto a niñas, en destreza manual y equilibrio. Esperábamos encontrar peor funcionamiento en el grupo Probl_Pens, al menos en destreza manual (incluye una prueba de clavijas). No obstante, en el análisis de la interacción del riesgo familiar con riesgo clínico se aprecia una tendencia a peor destreza manual en varones y menor SES. Sería necesaria una muestra mayor para dilucidar el papel del sexo en esta interacción.

Precisamente acerca de la validez predictiva de los signos motores en niños se han señalado algunas peculiaridades: Puede que esté limitada a poblaciones con riesgo clínico o familiar (de primer grado), presencia de cierto tipo de movimientos (movimientos inusuales versus coordinación motora), que pueda tener más valor en varones o que los métodos empleados no sean lo suficientemente sensibles para la etapa del desarrollo. Además, el valor de los

signos motores parece adquirir más relevancia durante la adolescencia, particularmente cuando aparecen síntomas prodrómicos. También se ha descrito que diferencias en relación con el sexo pueden jugar un papel en la utilidad predictiva como en el Danish family high-risk cohort en el que el funcionamiento motor predijo inicio de esquizofrenia en la edad adulta sólo en varones (Schiffman et al., 2004). Sugieren incorporar evaluaciones de la función motora mediante nuevas tecnologías junto a las exploraciones habituales para lograr una mayor discriminación (acelerómetros, medidores digitales de fuerza, electromiografía, análisis de la energía cinética) (Schiffman, 2017; Van Harten et al., 2017).

También se ha descrito que los signos motores pueden ser un marcador transdiagnóstico de vulnerabilidad para psicopatología al reflejar anomalías emergentes en las redes neuronales (Damme, Park, Walther, Vargas, & Shankman, 2022) de forma que, dado que toda la muestra es clínica, sin grupo control asintomático y, principalmente diagnosticada con problemas del neurodesarrollo, el rendimiento general es más bajo que el esperado para su edad y probablemente esta prueba no sea lo suficientemente específica para nuestro fin discriminativo.

6.6. HALLAZGOS EN RELACIÓN CON LOS ANTECEDENTES FAMILIARES

La única diferencia significativa encontrada entre los grupos en relación con los antecedentes familiares es que el grupo sin historia familiar tiene más síntomas de “problemas de atención” en CBCL y tendencia a peor atención sostenida en CPT d’ sin que la diferencia de puntuaciones tenga relevancia clínica.

Además, la distribución de antecedentes familiares en ambos grupos Probl_Pens y NOProbl_Pens es similar. Esperábamos más antecedentes familiares en el grupo Probl_Pens porque en adolescentes CHR, incluso antecedentes familiares en sentido amplio (hasta segundo grado de trastorno psicótico o afectivo) se relacionan con puntuaciones más elevadas en varias subescalas de la CBCL (ansiedad/depresión, problemas sociales, problemas de pensamiento problemas de atención y conducta agresiva), en comparación con aquellos CHR sin historia familiar psiquiátrica (Simeonova et al., 2015).

En el modelo de interacción que combina ambos riesgos, clínico y familiar, aunque no se evidencian diferencias significativas, aparecen algunas tendencias en relación con la cognición social o la destreza manual (en varones y bajo SES) que convendría estudiar en muestras más amplias y familiares de primer grado.

Aunque algunos estudios han encontrado diferencias en los pacientes con antecedentes familiares de segundo grado, intermedias entre los controles y aquellos con antecedentes familiares de primer grado, para encontrar diferencias relevantes desde este punto de vista de riesgo genético es necesario incluir hijos de pacientes (Laurens & Cullen, 2016; Matheson et al., 2013).

6.7. RELACIÓN ENTRE CRIANZA EN MEDIO URBANO Y ESQUIZOFRENIA

El modelo de regresión realizado sitúa como primer factor predictor para pertenecer al grupo Probl_Pens residir en el área urbana.

Existe relación entre incidencia de esquizofrenia y nacimiento y crianza antes de los 15 años en el medio urbano. En metaanálisis de estudios retrospectivos el

incremento del riesgo se ha estimado en 2,37 veces respecto al medio rural (Vassos, Pedersen, Murray, Collier, & Lewis, 2012).

Tanto el tamaño del municipio como la densidad poblacional (medida incluso a nivel del vecindario) durante la infancia se han visto asociados de forma significativa con mayor incidencia de esquizofrenia. Varios factores pueden explicar parcialmente esta asociación entre urbanicidad y trastornos psicóticos, entre ellos la fragmentación social, el capital social, la migración, factores étnicos o la exposición a contaminación ambiental y menor acceso a espacios verdes durante la infancia. Estos factores no han sido analizados de forma global y los estudios realizados se han centrado en ciudades concretas de Europa occidental por lo que los resultados no parecen extrapolables a otros lugares geográficos. Se ha sugerido que la densidad poblacional podría interaccionar con otros factores como el nivel preexistente de vulnerabilidad para psicosis que probablemente implica déficits en la cognición social y tiene efectos más graves en áreas densamente pobladas con mayor frecuencia de encuentros sociales (Grover, Varadharajan, & Venu, 2024; Pignon, Szöke, Ku, Melchior, & Schürhoff, 2023). También un nivel socioeconómico más bajo en el vecindario se ha visto relacionado con mayor incidencia de primeros episodios de psicosis en una ciudad española de tamaño medio (Gualda et al., 2024). En relación con el nivel socioeconómico familiar, en nuestra muestra no se evidencian diferencias entre los diferentes grupos de riesgo, clínico o familiar.

Un estudio reciente de pacientes adultos con esquizofrenia establece una asociación significativa entre la crianza hasta los 15 años en el medio urbano con la conectividad cerebral funcional de las áreas implicadas en la cognición social y circuito de recompensa (Korann et al., 2024). Lederbogen (Lederbogen

et al., 2011) también señala que la crianza en zonas urbanas afecta al córtex cingulado anterior, región clave en la regulación de la actividad de la amígdala, el afecto negativo y el estrés. La menor conexión entre estas dos áreas parece deberse a la exposición a la urbanicidad a lo largo del desarrollo, antes de los 15 años, no a la exposición actual, que también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, pero, al parecer, por un mecanismo etiopatogénico diferente (se asocia con actividad incrementada en la amígdala). Por todo ello consideramos que puede ser relevante este hallazgo en el grupo Probl_Pens teóricamente considerado de mayor riesgo.

6.8. DETECCIÓN DE CUADROS PRECURSORES DE RIESGO DE ESQUIZOFRENIA EN LA INFANCIA. EMPLEO DE COMBINACIÓN DE MARCADORES DE RIESGO DEL DESARROLLO

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que puede ser de interés realizar un seguimiento longitudinal a aquellos niños que en la clínica presenten todos los marcadores siguientes:

- Puntuación clínica en “problemas de pensamiento”
- Puntuación clínica en otras subescalas de la CBCL, “internalizante” (“aislamiento/depresión” o “ansiedad/depresión”), “problemas sociales” y “problemas de atención”
- Puntuación clínica en funcionamiento ejecutivo (BRIEF)

-Rendimiento por debajo de la media en Reconocimiento de Emociones de NEPSY (media desviación típica)

-Rendimiento por debajo de la media en Destreza Manual del MABC (una desviación típica)

Desde la ESCAP (European Society of Child and Adolescent Psychiatry) se ha destacado la necesidad de mejorar la descripción de los estados clínicos de riesgo de psicosis (CHR) durante la infancia y adolescencia y redefinir los criterios diagnósticos (Schultze-Lutter et al., 2022) pues las experiencias de tipo psicótico en la infancia no aportan la sensibilidad ni especificidad deseada. De esta premisa parte el equipo del London Child Health and Development Study-CHADS- (Laurens & Cullen, 2016) al incluir en su estudio de seguimiento a niños con la “triada de antecedentes replicados de esquizofrenia” (síntoma psicótico subumbral, problema conductual/atencional/emocional/social y retraso en desarrollo motor o lenguaje) por considerar que esta agrupación de diferentes marcadores de riesgo, puede ayudar a detectar poblaciones con riesgo incrementado más que el empleo de un único factor. Además, al seleccionar este grupo, encuentran que tienen peor rendimiento neuropsicológico (CI, MT, función ejecutiva), cognición social (RE) y más aislamiento social.

Otros grupos de investigación, partiendo de un factor de riesgo inicial también encuentran posteriormente agrupación de varios marcadores afectados que serían objeto de estudio conjunto.

Por ejemplo, el Danish High Risk and Resilience Study -VIA 7-, estudio de cohortes de niños FHR observa heterogeneidad neuropsicológica a los 7 años y

recomienda identificar aquellos con afectación (constituyen el 35%) para desarrollar estrategias preventivas. El grupo FHR-Sz (n=197), en comparación a controles, presenta un riesgo casi del doble (93%) de pertenecer al grupo con afectación neuropsicológica mientras que el grupo FHR-BP sólo muestra un modesto incremento del 8%. Además, los niños con afectación neuropsicológica asocian mayor gravedad de psicopatología (en CBCL) y un nivel de funcionamiento más bajo (CGAS-Children's Global Assessment Scale) (Hemager et al., 2022).

En el estudio ABCD, los niños con experiencias de tipo psicótico persistentes tras dos años de seguimiento y que asocian distrés también presentan alteración en otros dominios, retraso en hitos del desarrollo motor y del lenguaje, mayor uso de servicios de salud mental, más síntomas (externalizantes referidos por cuidador e internalizantes referidos por el paciente) y peor cognición (memoria de trabajo, vocabulario, funcionamiento ejecutivo), además de alteraciones en RMN estructural con menor volumen cerebral global (Karcher et al., 2022).

La aproximación de Dean (Dean, Walther, Bernard, & Mittal, 2018) (Adolescent Development and Preventive Treatment -ADAPT-) parte del funcionamiento motor en CHR. Identifica en adolescentes (de 13 a 21 años) CHR un clúster con mayor afectación motora (más discinesia y signos neurológicos menores) y encuentra relación con más sintomatología negativa, peor VP, MT y cognición social y tendencia a peor atención y razonamiento. Además, empleando el calculador de riesgo de transición a psicosis (del North American Prodrome Longitudinal Study -NAPLS- An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis (<https://riskcalc.org/napls/>)) presentan un mayor riesgo.

Hamasaki (Hamasaki et al., 2021) también sugiere un algoritmo preliminar, aún en desarrollo, de predicción del riesgo, el Child Psychosis-risk Screening System (CPSS) en el que incluye puntuaciones de las subescalas de la CBCL. También se ha considerado incluir la cognición social en los algoritmos de detección como un marcador de vulnerabilidad para reducir los falsos positivos (Punsoda-Puche et al., 2024).

Se podría concluir que las experiencias psicóticas en la infancia pueden tener cierta relevancia en función de ciertas características (persistencia y distrés asociado) pero principalmente cuando aparecen en combinación con otros marcadores del desarrollo. Existe evidencia suficiente para considerar esta agrupación de déficits en cognición general y social, rendimiento motor, psicopatología internalizante / externalizante / TDAH y dificultades sociales como cuadros precursores que serían subsidiarios de un seguimiento longitudinal y de intervención mediante estrategias preventivas. Para desarrollar instrumentos y criterios que consideren estas especificidades del desarrollo es necesaria la participación de los servicios de salud mental infantil pero uno de los factores a los que se ha atribuido el escaso avance en este área a pesar de toda la investigación previa es el temor a generar estigma (Armando et al., 2020).

El desarrollo de un algoritmo incluyendo una combinación de estos marcadores potenciales de vulnerabilidad en diferentes dominios del desarrollo puede en un futuro aportar valor predictivo en la clínica (Murray, Bhavsar, Tripoli, & Howes, 2017). La demanda es creciente en los servicios de psiquiatría infantil y cada vez se presta más atención a los problemas del neurodesarrollo y emocionales en edades tempranas. Tener en cuenta qué agrupación de factores de riesgo son posibles “precursores” de enfermedad mental más grave cambia el modo de

intervención terapéutica expandiendo el tratamiento desde una visión centrada en el síntoma actual a realizar esfuerzos de prevención con una aproximación transdiagnóstica y basada en el desarrollo (Gupta & Mittal, 2019). Los estudios longitudinales aportarán avances en el conocimiento de la etiología de los trastornos psiquiátricos graves (Nivard et al., 2017) en combinación con variables neurobiológicas como la neuroimagen, que a nivel estructural (menor volumen cerebral global) se ha relacionado con experiencias psicóticas referidas por niños, (Karcher et al., 2022) y a nivel funcional (conectividad reducida en redes en modo defecto, cíngulo parietal, atención dorsal y retrosplenial-temporal) con puntuaciones en subescalas de la CBCL (Wainberg, Jacobs, Voineskos, & Tripathy, 2022).

6.9. MODELOS DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA EN SALUD MENTAL DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y POSIBILIDADES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS

Si se asume este modelo de enfermedad basado en el desarrollo temprano, con alteraciones muchos años antes del inicio de la clínica psicótica franca, tiene sentido aplicar los modelos de estadificación clínica que están empezando a ser utilizados en los trastornos mentales.

En estos modelos se distinguen sucesivas etapas en el curso de una enfermedad que son diferentes clínicamente por reflejar distintos niveles de gravedad y pronóstico, y determinan la modalidad terapéutica más apropiada en cada momento. El objetivo de las intervenciones en cada etapa es doble, en primer

lugar, manejar el estado clínico actual y, en segundo lugar, tratar de prevenir la progresión a la siguiente fase de la enfermedad mediante intervenciones con una ratio beneficio/riesgo elevada. Cuando se aplica este modelo de enfermedad, se asume que hay que intervenir sobre los precursores y factores de riesgo potencialmente modificables de las enfermedades graves, y no retrasar la intervención a cuando se ha traspasado el umbral clínico que señala un pronóstico más grave. Por tanto, asumir este modelo en psiquiatría implica la necesidad de comprender la trayectoria de la enfermedad, la continuidad heterotípica, dirigir la atención hacia individuos con factores de riesgo (historia familiar, historia de trauma, consumo de cannabis) y promover de forma activa el desarrollo de estrategias de prevención, pues la transición de una etapa a otra es probabilística, no inevitable, pero unidireccional, la remisión clínica sintomática no implica retroceso a un estadio previo (Jan Scott & Henry, 2017).

El grupo de trabajo internacional para el desarrollo de los modelos de estadificación clínica transdiagnóstica en salud mental juvenil (International Working Group on Transdiagnostic Clinical Staging in Youth Mental Health) en su consenso sugiere los siguientes principios de aplicación del estadiaje en investigación para ser capaces de delinear la complejidad de los patrones de desarrollo de psicopatología (Shah et al., 2020):

- Crear los modelos a partir de cohortes clínicas de niños y adolescentes que consulten en salud mental general, estos modelos de estadiaje deberían “derivarse de” y “aplicarse a” individuos que solicitan ayuda desde un punto de vista amplio, no en recursos específicos con criterios restrictivos de entrada

- Intentar definir la trayectoria de la enfermedad pero también caracterizar lo que subyace más allá del diagnóstico
- Realizar una aproximación metodológica basada en la recogida de datos multidimensionales de grandes cohortes clínicas en los estadios más iniciales de la enfermedad
- Tener en cuenta que los estadios iniciales no son equivalentes a una versión subumbral de los criterios diagnósticos actuales por lo que no se trata de ordenar nuestros diagnósticos categóricos de forma secuencial basándonos en severidad o duración
- Reconocer la naturaleza heterotípica, fluida y transdiagnóstica de la evolución de los trastornos mentales emergentes y la pluripotencialidad de la evolución futura
- Basarse en la idea fundamental, al igual que en otras áreas de la salud, de que cualquier transición desde un estadio más temprano a otro más tardío se asocia con un deterioro o lleva a considerar un nuevo tratamiento o intervención de prevención secundaria
- Asociar el concepto de transición probabilística entre estadios, no inevitable, y que la probabilidad de progresión se relaciona con la proximidad a ese estadio
- Asimilar que los objetivos en cada estadio son dos: aliviar los síntomas actuales y prevenir la progresión a estadios más avanzados
- Tener la capacidad de evolucionar en base a la evidencia emergente y generar hipótesis clínicas, neurobiológicas y psicosociales que puedan ser estudiadas sistemáticamente y reafirmarse o no en base a datos relevantes

En este estudio, a pesar de la pequeña muestra reclutada, se han tenido en cuenta varios de los principios sugeridos en este consenso dado que el estudio se diseña a partir de una cohorte clínica que consulta en salud mental general por solicitar ayuda desde un punto de vista amplio, se recogen datos multidimensionales en estadios precoces intentando definir que subyace más allá del diagnóstico actual o se reconoce la naturaleza heterotípica y transdiagnóstica de la evolución de los trastornos mentales emergentes por lo que no se selecciona ni elimina ningún diagnóstico concreto.

En relación a los estadios, por ejemplo, un reciente estudio longitudinal de hijos de pacientes con esquizofrenia (FHR-Sz) y trastorno bipolar (FHR-BP) en comparación a controles, aplica un modelo de estadificación clínica a lo largo de la adolescencia (Setiaman, Mesman, van Haren, & Hillegers, 2024) y establece cinco estadios:

- Estadio 0:
 - Estadio 0a: Asintomático y sin antecedentes familiares
 - Estadio 0b: Asintomático y con antecedentes familiares
- Estadio 1: Incluye trastornos del neurodesarrollo (TDAH, TEA, trastorno disruptivo), ansiedad, uso de sustancias y otros trastornos no afectivos (tics, trastorno adaptativo, trastornos de la conducta alimentaria, encopresis, enuresis)
- Estadio 2: Episodio depresivo único o síndrome negativo
- Estadio 3: Trastorno depresivo mayor recurrente/síndrome psicótico atenuado
- Estadio 4: Psicosis o episodio maníaco

Este estudio encuentra que, a lo largo del periodo de los 13 a los 17 años, el grupo FHR-Sz es más probable que avance uno o dos estadios (72,5%), seguido del grupo FHR-BP (64,3%), con mucha diferencia respecto a los controles (30,6%). Ambos grupos con riesgo familiar presentan mayor psicopatología a lo largo del desarrollo pero el grupo FHR-Sz, específicamente, más trastornos del neurodesarrollo y más síntomas subclínicos afectivos y conductuales (Setiawan et al., 2024). Desde el punto de vista de estos estadios podemos señalar que nuestro grupo se encontraría principalmente en el estadio 1.

El concepto de estadificación clínica es más sofisticado que las clasificaciones diagnósticas transversales e incorpora otras dimensiones además de la sintomatología clínica. Scott et al. proponen añadir a la sintomatología clínica principal los denominados “modificadores de estadio”, o factores que reflejan la extensión de la enfermedad o influyen en la probabilidad/velocidad de transición entre estadios o la elección del tratamiento. De este modo plantean los siguientes estadios y definiciones para un marco de trabajo transdiagnóstico incluyendo el grado de afectación funcional y rendimiento neurocognitivo, ambos evaluados mediante exploraciones sistemáticas (Tabla 9)(Jan Scott et al., 2024).

Sin embargo, señalan que puede presentarse heterogeneidad dentro de un estadio de modo que no se corresponda el estadio clínico con el neuropsicológico o funcional descrito para dicho estadio y en este sentido proponen tres opciones para redefinir este marco de trabajo y recoger información clave en las poblaciones que soliciten ayuda (excluyen por tanto el estadio 0).

| | SÍNTOMAS | FUNCIONAMIENTO | NEUROCOGNICIÓN |
|--------------------|---|--|--|
| Estadio 0 | Sin sintomatología clínica; riesgo incrementado del trastorno | Sin cambios | Normal o déficits leves |
| Estadio 1 a | Síntomas leves o no específicos (QIDS 0-11) | Cambio funcional leve (GAF 70-100) | Perfil relativamente normal o déficits neurocognitivos leves |
| Estadio 1 b | Síntomas moderados pero subumbral (QIDS 11-20, YMRS >9) | Declive funcional (GAF <70) | Cambios neurocognitivos moderados, particularmente en atención, aprendizaje o función ejecutiva (decremento de 0,5-1 DE relativa al CI premórbido) |
| Estadio 2 | Trastorno completo con síntomas de moderados a severos (QIDS >20, YMRS >15) | Declive funcional (GAF <50) | Déficits neurocognitivos (decremento de 1-1,5 DE respecto al CI premórbido) |
| Estadio 3 | Remisión incompleta o recaída | Declive funcional persistente (GAF <40) | Decremento persistente en neurocognición (>1,5 DE relativo al CI premórbido) incluyendo la cognición social |
| Estadio 4 | Enfermedad severa, refractaria | Pobre efectividad del tratamiento a pesar de intervenciones intensivas permanentes (GAF <30) | Pobre efectividad del tratamiento a pesar de intervenciones intensivas permanentes |

Tabla 9. Tomado de Scott, 2024. GAF: Global Assessment of Functioning. QIDS: Quick Inventory of Depressive Symptoms. YMRS: Young Mania Rating Scale

La primera opción consiste en reportar de forma independiente la psicopatología, funcionalidad (GAF: 0=no o mínimo, 1=moderado, 2=severo) y perfil cognitivo (cognición social y neuropsicología por separado: 0=no o mínimo, 1=moderado, 2=severo). El estadio se define de acuerdo con el perfil clínico y posteriormente se informan los otros dos aspectos sin vincularse con el estadio otorgado. De

esta forma se captura más claramente la variabilidad dentro de cada estadio. Esta clasificación permite mostrar que puede existir un alto grado de afectación funcional en estadios tempranos y que esto podría complicar el tratamiento, predecir una transición al siguiente estadio más rápida o ambos.

La segunda opción consiste en añadir de forma independiente factores de progresión (P) y de extensión (E) de forma similar a los modelos médicos. Como factores de progresión incluyen el funcionamiento, cognición y otros (por ejemplo la regulación del ritmo circadiano y variables de neuroimagen). Como factores de extensión incluyen trastornos físicos, abuso de alcohol u otras sustancias y otros (a valorar según resultados de investigación, por ejemplo, factores inmunológicos o metabólicos).

La tercera opción se basa en incluir otros factores de riesgo más allá de las dimensiones mencionadas en progresión y extensión. Por ejemplo, sugieren incluir más información acerca del riesgo genético, experiencias tempranas en la infancia, biomarcadores o variables de temperamento o personalidad. La codificación de estas variables podría realizarse sumando el número de “modificadores de estadio” para crear un sistema gradiente (M3 significaría que presenta tres “modificadores de estadio” diferentes).

Empleando la primera aproximación, nuestro grupo considerado susceptible de seguimiento estrecho pertenecería al estadio 1a o 1b con una afectación leve de la cognición social, moderada de la función ejecutiva y una afectación funcional entre mínima y moderada. En relación con las diferencias señaladas en la segunda opción nos parece relevante la inclusión de la regulación del ritmo circadiano como factor de progresión por la posibilidad de analizar en nuestra muestra los síntomas relativos al sueño pertenecientes a la subescala

“problemas de pensamiento” de la CBCL. Por último, la tercera posibilidad incluye información acerca del riesgo genético, factor relevante en nuestro estudio.

6.9.1. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA ESTADIFICACIÓN

Para los trastornos que tienen su inicio en las etapas de mayor cambio neurobiológico y funcional, como la transición de la adolescencia a la edad adulta, esta conceptualización es relevante para ofrecer una mejor atención clínica (Shah et al., 2020).

Algunos autores han sugerido que incluso la etapa prodrómica es una etapa tardía en el curso de la enfermedad y que los cambios cerebrales que acontecen durante la infancia y adolescencia ofrecen una ventana de oportunidad para la intervención. Por este motivo se está produciendo un cambio hacia la identificación de muestras con riesgo incrementado de psicosis en edades más tempranas para también comprender los mecanismos que subyacen a la resiliencia y realizar intervenciones dirigidas a promoverla (Sugranyes & De, 2021).

En este sentido, el funcionamiento social también se ha incluido en un planteamiento de modelo de estadificación clínica con estrategias terapéuticas específicas desde las fases iniciales dirigidas a tratamientos basados en la mentalización para adolescentes (Armando et al., 2019). El entrenamiento en habilidades sociales debería ser objeto de intervención en los síntomas

negativos tempranos (falta de expresión y experiencia emocional) que incrementan el riesgo de exclusión social (Bjornestad et al., 2021).

Esta etapa premórbida también es momento para implementar otros tratamientos como la remediación cognitiva, o intervenciones psicosociales incluyendo a la familia, que en menores debería hacerse extensivo al entorno escolar, pues es relevante la asociación entre el estrés procedente de la victimización social y la sintomatología psicótica. Propuestas más recientes dirigidas a la adolescencia incluyen el ejercicio físico, el empleo de aplicaciones móviles (mindfulness, registro de síntomas, resolución de problemas...), situaciones sociales generadas mediante realidad virtual para exposición a situaciones estresantes o estimulación transcraneal (Gupta & Mittal, 2019).

En niños FHR se está evaluando la posibilidad de mejorar la reserva cognitiva (adaptabilidad y flexibilidad de las redes cognitivas que permiten que el cerebro resista a los cambios relacionados con enfermedades) desde los 6 años (De la Serna et al., 2021). Los niños FHR-Sz tienen una reserva cognitiva inferior a FHR-BP y controles. Altos niveles de reserva cognitiva se asocian a menos psicopatología a lo largo de la vida y mejor rendimiento cognitivo y funcionamiento psicosocial y son los hijos de los pacientes con esquizofrenia los que obtienen un mayor beneficio de poseer altos niveles de reserva cognitiva (Camprodon-Boadas, Rosa-Justicia, et al., 2022). El instrumento dirigido a evaluar esta reserva cognitiva (CoRe-A) ha sido validado en población española adolescente (Camprodon-Boadas, de la Serna, et al., 2022).

Otros tratamientos preventivos dirigidos al estrés oxidativo (sulforafano, omega 3, NAC) han sido propuestos, postulándose que pueden actuar en momentos

críticos del neurodesarrollo como la adolescencia (Do, Cuenod, & Hensch, 2015).

Por tanto, la conceptualización de la esquizofrenia desde los modelos de estadificación clínica otorga un papel importante a la etapa premórbida desde el punto de vista de la detección e intervención terapéutica. Si es posible detectar un grupo de mayor riesgo teórico en la práctica clínica habitual por presentar marcadores de vulnerabilidad como los descritos en este estudio, el seguimiento longitudinal podría ayudar a definir los estadios y la capacidad preventiva de las intervenciones.

6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera de todas, el pequeño tamaño muestral y la pequeña proporción de pacientes participantes con antecedentes familiares de primer grado limita el poder estadístico para detectar diferencias entre los grupos con y sin historia familiar. Inicialmente buscamos reclutar una muestra más “enriquecida” genéticamente, pero nos hemos encontrado con escasa participación de niños con familiares de primer grado. Se requeriría una muestra mayor y más participantes con antecedentes de primer grado para delinear mejor los perfiles de riesgo. Además, no se ha reclutado un grupo control no clínico como comparación, aunque se emplearon pruebas estandarizadas ampliamente utilizadas en clínica e investigación en la infancia y adolescencia y validadas en la población española. Otra limitación es la confianza en la información aportada por los padres en relación con la historia familiar, la cual no se pudo confirmar, así como en las escalas clínicas CBCL y BRIEF, para las

cuales existen modelos para ser completados por profesorado. Además, en el caso de los adolescentes, análogo a la CBCL está el Youth Self Report (YSR) a partir de los 11 años. También habría sido relevante recoger en los pacientes un screening de experiencias psicóticas. Tampoco incluimos sujetos con historia familiar de otros trastornos mentales graves lo cual confiere riesgo transdiagnóstico. Además, algunas variables cognitivas relevantes no fueron evaluadas en los pacientes (por ejemplo, aprendizaje, fluencia y memoria verbal o función ejecutiva). Tampoco se confirmó el diagnóstico psiquiátrico mediante una entrevista apropiada como la K-SADS. Otra limitación es el amplio rango de edad incluido para una muestra tan pequeña que no permite realizar análisis por grupos de edad. Por último, el diseño del estudio transversal no permite comprobar la validez real del constructo “grupo de riesgo” descrito, que es inherentemente longitudinal. Es necesario un seguimiento a largo plazo para determinar quién desarrolla la enfermedad y qué características clínicas presentan (por ejemplo, posible componente de síndrome deficitario) así como los factores predictores concretos, ya que esta definición de “grupo de riesgo” ha identificado un alto número de sujetos por lo que es muy probable que tenga un bajo valor predictivo positivo. En una muestra mayor también se podría realizar un análisis de clusters que definiera diferentes perfiles.

Como fortaleza podemos destacar que hemos empleado instrumentos de evaluación validados en población infantil española ampliamente usados en la clínica habitual y que la muestra reclutada incluye niños en seguimiento en consultas por presentar problemas clínicos heterogéneos.

7. CONCLUSIONES

- En esta muestra de niños y adolescentes (rango de edad 7-16 años) en seguimiento en consultas de psiquiatría por diferentes problemas clínicos, formada por un grupo inicial (n=45) “con antecedentes familiares” de trastornos del espectro de la esquizofrenia (primer o segundo grado) y un segundo grupo (n=30) “sin antecedentes familiares” de psicosis (similar en edad, sexo y diagnóstico principal), encontramos que en la muestra total estudiada (n=75) el 65% de los pacientes presentan un trastorno del neurodesarrollo, principalmente TDAH, el rendimiento motor y en reconocimiento de emociones es menor del esperado y el cociente intelectual y la atención sostenida se sitúan en la media. En relación con el sexo, los varones tienen más dificultad en la destreza manual y tendencia a menor VP y presentar más trastornos del neurodesarrollo. En relación con la edad, ésta correlaciona de forma débil con las escalas “problemas de pensamiento” y “problemas somáticos” de la CBCL.
- No encontramos diferencias en los precursores de psicosis descritos a lo largo del neurodesarrollo entre ambos grupos “con antecedentes familiares” y “sin antecedentes familiares”. Todas las variables evaluadas (psicopatología, cognición general, cognición social, función ejecutiva y rendimiento motor) son similares excepto una mayor puntuación en la subescala “problemas de atención” de CBCL en aquellos “sin antecedentes familiares”. Son necesarios más antecedentes familiares de primer grado y una muestra mayor para evaluar el efecto de la carga genética en estas variables.

- Como principal hallazgo, hemos identificado un grupo de pacientes definidos según la subescala de la CBCL “con problemas de pensamiento” (n=38) (postulada como herramienta de screening de psicosis en menores) que difiere del grupo “sin problemas de pensamiento” (n=37) de forma significativa en varios aspectos. El grupo “con problemas de pensamiento” asocia psicopatología en el rango clínico en las escalas “internalizante” (ansiedad/depresión, aislamiento/depresión, problemas somáticos), “problemas de atención” y “problemas sociales” y más sintomatología “externalizante”, aunque no en el rango clínico. Este grupo también presenta dificultades clínicamente significativas en función ejecutiva y tendencia a un peor rendimiento en el reconocimiento de emociones, con más errores específicamente en el reconocimiento facial de la “ira”. En el modelo predictivo de los factores de riesgo que determinan la pertenencia a este grupo “con problemas de pensamiento”, que consideramos de mayor riesgo, aparecen por este orden: residir en el entorno urbano, comorbilidad con un segundo diagnóstico, mayor edad, más psicopatología externalizante, internalizante y, como factor protector, un mejor reconocimiento de emociones. Ambos grupos son similares en rendimiento cognitivo, motor, atención sostenida, teoría de la mente y frecuencia de antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia.
- El análisis de la interacción de ambos factores de riesgo, “con antecedentes familiares” y “con problemas de pensamiento”, pone de manifiesto una tendencia a peor rendimiento en destreza manual (en

varones y menor SES) que convendría estudiar en mayor detalle en muestras más amplias y familiares de primer grado.

- A pesar de la pequeña muestra y las importantes limitaciones de este estudio, consideramos que el grupo de niños identificado con “problemas de pensamiento” merece una mayor atención en la práctica clínica por mostrar asociación con algunos de los precursores descritos en la etapa premórbida de la enfermedad. Sería recomendable un abordaje de la sintomatología actual sin perder la visión longitudinal e implementar estrategias preventivas abordando otros ámbitos subsidiarios de mejora como la función ejecutiva, destreza motora y cognición social, en esta etapa de mayor plasticidad en la que se define una parte importante de la funcionalidad social futura.
- En las consultas generales de psiquiatría infantil se pueden desarrollar criterios de detección de riesgo para la identificación de niños con mayor riesgo teórico. El seguimiento longitudinal de estos pacientes puede ofrecer información acerca de la relación entre estos marcadores del neurodesarrollo, otros factores de riesgo ambientales y el desarrollo de trastornos del espectro de la esquizofrenia u otras patologías, contribuyendo a definir los cuadros precursores de la enfermedad en un futuro.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abplanalp, S. J., Lee, J., Horan, W. P., Kern, R. S., Penn, D. L., & Green, M. F. (2023). A Bayesian Network Approach to Social and Nonsocial Cognition in Schizophrenia: Are Some Domains More Fundamental than Others? *Schizophrenia Bulletin*, *49*(4), 997–1006. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad012>
- Agnew-blais, J., Seidman, L. J., Fitzmaurice, G. M., Smoller, J. W., Goldstein, J. M., & Buka, S. L. (2017). The interplay of childhood behavior problems and IQ in the development of later schizophrenia and affective psychoses. *Schizophrenia Research*, *(184)*, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.010>
- Armando, M., Hutsebaut, J., & Debbané, M. (2019). A Mentalization-Informed Staging Approach to Clinical High Risk for Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *10*(May), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00385>
- Armando, M., Klausner, P., Anagnostopoulos, D., Hebebrand, J., Moreno, C., Revet, A., & Raynaud, J. P. (2020). Clinical high risk for psychosis model in children and adolescents: a joint position statement of ESCAP Clinical Division and Research Academy. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *29*(4), 413–416. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01499-3>
- Baremos para CBCL 6-18(2001). Población española. Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del desenvolupament.* (2013). Retrieved from www.ued.uab.es
- Bartels-Velthuis, A., Blijd-Hoogewys, E. M. A., & van Os, J. (2011). Better theory-of-mind skills in children hearing voices mitigate the risk of secondary delusion formation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*(3), 193–197. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01699.x>
- Benrimoh, D., Dlugunovych, V., Wright, A. C., Phalen, P., Funaro, M. C., Ferrara, M., ... Shah, J. (2024). On the proportion of patients who experience a prodrome prior to psychosis onset: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, (January). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02415-w>
- Bjornestad, J., Stain, H. J., Tjora, T., Langeveld, J. H., Joa, I., Johannessen, J. O., & Friedman-yakoobian, M. (2021). Exploring specific predictors of psychosis onset over a 2-year period : A decision-tree model. *Early Intervention in Psychiatry*, (April 2021), 363–370. <https://doi.org/10.1111/eip.13175>
- Bora, E., Lin, A., Wood, S. J., Yung, A. R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2014). Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/acps.12261>
- Bora, Emre, & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Bora, Emre, & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis , individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia : Systematic review and metaanalysis. *Schizophrenia Research*, *144*(1–3), 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.013>

- Bucci, P., Mucci, A., Piegari, G., Nobile, M., Pini, S., Rossi, A., ... Maj, M. (2016). Characterization of premorbid functioning during childhood in patients with deficit vs. non-deficit schizophrenia and in their healthy siblings. *Schizophrenia Research*, *174*(1–3), 172–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.032>
- Burton, B. K., Hjorthøj, C., Jepsen, J. R., Thorup, A., Nordentoft, M., & Plessen, K. J. (2016). Research Review: Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *57*(4), 446–456. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12479>
- Burton, B. K., Thorup, A. A. E., Jepsen, J. R., Poulsen, G., Ellersgaard, D., Spang, K. S., ... Plessen, K. J. (2017). Impairments of motor function among children with a familial risk of schizophrenia or bipolar disorder at 7 years old in Denmark: an observational cohort study. *The Lancet Psychiatry*, *4*(5), 400–408. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30103-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30103-7)
- Byrial, P., Nyboe, L., Thomsen, P. H., & Clausen, L. (2023). Motor function in early onset schizophrenia—A 2-year follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry*, *17*(9), 910–920. <https://doi.org/10.1111/eip.13383>
- Camprodón-Boadas, P., de la Serna, E., Baeza, I., Ilzarbe, D., Puig, O., Andrés-Perpiñá, S., ... Castro-Fornieles, J. (2022). Psychometric properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A). *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.02.003>
- Camprodón-Boadas, P., Rosa-Justicia, M., Sugranyes, G., Moreno, D., Baeza, I., Ilzarbe, D., ... de la Serna, E. (2022). Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01957-0>
- Cannon, M., Walsh, E., Hollis, C., Kargin, M., Taylor, E., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2001). Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 420–426.
- Caqueo-Urizar, A., Ponce-Correa, F., Semir-González, C., & Urzúa, A. (2022). Latent Profiles of Premorbid Adjustment in Schizophrenia and Their Correlation with Measures of Recovery. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(13). <https://doi.org/10.3390/jcm11133840>
- Cassidy, C. M., Jooper, R., King, S., & Malla, A. K. (2011). Childhood symptoms of inattention – hyperactivity predict cannabis use in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, *132*(2–3), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.027>
- Cechnicki, A., Bielańska, A., Arciszewska-Leszczuk, A., Kalisz, A., Błądziński, P., Daren, A., ... Kruk, D. (2020). Premorbid social relationships and the course of schizophrenia in a 20-year follow-up study. *Psychiatria Polska*, *54*(3), 437–451. <https://doi.org/10.12740/PP/ONLINEFIRST/115554>
- Chou, I. J., Kuo, C. F., Huang, Y. S., Grainge, M. J., Valdes, A. M., See, L. C., ... Doherty, M. (2017). Familial aggregation and heritability of schizophrenia and co-aggregation of psychiatric illnesses in affected families. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(5), 1070–1078. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw159>
- Christiani, C. J., Jepsen, J. R. M., Thorup, A., Hemager, N., Ellersgaard, D., Spang, K. S., ... Nordentoft, M. (2019). Social Cognition, Language, and Social Behavior in 7-Year-Old Children at Familial High-Risk of Developing Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7 - A Population-Based Cohort Study.

Schizophrenia Bulletin, 45(6), 1218–1230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz001>

Collin, G., Bauer, C. C. C., Anteraper, S. A., Gabrieli, J. D. E., Molokotos, E., Mesholam-Gately, R., ... Whitfield-Gabrieli, S. (2021). Hyperactivation of Posterior Default Mode Network During Self-Referential Processing in Children at Familial High-Risk for Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 12(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.613142>

Conners, K. (2014). *Conners Continuous Performance Test 3rd Edition*. MHS.

Corcoran, C. M., Keilp, J. G., Kayser, J., Klim, C., Butler, P. D., Bruder, G. E., ... Javitt, D. C. (2015). Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Psychological Medicine*, 45(14), 2959–2973. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000902>.Emotion

Damme, K. S. F., Park, J. S., Walther, S., Vargas, T., & Shankman, S. A. (2022). Depression and Psychosis Risk Shared Vulnerability for Motor Signs Across Development , Symptom Dimensions , and Familial Risk. *Schizophrenia Bulletin*, 48(4), 752–762. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/schbul/sbab133>

Davidson, C. A., Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., ... Johannesen, J. K. (2018). Age-related trajectories of social cognition in youth at clinical high risk for psychosis: An exploratory study. *Schizophrenia Research*, 201(2018), 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.001>

de Jong, Y., Boon, A. E., Gouw, D., van der Gaag, M., & Mulder, C. L. (2022). Improving screening methods for psychosis in an adolescent help-seeking population using the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Youth Self Report (YSR) versus the Prodromal Questionnaire -16 items version (PQ-16). *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 16(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00459-w>

de la Serna, E., Ilzarbe, D., Sugranyes, G., Baeza, I., Moreno, D., Rodríguez-Toscano, E., ... Castro-Fornieles, J. (2021). Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder : a 2 - year follow - up study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30(1), 117–129. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01500-z>

De la Serna, E., Montejo, L., Solé, B., Castro-fornieles, J., Camprodon-boadas, P., & Sugranyes, G. (2021). Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children , adolescents and young adults at genetic risk for psychosis : Study protocol for a randomized controlled trial. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (Barcelona)*. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.02.003>

Dean, D. J., Walther, S., Bernard, J. A., & Mittal, V. A. (2018). Motor Clusters Reveal Differences in Risk for Psychosis, Cognitive Functioning, and Thalamocortical Connectivity: Evidence for Vulnerability Subtypes. *Clinical Psychological Science*, 6(5), 721–734. <https://doi.org/10.1177/2167702618773759>

Devoe, D. J., Farris, M. S., Townes, P., & Addington, J. (2019). Interventions and social functioning in youth at risk of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(2), 169–180. <https://doi.org/10.1111/eip.12689>

Dickson, H., Laurens, K. R., Cullen, A. E., & Hodgins, S. (2012). Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychological Medicine*, 42(4), 743–755. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693>

- Dickson, Hannah, Calkins, M. E., Kohler, C. G., Hodgins, S., & Laurens, K. R. (2014). Misperceptions of facial emotions among youth aged 9-14 years who present multiple antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(2), 460–468. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs193>
- Dickson, Hannah, Cullen, A. E., Reichenberg, A., Hodgins, S., Campbell, D. D., Morris, R. G., & Laurens, K. R. (2014). Cognitive impairment among children at-risk for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *50*, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.003>
- Dickson, Hannah, Roberts, R. E., To, M., Wild, K., Loh, M., & Laurens, K. R. (2020). Adolescent trajectories of fine motor and coordination skills and risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *215*, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.018>
- Do, K. Q., Cuenod, M., & Hensch, T. K. (2015). Targeting Oxidative Stress and Aberrant Critical Period Plasticity in the Developmental Trajectory to Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 835–846. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv065>
- Ellersgaard, D., Plessen, K. J., Gregersen, M., Spang, K. S., Christiani, C., Burton, B. K., ... Nordentoft, M. (2018). Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder - The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7, a population-based cohort study. In *World Psychiatry* (Vol. 17). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.045>
- Fernández-León, S., Senín-Calderón, C., Gutiérrez-López, M. L., & Rodríguez-Testal, J. F. (2019). Spanish validation of the Aberrant Salience Inventory in a general adolescent population. *Psicothema*, *31*(2), 210–217. <https://doi.org/10.7334/psicothema2018.308>
- Filatova, S., Koivumaa-honkanen, H., Hirvonen, N., Freeman, A., Ivandic, I., Hurtig, T., & Khandaker, G. M. (2017). Early motor developmental milestones and schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *188*, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.029>
- Germine, L., Robinson, E. B., Smoller, J. W., Calkins, M. E., Moore, T. M., Hakonarson, H., ... Gur, R. E. (2016). Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Translational Psychiatry*, *6*(10). <https://doi.org/10.1038/TP.2016.147>
- Gin, K., Stewart, C., & Jolley, S. (2021). A systematic literature review of childhood externalizing psychopathology and later psychotic symptoms. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, *28*(1), 56–78. <https://doi.org/10.1002/cpp.2493>
- Gioia, G., Isquith, P., Guy, S., Kenworthy, L., Maldonado-Belmonte, M., Fournier del Castillo, M., ... Santamaría, P. (2017). *BRIEF-2. Evaluación conductual de la función ejecutiva*(MJ Maldonado, MC Fournier, R Martínez-Arias, J González-Marqués, JM Espejo-Saavedray P Santamaría, adaptadores). Madrid. TEA Ediciones.
- Golembo-Smith, S., Schiffman, J., Kline, E., Sorensen, H., Mortensen, E., Stapleton, L., ... Mednick, S. (2012). Premorbid multivariate markers of neurodevelopmental instability in the prediction of adult schizophrenia spectrum disorder: A high-risk prospective investigation. *Schizophrenia Research*, *139*(1–3), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.012>
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(10), 620–631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>

- Grover, S., Varadharajan, N., & Venu, S. (2024). Urbanization and psychosis: an update of recent evidence. *Current Opinion Psychiatry*, 37, 191–201. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000931>
- Gualda, L. M. G., Gonzalez-Rubio, J., Najera, A., Dies, M. A., Cremades, R. R., España, J. B., ... Rodríguez, K. N. (2024). Comprehensive spatial distribution of patients with first-episode psychosis (FEP) and its relation to socio-economic factors. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00127-024-02675-5>
- Gupta, T., & Mittal, V. A. (2019). Advances in clinical staging , early intervention , and the prevention of psychosis. *F1000Research*, 8.
- Hamasaki, Y., Nakayama, T., Hikida, T., & Murai, T. (2021). Combined pattern of childhood psycho-behavioral characteristics in patients with schizophrenia: a retrospective study in Japan. *BMC Psychiatry*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03049-w>
- Hameed, M. A., & Lewis, A. J. (2016). Offspring of Parents with Schizophrenia: A Systematic Review of Developmental Features Across Childhood. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(2), 104–117. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000076>
- Hannigan, L. J., Askeland, R. B., Ask, H., Tesli, M., Corfield, E., Ayorech, Z., ... Havdahl, A. (2021). Genetic Liability for Schizophrenia and Childhood Psychopathology in the General Population. *Schizophrenia Bulletin*, 47(4), 1179–1189. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa193>
- Hemager, N., Christiani, C. J., Thorup, A. A. E., Spang, K. S., Ellersgaard, D., Burton, B. K., ... Jepsen, J. R. M. (2022). Neurocognitive heterogeneity in 7-year-old children at familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder: The Danish high risk and resilience study - VIA 7. *Journal of Affective Disorders*, 302(January 2022), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.096>
- Henderson, S. E., Sugden, D. A., Barnett, A. L., Ruiz Perez, L. M., & L, G.-S. J. (2012). Adaptación española del MABC-2. In *Movement Assessment Battery for Children-Second Edition* (pp. 129–134). Pearson Education Ltd.
- Hirjak, D., Meyer-lindenberg, A., Fritze, S., Sambataro, F., Kubera, K. M., & Wolf, R. C. (2018). Neuroscience and Biobehavioral Reviews Motor dysfunction as research domain across bipolar , obsessive-compulsive and neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 95, 315–335. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.009>
- Hoertnagl, C. M., Kaufmann, A., Yalcin-Siedentopf, N., Pfaffenberger, N. M., Frajo-Apor, B., Pardeller, S., ... Hofer, A. (2020). Premorbid Social Functioning and Affective Symptoms Predict Subjective Outcome Among Outpatients With Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 11(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.570857>
- Howes, O. D., Bch, B. M., & Murray, R. M. (2014). Europe PMC Funders Group Schizophrenia : an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Europe PMC Funders Group*, 383(9929), 1677–1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X).Schizophrenia
- Jablensky, A., McNeil, T. F., & Morgan, V. A. (2017). Barbara Fish and a Short History of the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1158–1163. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx094>
- Jansen, P. R., Polderman, T. J. C., Bolhuis, K., van der Ende, J., Jaddoe, V. W. V., Verhulst, F. C., ... Tiemeier, H. (2018). Polygenic scores for schizophrenia and educational attainment are associated with behavioural problems in early childhood in the general population.

Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 59(1), 39–47.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12759>

- Karatekin, C., White, T., & Bingham, C. (2010). Shared and nonshared symptoms in youth-onset psychosis and adhd. *Journal of Attention Disorders*, 14(2), 121–131.
<https://doi.org/10.1177/1087054709347434>
- Karcher, N. R., Loewy, R. L., Savill, M., Avenevoli, S., Huber, R. S., Makowski, C., ... Barch, D. M. (2022). Persistent and distressing psychotic-like experiences using adolescent brain cognitive developmentSM study data. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1490–1501.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01373-x>
- Keshavan, M. S., Eack, S. M., Montrose, D. M., Abela, M. M., Bangalore, S. S., Diwadkar, V. A., & Prasad, K. M. R. (2009). Do premorbid impairments predict emergent “prodromal” symptoms in young relatives at risk for schizophrenia? *Early Intervention in Psychiatry*, 3(3), 213–220. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2009.00135.x>
- Keshavan, M. S., Kulkarni, S., Bhojraj, T., Francis, A., Montrose, D. M., Seidman, L. J., & Sweeney, J. (2010). *Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients*. 3(March), 1–14. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.062.2009>
- Keskinen, E., Marttila, A., Marttila, R., Jones, P. B., Murray, G. K., Moilanen, K., ... Miettunen, J. (2015). Interaction between parental psychosis and early motor development and the risk of schizophrenia in a general population birth cohort. *European Psychiatry*, 30(6), 719–727. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.006>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior Juvenile Diagnoses in Adults With Mental Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 709–717. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709>
- Knudsen, C. B., Hemager, N., & Greve, A. N. (2022). Neurocognitive Development in Children at Familial High Risk of Schizophrenia or Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 79(6), 589–599. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0465>
- Korann, V., Thonse, U., Garani, R., Jacob, A., Ramkiran, S., Praharaj, S. K., ... Rao, N. P. (2024). Association between urban upbringing and functional brain connectivity in schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*, 66(1), 71–81.
https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_560_23
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2014). *Manual de aplicación y corrección del NEPSY-II. Adaptación española*. Pearson Educación S.A.
- Krinzinger, H., Hall, C. L., Groom, M. J., Ansari, M. T., Banaschewski, T., Buitelaar, J. K., ... Liddle, E. B. (2019). Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107(March), 945–968. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.023>
- Larsson, H., Rydén, E., Boman, M., Langstrom, N., Lichtenstein, P., & Landén, M. (2013). Does attention deficit hyperactivity disorder share etiologic factors with bipolar disorder and schizophrenia? *Br J Psychiatry*, 203(1), 103–106.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.120808>. Does
- Laurens, K. R., & Cullen, A. E. (2016). Toward earlier identification and preventative

- intervention in schizophrenia: evidence from the London Child Health and Development Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(4), 475–491. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1151-x>
- Laurens, K. R., Luo, L., Matheson, S. L., Carr, V. J., Raudino, A., Harris, F., & Green, M. J. (2015). Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry*, 15(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0562-2>
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., ... Meyer-Lindenberg, A. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498–501. <https://doi.org/10.1038/nature10190>
- Lengua, L. J., Sadowski, christine a, Friedrich, william n, & Fisher, J. (2001). Rationally and empirically derived dimensions of children’s symptomatology_Expert ratings and confirmatory factor analyses of the CBCL. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(4), 683–698.
- Levy, E., Traicu, A., Iyer, S., Malla, A., & Joobor, R. (2015). Psychotic Disorders Comorbid With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Important Knowledge Gap. *Canadian Journal of Psychiatry*, 6(2), S48–S52.
- Lincoln, S. H., Norkett, E. M., Frost, K. H., Gonzalez-Heydrich, J., & D’Angelo, E. J. (2017). A Developmental Perspective on Social-Cognition Difficulties in Youth at Clinical High Risk for Psychosis. *Harvard Review of Psychiatry*, 25(1), 4–14. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000125>
- Man, K. K. C., Häge, A., Banaschewski, T., Inglis, S. K., Buitelaar, J., Carucci, S., ... Uebel-von Sandersleben, H. (2023). Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *The Lancet Psychiatry*, 10(5), 323–333. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00042-1)
- Manschreck, T. C., Chun, J., Merrill, A. M., Maher, B. A., Boshes, R. A., Glatt, S. J., ... Seidman, L. J. (2015). Impaired motor performance in adolescents at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.013>
- Matheson, S. L., Vijayan, H., Dickson, H., Shepherd, A. M., Carr, V. J., & Laurens, K. R. (2013). Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9-14 years. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1061–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.013>
- Meyer, S. E., Ph, D., Bearden, C. E., Lux, S. R., Gordon, J. L., Johnson, J. K., ... Cannon, T. D. (2005). *The psychosis prodrome in adolescent patients Viewed Through the Lens of DSM-IV*. 15(3), 434–451.
- Miller, P. M., Byrne, M., Hodges, A., Lawrie, S. M., & Johnstone, E. C. (2002). Childhood behaviour, psychotic symptoms and psychosis onset in young people at high risk of schizophrenia: Early findings the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine*, 32(1), 173–179. <https://doi.org/10.1017/s0033291701004779>
- Mohn-haugen, C. R., Mohn, C., Lar, F., Teigset, C. M., & Glenne, M. (2022). A systematic review of premorbid cognitive functioning and its timing of onset in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research : Cognition*, 28.

<https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100246>

- Mollon, J., & Reichenberg, A. (2018). Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychological Medicine, 48*(3), 392–403. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001970>
- Molstrom, I. M., Nordgaard, J., Urfer-Parnas, A., Handest, R., Berge, J., & Henriksen, M. G. (2022). The prognosis of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophrenia Research, 250*(March), 152–163. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.11.010>
- Mondragón-maya, A., Ramos-mastache, D., & Román, P. D. (2017). *Social Cognition in Schizophrenia , Unaffected Relatives and Ultra- High Risk for Psychosis : What Do We Currently Know ? 45*(5), 218–226.
- Moran, L. V., Ongur, D., Hsu, J., Castro, V. M., Perlis, R. H., & Schneeweiss, S. (2019). Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *New England Journal of Medicine, 380*(12), 1128–1138. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813751>
- Muratori, F., Salvadori, F., D’Arcangelo, G., Viglione, V., & Picchi, L. (2005). Childhood psychopathological antecedents in early onset schizophrenia. *European Psychiatry, 20*(4), 309–314. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.03.004>
- Murray, R. M., Bhavsar, V., Tripoli, G., & Howes, O. (2017). 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin, 43*(6), 1190–1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>
- Niarchou, M., Zammit, S., & Lewis, G. (2015). The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) birth cohort as a resource for studying psychopathology in childhood and adolescence: a summary of findings for depression and psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 50*(7), 1017–1027. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1072-8>
- Nivard, M. G., Gage, S. H., Hottenga, J. J., Van Beijsterveldt, C. E. M., Abdellaoui, A., Bartels, M., ... Middeldorp, C. M. (2017). Genetic Overlap between Schizophrenia and Developmental Psychopathology: Longitudinal and Multivariate Polygenic Risk Prediction of Common Psychiatric Traits during Development. *Schizophrenia Bulletin, 43*(6), 1197–1207. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx031>
- Noguera, A., Castro-Fornieles, J., Romero, S., de la Serna, E., Sugranyes, G., Sánchez-Gistau, V., ... Baeza, I. (2018). Attenuated psychotic symptoms in children and adolescent offspring of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 193*(2018), 354–358. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.050>
- Nourredine, M., Gering, A., Fournieret, P., Rolland, B., Falissard, B., Cucherat, M., ... Jurek, L. (2021). Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry, 78*(5), 519–529. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4799>
- Oldehinkel, A. J., & Ormel, J. (2023). Annual Research Review: Stability of psychopathology: lessons learned from longitudinal population surveys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 64*(4), 489–502. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13737>
- Pardo-de-Santayana, G., Vázquez-Bourgon, J., Gómez-Revuelta, M., Ayesa-Arriola, R., Ortiz-García de la Foz, V., Crespo-Facorro, B., & Pelayo-Terán, J. M. (2020). Duration of active

- psychosis during early phases of the illness and functional outcome: The PAFIP 10-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 220(2020), 240–247. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.009>
- Parellada, M., Gomez-Vallejo, S., Burdeus, M., & Arango, C. (2017). Developmental Differences between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1176–1189. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx126>
- Pelayo-Terán, J. M., Gajardo-Galán, V., Gómez-Revuelta, M., Ortiz-García de la Foz, V., Ayesa-Arriola, R., Tabarés-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2018). Duration of active psychosis and functional outcomes in first-episode non-affective psychosis. *European Psychiatry*, 52(2018), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.03.003>
- Pelletier, A., Dean, D., Lunsford-Avery, J., & Al., E. (2013). Emotion recognition and social/role dysfunction in non-clinical psychosis. *Schizophrenia Research*, 143(1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.039>.Emotion
- Pignon, B., Szöke, A., Ku, B., Melchior, M., & Schürhoff, F. (2023). Urbanicity and psychotic disorders: Facts and hypotheses. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 25(1), 122–138. <https://doi.org/10.1080/19585969.2023.2272824>
- Poletti, M., & Raballo, A. (2021). Early intervention in psychiatry through a developmental perspective. *Npj Schizophrenia*, 7(1), 3–4. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00137-4>
- Pourcain, B. S., Robinson, E. B., Anttila, V., Sullivan, B. B., Maller, J., Golding, J., ... Davey Smith, G. (2018). ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with population-based social communication difficulties. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 263–270. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.198>
- Punsoda-Puche, P., Barajas, A., Mamano-Grande, M., Jiménez-Lafuente, A., & Ochoa, S. (2024). Relationship between social cognition and premorbid adjustment in psychosis: a systematic review. *Schizophrenia*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00428-y>
- Rakhshan, P., Sørensen, H., Devylder, J., Mittal, V., Mortensen, E. L., Michelsen, N. M., ... Schiffman, J. (2016). Childhood pegboard task predicts adult-onset psychosis-spectrum disorder among a genetic high-risk sample. *Schizophrenia Research*, 178(1–3), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.017>
- Rapoport, J., Giedd, J., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, 17(12), 11228–11238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Reed, Z. E., Jones, H. J., Hemani, G., Zammit, S., & Davis, O. S. P. (2019). Schizophrenia liability shares common molecular genetic risk factors with sleep duration and nightmares in childhood [version 2; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Research*, 4, 1–25. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15060.2>
- Rho, A., Traicu, A., Lepage, M., Iyer, S. N., Malla, A., & Joober, R. (2015). Clinical and functional implications of a history of childhood ADHD in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 165(2–3), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.031>
- Riglin, L., Collishaw, S., Richards, A., Thapar, A. K., Maughan, B., O'Donovan, M. C., & Thapar, A. (2017). Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 4(1), 57–62. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30406-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30406-0)
- Rossi, A., Pollice, R., Daneluzzo, E., Marinangeli, M. G., & Stratta, P. (2000). Behavioral neurodevelopment abnormalities and schizophrenic disorder: A retrospective evaluation

- with the Childhood Behavior Checklist (CBCL). *Schizophrenia Research*, 44(2), 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00223-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00223-6)
- Rutter, M., Kim-Cohen, J., & Maughan, B. (2006). Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(3–4), 276–295. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01614.x>
- Salcedo, S., Rizvi, S. H., Freeman, L. K., Youngstrom, J. K., Findling, R. L., & Youngstrom, E. A. (2018). Diagnostic efficiency of the CBCL thought problems and DSM-oriented psychotic symptoms scales for pediatric psychotic symptoms. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 27(11), 1491–1498. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1140-1>
- Schiffman, J. (2017). Motor Issues in the Clinical High Risk Phase of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(5), 937–938. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx086>
- Schiffman, J., Sorensen, H., Maeda, J., & Al, E. (2009). Childhood motor coordination and adult schizophrenia- spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(9), 1041–1047. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08091400>.
- Schiffman, J., Walker, E., Ekstrom, M., Schulsinger, F., Sorensen, H., & Mednick, S. (2004). Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 2021–2027. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2021>
- Schlag, F., Allegrini, A. G., Buitelaar, J., Verhoef, E., van Donkelaar, M., Plomin, R., ... St Pourcain, B. (2022). Polygenic risk for mental disorder reveals distinct association profiles across social behaviour in the general population. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1588–1598. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01419-0>
- Schultze-Lutter, F., Walger, P., Franscini, M., Traber-Walker, N., Osman, N., Walger, H., ... Michel, C. (2022). Clinical high-risk criteria of psychosis in 8–17-year-old community subjects and inpatients not suspected of developing psychosis. *World Journal of Psychiatry*, 12(3), 425–449. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i3.425>
- Schulz, J., Sundin, J., Leask, S., & Done, D. J. (2012). Risk of Adult Schizophrenia and Its Relationship to Childhood IQ in the 1958 British Birth Cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 143–151. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs157>
- Scott, James, Martin, G., Welham, J., Bor, W., Najman, J., O’Callaghan, M., ... McGrath, J. (2009). Psychopathology during childhood and adolescence predicts delusional-like experiences in adults: A 21-year birth cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 166(5), 567–574. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081182>
- Scott, Jan, & Henry, C. (2017). Clinical staging models: From general medicine to mental disorders. *BJPsych Advances*, 23(5), 292–299. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.116.016436>
- Scott, Jan, Iorfino, F., Capon, W., Crouse, J., Nelson, B., Chanen, A. M., ... Hickie, I. B. (2024). Staging 2.0: refining transdiagnostic clinical staging frameworks to enhance reliability and utility for youth mental health. *The Lancet Psychiatry*, 11(6), 461–471. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00060-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00060-9)
- Serdarevic, F., Jansen, P. R., Ghassabian, A., White, T., Jaddoe, V. W. V., Posthuma, D., & Tiemeier, H. (2018). Association of genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder with infant neuromotor development. *JAMA Psychiatry*, 75(1), 96–98. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3459>

- Setiaman, N., Mesman, E., van Haren, N., & Hillegers, M. (2024). Emerging psychopathology and clinical staging in adolescent offspring of parents with bipolar disorder or schizophrenia—A longitudinal study. *Bipolar Disorders*, *26*(1), 58–70. <https://doi.org/10.1111/bdi.13351>
- Setién-Suero, E., Ayesa-Arriola, R., Peña, J., Ojeda, N., & Crespo-Facorro, B. (2024). Premorbid adjustment as predictor of long-term functionality: Findings from a 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort. *Psychiatry Research*, *331*(July 2023). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115674>
- Shah, J. L., Scott, J., McGorry, P. D., Cross, S. P. M., Keshavan, M. S., Nelson, B., ... Hickie, I. B. (2020). Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry*, *19*(2), 233–242. <https://doi.org/10.1002/wps.20745>
- Shyu, Y. C., Yuan, S. S., Lee, S. Y., Yang, C. J., Yang, K. C., Lee, T. L., & Wang, L. J. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophrenia Research*, *168*(1–2), 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
- Simeonova, D. I., Attalla, A., Trotman, H., Esterberg, M., & Elaine, F. (2011). *Does a Parent-Report Measure of Behavioral Problems Enhance Prediction of Conversion to Psychosis in Clinical High-Risk Adolescents?* *130*(404), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.034>. Does
- Simeonova, D. I., Lee, F. J., & Walker, E. F. (2015). Longitudinal investigation relationship between family history of psychosis and affective disorders and CBCL ratings in clinical high risk adolescents. *Schizophrenia Research*, *166*(0), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.027>. Longitudinal
- Simeonova, D. I., Nguyen, T., & Walker, E. F. (2014). Psychosis risk screening in clinical high-risk adolescents: A longitudinal investigation using the Child Behavior Checklist. *Schizophrenia Research*, *159*(1), 7–13. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., ... Fusar-Poli, P. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, *27*(1), 281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Spang, K. S., Ellersgaard, D., Hemager, N., Christiani, C. J., Burton, B. K., Greve, A. N., ... Thorup, A. A. E. (2021). Executive functions in 7-year-old children of parents with schizophrenia or bipolar disorder compared with controls: The Danish High Risk and Resilience Study—VIA 7, a population-based cohort study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *30*(12), 1871–1884. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01650-0>
- Sugranyes, G., & De, E. (2021). Offspring studies : Predicting conversion to psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, *52*(2021), 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.05.016>
- Tarbox, S. I., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Perkins, D. O., ... Woods, S. W. (2014). Functional development in clinical high risk youth: Prediction of schizophrenia versus other psychotic disorders. *Psychiatry Research*, *215*(1), 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.006>
- Tarbox, S., & Pogue-Geile, M. (2008). Development of social functioning in preschizophrenia

- shildren and adolescents: A systematic review. *Psychological Bulletin*, 34(4), 561–583. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.34.4.561>
- Tor, J., Dolz, M., Sintes, A., Muñoz, D., Pardo, M., de la Serna, E., ... Baeza, I. (2018). Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 27(6), 683–700. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1046-3>
- Tropoli, G., Quattrone, D., Ferraro, L., Gayer-Anderson, C., Cascia, C. La, Barbera, D. La, ... Murray, G. K. (2022). Facial Emotion Recognition in Psychosis and Associations With Polygenic Risk for Schizophrenia: Findings From the Multi-Center EU-GEI Case–Control Study. *Schizophrenia Bulletin*, 48(5), 1104–1114. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac022>
- Tucci, A. A., Schroeder, A., Chelsea, N., Cecelia, S., Jasmin, Y., Howard, andrea I, ... Guimond, S. (2023). Social cognition in youth with a first-degree relative with schizophrenia : A systematic scoping review. *Psychiatry Research*, 323(October 2022). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115173>
- Van Harten, P. N., Walther, S., Kent, J. S., Sponheim, S. R., & Mittal, V. A. (2017). The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis , and the importance of instrumental assessment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80(December 2016), 476–487. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.007>
- Van Rijn, S., Aleman, A., De Sonneville, L., Sprong, M., Ziermans, T., Schothorst, P., ... Swaab, H. (2011). Misattribution of facial expressions of emotion in adolescents at increased risk of psychosis: The role of inhibitory control. *Psychological Medicine*, 41(3), 499–508. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000929>
- Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1118–1123. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs096>
- Wainberg, M., Jacobs, G. R., Voineskos, A. N., & Tripathy, S. J. (2022). Neurobiological, familial and genetic risk factors for dimensional psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development study. *Molecular Psychiatry*, 27(6), 2731–2741. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01522-w>
- Welham, J., Scott, J., Williams, G., Najman, J., Bor, W., O’Callaghan, M., & McGrath, J. (2009). Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen positive for non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychological Medicine*, 39(4), 625–634. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003760>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., Ph, D., Seidman, L. J., & Ph, D. (2008). Premorbid IQ in Schizophrenia : A Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, 165(May), 579–587.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO I. ÍTEMS INCLUIDOS EN LAS ESCALAS DE LA CBCL

Ansiedad/depresión

- 14. Lloro mucho
- 29. Tiene miedo a ciertas situaciones, animales o lugares diferentes de la escuela
- 30. Le da miedo ir a la escuela
- 31. Tiene miedo de que pueda pensar o hacer algo malo
- 32. Cree que tiene que ser perfecto
- 33. Cree o se queja de que nadie le quiere
- 35. Se siente inferior o cree que no vale nada
- 45. Nervioso, ansioso, tenso
- 50. Demasiado ansioso o miedoso
- 52. Se siente culpable por cualquier cosa
- 71. Se avergüenza con facilidad, tiene mucho sentido del ridículo
- 91. Habla de querer matarse
- 112. Se preocupa mucho

Aislamiento/depresión

- 5. Hay muy pocas cosas que le hacen disfrutar
- 42. Prefiere estar solo
- 65. Se niega a hablar
- 69. Muy reservado, se calla todo
- 75. Muy tímido
- 102. Poco activo, lento o le falta energía
- 103. Infeliz, triste o deprimido
- 111. Se aísla, no se relaciona con los demás

Problemas de pensamiento

- 9. No puede quitarse de la mente ciertos pensamientos, está obsesionado
- 18. Se hace daño a sí mismo deliberadamente o ha intentado suicidarse
- 40. Oye sonidos o voces que no existen
- 46. Movimientos nerviosos o tics
- 58. Se mete el dedo en la nariz, se araña la piel u otras partes del cuerpo
- 59. Juega con sus órganos sexuales en público
- 60. Juega demasiado con sus órganos sexuales
- 66. Repite ciertas acciones una y otra vez, compulsiones
- 70. Ve cosas que no existen
- 76. Duerme menos que la mayoría de los niños
- 83. Almacena cosas que no necesita
- 84. Comportamiento raro
- 85. Ideas raras
- 92. Habla o camina cuando está dormido
- 100. No duerme bien

Problemas de atención

- 1. Se comporta como si fuera más pequeño
- 4. No termina las cosas que empieza
- 8. No puede concentrarse o prestar atención durante mucho tiempo
- 10. No puede estar quieto, sentado, es movido o hiperactivo
- 13. Está confundido o parece como si estuviera en las nubes
- 17. Sueña despierto, se pierde en sus propios pensamientos
- 41. Impulsivo, actúa sin pensar
- 61. Trabajo deficiente en la escuela
- 78. Desatento, se distrae fácilmente
- 80. Se queda mirando al vacío

Problemas sociales

- 11. Es demasiado dependiente o apegado a los adultos

- 12. Se queja de que se siente solo
- 25. No se lleva bien con otros niños/jóvenes
- 27. Se pone celoso fácilmente
- 34. Cree que los demás le quieren perjudicar
- 36. Se hace daño con mucha frecuencia o es propenso a tener accidentes
- 38. Los demás se burlan de él a menudo
- 48. No cae bien a otros niños/jóvenes
- 62. Mala coordinación o torpeza
- 64. Prefiere estar con niños jóvenes menores que él
- 79. Problemas para hablar

Quejas somáticas

- 47. Pesadillas
- 49. Padece de estreñimiento
- 51. Se siente mareado
- 54. Se cansa demasiado
- 56 a. Dolores o molestias (no incluye dolor de estómago o cabeza)
- 56 b. Dolor de cabeza
- 56 c. Náuseas, se mareo
- 56 d. Problemas con los ojos (puntúe 0 si usa gafas)
- 56 e. Erupciones u otros problemas en la piel
- 56 f. Dolores de estómago
- 56 g. Vómitos

Conducta disruptiva

- 2. Bebe alcohol sin permiso de los padres
- 26. No parece sentirse culpable después de portarse mal
- 28. Se salta las normas en casa, escuela y otros lugares
- 39. Va con niños/jóvenes que se meten en problemas
- 43. Mentiroso o tramposo
- 63. Prefiere estar con niños/jóvenes mayores que él/ella

- 67. Se fuga de casa
- 72. Prende fuegos
- 73. Problemas sexuales
- 81. Roba en casa
- 82. Roba fuera de casa
- 90. Dice groserías, usa lenguaje obsceno
- 96. Piensa demasiado sobre temas sexuales
- 99. Fuma tabaco
- 101. Hace novillos, falta a la escuela sin motivo
- 105. Toma alcohol o drogas
- 106. Comete actos de vandalismo, como romper ventanas u otras cosas

Conducta agresiva

- 3. Discute mucho
- 16. Es agresivo, cruel o malo con los demás
- 19. Exige mucha atención
- 20. Rompe sus propias cosas
- 21. Rompe las cosas de sus familiares o de otras personas
- 22. Desobedece en casa
- 23. Desobedece en la escuela
- 37. Se mete en muchas peleas
- 57. Ataca a otras personas físicamente
- 68. Grita mucho
- 86. Tozudo, malhumorado, irritable
- 87. Cambios repentinos de humor o sentimientos
- 88. Malhumorado, pone mala cara
- 89. Desconfiado, receloso
- 94. Se burla de los demás o molesta mucho
- 95. Tiene rabietas o mal genio
- 97. Amenaza a otros
- 104. Más ruidoso de lo común

9.2. ANEXO II. PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

1

Cognitive and motor alterations in children attending a psychiatric clinic in relation to schizophrenia spectrum family antecedents and thought problems

Authors: María A. Parrilla-Escobar^{a,c,*}, Jose L. Quintana-Velasco^b, Antonia Maniega-Rubio^a, Carlos Imaz-Roncero^{b,c}, Soraya Geijo-Uribe^a, Vicente Molina^{a,c}

^a Psychiatry Service, Clinical Hospital of Valladolid, Avda. Ramón y Cajal, 3, 47003 Valladolid, Spain

^b Psychiatry Service, Río Hortega Hospital, C/ Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, Spain

^c Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Avda. Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, Spain

Published in: The European Journal of Psychiatry. Volume 38, Issue 3, 2024.

DOI: [10.1016/j.ejpsy.2024.100252](https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2024.100252)

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES

Neurodevelopmental and clinical problems in childhood often precede adult Schizophrenia Spectrum Disorders.

We investigated if children attending a psychiatric clinic presented more psychopathology and cognitive and motor alterations if there was a family history of Schizophrenia Spectrum Disorder diagnosis. We also searched if there was a relationship between borderline/clinical scores (≥ 65) in Child Behavior Checklist (subscale Thought Problems) and increased problems in motor and cognitive performance.

METHODS

Seventy-five children (aged 7 to 16; mean 12 y/o; 53% males) were recruited (45 reported family history -seven of them first degree-). They completed the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-V), Movement Assessment Battery for Children (MABC-2), social cognition from the Developmental NEuroPSYchological Assessment (NEPSY-II) and Conners Continuous Performance Test (CPT-3). Parents completed the Child Behavior Checklist (CBCL) and Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-2).

RESULTS

A neurodevelopmental disorder was the primary diagnosis in 65% (mainly ADHD). Motor performance and emotion recognition were below expected by age, and IQ was average. No relevant differences in relation to family history were found. Patients with high scores (≥ 65) in the CBCL Thought Problems subscale ($n=38$) were older, more often presented a diagnosis of combined ADHD, performed worse in Emotion Recognition (and more often made "angry" errors), had Executive Function problems and clinical symptoms in subscales Anxious/Depressed, Withdrawal/Depressed and Attention problems.

CONCLUSIONS

In children attending a psychiatric clinic, elevated scores on CBCL Thought Problems subscale associates with more urban upbringing, more internalizing clinical problems, executive function, and facial emotion recognition difficulties, with a tendency to report "angry" to other emotions.

KEYWORDS

Family history, Schizophrenia spectrum disorders, Cognition, Child and adolescent psychopathology, Facial emotion recognition

INTRODUCTION

In schizophrenia, or at least a subgroup of patients with this disorder, longitudinal studies show that neurodevelopmental abnormalities (1) and social, emotional and behavioral problems in childhood precede the illness in early adult life (2,3).

The Family High Risk (FHR-SZ) approach, in which offspring of patients are examined, and the Clinical High Risk (CHR-SZ), which targets identification of the prodrome of psychosis, are the two main paradigms to investigate deficits before the onset of the illness. However, both methods recruit a substantial proportion of “false positives” and in order to be more accurate it has been suggested that combining FHR-SZ and CHR-SZ could be important (4).

Family High Risk (FHR-SZ) studies aim to determine whether, prior to a prodromal clinical picture, specific features of development are predictive of later psychosis. Early differences in motor (5–7), cognitive (4,8,9), executive function (10), and social behavior (11) might reflect a stable deficit from childhood through adolescence (12). These abnormalities are not found in children who later develop bipolar disorder (13) or do not seem as strong and extensive (14). Many FHR-SZ studies have excluded children meeting criteria for any childhood psychiatric disorder (12), while others find an elevated risk for ADHD and disruptive disorders (15). Also, childhood-onset disorders have been found to be prevalent in putatively prodromal adolescents (16) and in adults with schizophreniform disorder (17).

In terms of clinical symptoms, both childhood Internalizing and Externalizing problematic behaviors (measured with the Child Behavior Checklist -CBCL-) predicted prodromal symptoms in FHR-SZ subjects (18). And specific CBCL subscales (Social, Attention and Thought Problems) were the strongest discriminator among those who screened positive for non-affective psychosis at age 21 (19,20). Hamasaki (21) assessed adults with schizophrenia retrospectively and found elevated scores in similar subscales during childhood (Withdrawn, Thought Problems and Lack of Aggressive Behavior).

In this regard, CBCL has been considered useful for identifying clinically concerning psychosis in children and adolescents (22) (23) or comparable to Prodromal Questionnaire (Q-16) as a first-step screener in the detection of CHR-SZ adolescents (24). Salcedo (22) established a T-score of 68.5 in Thought problems subscale as an optimal psychosis screening cut-off value, maximizing sensitivity and specificity. De Jong (24) found that a T-score of 67 reached good sensitivity (≥ 80) with a permissible moderate specificity, and argued that a higher number of false positives are admissible as the next step is merely an interview, not an invasive procedure.

In the field of clinical high-risk state for psychosis (CHR-SZ), it has been highlighted that Child and Adolescent Mental Health practitioners have an important role in redefining criteria that take into account the specificity of child development (25). Defining a motor phenotype (7,26) and social cognitive impairments (27,28) as premorbid markers in youth could be relevant.

In this study, we recruited two groups of children and adolescents attending a psychiatric clinic, one of them with at least a first or second-degree family member with a Schizophrenia Spectrum Disorder (FHR-SZ) diagnosis and another with

neither family history of schizophrenia nor bipolar disorder (non-FHR-SZ). We performed an evaluation of motor coordination, social cognition, general IQ, and sustained attention, and obtained parents' report of current clinical symptoms and executive function.

We expect to find a theoretically more vulnerable group with marked neurodevelopmental deviations among those with family history of schizophrenia and Thought Problems in the at risk/clinical range (≥ 65).

MATERIAL AND METHODS

Participants

Inclusion criteria were children aged 7 to 16 years referred to a Child and Adolescent Mental Health Service (CAMHS) by a pediatrician in Valladolid (catchment area population of 520,000). We selected an initial sample of patients who reported family history of schizophrenia spectrum disorders (first or second-degree) and another sample with neither family history of schizophrenia spectrum disorders nor bipolar disorder.

Family history of psychosis was attained by asking parents or main caretaker. Clinical diagnoses were informed by psychiatrist in charge.

Exclusion criteria consisted of significant head injury, current or past substance use, neurological disorder, intellectual disability ($IQ < 70$), or lifetime history of psychosis.

Procedure

Parents were asked for demographic information and Hollingshead Four-Factor Index of Socioeconomic Status (SES-Child) score was calculated. They also completed the Child Behavior Checklist (CBCL) with current symptoms and the parent report of the Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition (BRIEF-2). Every child completed the Conners Continuous Performance Test 3rd Edition (CPT-3), Movement Assessment Battery for Children- Second Edition (MABC-2), social cognition tests from the Developmental NEuroPSYchological Assessment (NEPSY-II) and the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-V).

CBCL (from Achenbach System of Empirically Based Assessment -ASEBA-) is a widely used instrument to assess psychopathology completely and accurately in children and adolescents, which is filled out by parents. The checklist consists of 113 self-administered questions, scored on a three-point scale. The time frame for item responses is the previous six months. The CBCL/6-18 is used with children between the ages of 6 and 18 and is made up of eight syndrome scales: anxious/depressed, withdrawal/depressed, somatic complaints, social problems, thought problems, attention problems, rule-breaking behavior, and aggressive behavior. These group into two higher order factors, internalizing and externalizing. The CBCL scale scores offer a T-score based on age and sex norms (≥ 65 borderline and ≥ 69 pathological), has been translated into Spanish and validated in populations in Spain (29).

BRIEF-2 Parent Form is the rating scale of executive function developed for parents of children aged 5 to 18 years old which assess executive function behaviors in the home environment, obtaining three broader indexes (Behavior

Regulation Index, Emotion Regulation Index, and Cognitive Regulation Index), and an overall score (Global Executive Composite). Clinically significant problems are defined by a T-score above 70 and potentially clinical by 65-69 range. This instrument has been translated and validated in Spain (30).

The Conners CPT-3 assesses attention-related problems in individuals aged 8 years and older. During the 14-minute, 360-trial administration, subjects are required to respond when any letter appears, except the non-target letter "X". Different T-scores are obtained. Detectability (d') is a measure of how well the respondent discriminates non-targets from targets. A higher score indicates worse performance (T-score above 60 is elevated). Normative data consists of 1400 cases representative of the United States population census (31).

MABC-2 is an individually administered standardized test, well established as a research tool, designed to identify, and describe impairments in motor performance in children and adolescents from 3 to 16 years of age. It comprises three subdomains: manual dexterity (measures abilities requiring fine motor skills), aiming and catching (measures throwing and catching using a tennis ball), and balance (measures static and dynamic balance). Scores are expressed as scaled scores and percentiles. This instrument has been validated in Spain (32).

NEPSY-II is a comprehensive instrument designed to assess neuropsychological development. Subtests in the Social Perception domain are designed for children between 3 and 16 years of age and assess three areas: Emotion recognition (ER) (the ability to determine if two different children demonstrate the same affect and to match different children with the same affect), affect in relation to contextual cues, and theory of mind (ToM) (the ability to comprehend the perceptions and experiences of others and apply that knowledge to questions).

Scores are expressed as scaled scores for ER and percentiles for ToM. This battery has been validated in Spain (33).

The study was approved by the Institutional Review Board at Clinical Hospital of Valladolid and written informed consent from parents/main caretakers and children were obtained.

Statistical analyses

Normality test (Shapiro-Wilk) was done to determine normal distribution of variables with a p -value $\leq 0,05$. Independent sample T-tests were done for continuous and normally distributed variables and non-parametric test (U Mann-Whitney) for continuous non-normally distributed variables. Chi-square test was used for categorical variables.

Firstly, comparisons were made between groups with and without family history of schizophrenia spectrum disorders.

Secondly, the whole sample was divided by means of the presence or absence of a borderline/clinically significant score in the Thought Problems and comparisons between other clinical and neuropsychological variables were made.

We used Bonferroni multiple correction test and assumed a p value $\leq 0,001$ as statistically significant.

RESULTS

Characteristics of the sample

Seventy-five patients were recruited for the study. Forty-five reported family history of schizophrenia spectrum disorders (FHR-SZ). Thirty-eight had a second-degree relative affected, four patients had a first-degree and three had both a first and a second-degree family member affected. Three FHR-SZ patients also had a second-degree relative diagnosed with bipolar disorder.

Age range was seven to sixteen years old (Mean=12.2, SD=2.5; Median=13, IQR=4) and 53.3% were males. Seventy-three percent lived in urban areas. Hollingshead Social Status ranged from 8 to 58 (Mean=35, SD=13.6; Median=35, IQR=25).

A neurodevelopmental disorder was the main diagnosis for 65.3% of the sample (32% combined ADHD, 14.7% attention deficit disorder, 5.3% learning disorder, 4% autism spectrum disorder, 4% neurodevelopmental disorder NOS, 4% ADHD NOS, 1.3% communication disorder). Adjustment disorders was the second most frequent diagnosis (9.3%) followed by depressive disorders (8%) and anxiety disorders (8%). Twenty-eight percent had a secondary diagnosis (14.7% a neurodevelopmental disorder and 4% an anxiety disorder),..

Most of the sample (85.3%) was right-handed and was not on medication during the evaluation process (82.7%).

Neuropsychological performance and clinical characteristics of the sample are presented in Table 1 (normally distributed variables are described by Mean and SD an non-normally distributed variables by Median and IQR). As a group, internalizing problems, and subscales anxious-depressed, thought problems and

Scores are expressed as scaled scores for ER and percentiles for ToM. This battery has been validated in Spain (33).

The study was approved by the Institutional Review Board at Clinical Hospital of Valladolid and written informed consent from parents/main caretakers and children were obtained.

Statistical analyses

Normality test (Shapiro-Wilk) was done to determine normal distribution of variables with a p-value $\leq 0,05$. Independent sample T-tests were done for continuous and normally distributed variables and non-parametric test (U Mann-Whitney) for continuous non-normally distributed variables. Chi-square test was used for categorical variables.

Firstly, comparisons were made between groups with and without family history of schizophrenia spectrum disorders.

Secondly, the whole sample was divided by means of the presence or absence of a borderline/clinically significant score in the Thought Problems and comparisons between other clinical and neuropsychological variables were made.

We used Bonferroni multiple correction test and assumed a p value $\leq 0,001$ as statistically significant.

attention problems, as well as executive function, fell into the borderline scores. Children's performance was below expected standardized values by age in emotion recognition (-0,5 SD) and motor function (-1 SD). General intelligence quotient and every WISC-V index were average.

Comparison between patients with family history of schizophrenia spectrum disorder (FHR-SZ) and without family history (non-FHR-SZ).

No statistically significant differences were found between both groups in terms of demographics (age, sex, social status, living area), dominant hand or diagnosis status.

However, there was a trend ($p=0.062$) towards more secondary diagnosis in FHR-SZ group (35%) than in non-FHR-SZ group (16.7%). Most of the secondary diagnoses in the FHR-SZ group (9 out of 16), were neurodevelopmental disorders.

In terms of clinical and neuropsychological variables, assuming a $p=0.001$, only CBCL attention subscale showed differences close to significance ($t=3.1$, $p=0.003$) with higher scores (meaning more problems) in the non-FHR-SZ group.

Comparison between patients with and without borderline/clinical scores on Thought Problems (CBCL subscale)

The total sample was classified in two groups by means of their score on the CBCL-Thought Problems subscale. The cut-off point was established at $T \geq 65$ with the purpose to include those in the borderline and clinical range. Thirty-eight

patients fell into the Thought Problems group (TP) (mean=70.8; SD=4.8) and thirty-seven had scores in the normal range (non-TP) (mean=54.7; SD=4.9).

In terms of demographics (Table 2), significant differences were found in age and urbanicity. TP group was older, and a higher proportion lived in urban areas. Both groups were comparable in terms of sex, social status, dominant hand, family history, or medication.

In terms of diagnosis (Table 3), a trend was observed in TP group with a higher proportion of patients diagnosed combined ADHD. Fourteen patients in the TP group versus six patients in the non-TP group received a second diagnosis.

Clinical symptoms measured with CBCL were more severe in the TP group ($p=0,000$). The non-TP group had scores in the normal range for every subscale. The TP group had scores in the borderline or clinical range for several subscales anxious/depressed, withdrawal/depressed, somatic complaints, social, and attention problems, Internalizing and Total (Table 4).

Groups were different in executive function (BRIEF), the TP group had scores in the borderline or clinical range while non-TP scored normal (Table 4).

Regarding Emotion Recognition (NEPSY), TP group performed worse close to significance ($p=0,008$) (Table 4), and analysis of the error patterns showed that TP group more often made "angry" errors, meaning that they tended to report "angry" to other emotions ($\chi^2=8,94$, $p=0,003$).

DISCUSSION

Two main hypotheses were addressed in this study, both with the purpose of identifying a group of patients theoretically more vulnerable to psychosis, which would merit more attention in clinical practice for preventive strategies. Firstly, we looked for differences in cognition, motor development and behaviour in relation to the presence or absence of family history of schizophrenia spectrum disorders. Secondly, we searched if scores on CBCL Thought Problems scale could differentiate a more clinically and developmentally affected group.

In terms of differences between FHR-SZ and non-FHR-SZ groups, no significant differences were found except for a trend to more secondary diagnoses in FHR-SZ patients, mainly developmental disorders. A possible reason for these scarce results is that only 15% of the FHR-SZ group had a first-degree affected relative. FHR-SZ studies usually recruit first-degree family members. When second-degree have been examined, either no differences with typical development (34) or intermediate performance in cognitive measures between first-degree and healthy controls are found (35,36). Our whole sample was help-seeking, therefore, differences between two clinical groups may be smaller and, due to sample size, not detected. Moreover, a participation bias could have influenced characteristics of non-FH group because parents are more willing to participate in studies if worried about their children's symptoms.

Regarding our second hypothesis, some significant and clinically relevant differences were found when the sample was divided by presence (TP) or absence (non-TP) of Thought Problems.

The non-TP group had CBCL subscales and executive function scores in normal range and the TP group was clinically affected in a variety of symptoms.

Firstly, TP group more often received a diagnosis of combined ADHD and more frequently a secondary diagnosis (mainly neurodevelopmental and anxiety disorders). Keshavan (37) found high prevalence of ADHD in a FHR-SZ population (30% of the sample) which also associated with more frequent psychosis-like clinical features (magical ideation and perceptual aberration). Several authors have remarked the specific association between ADHD and psychotic disorders. Both disorders share impairments of inattention, executive functions, emotional processing, and social functioning (38). Shared genetic factors of ADHD and schizophrenia are suggested (39) as well as the relationship with cannabis use (40). ADHD has been associated with a nearly five-fold increased risk of later psychotic disorders (41) and also with poorer clinical response to psychosis treatment (42). Longitudinal studies are needed to clarify if an "ADHD subgroup" within FHR-SZ subjects predict an increased risk for future emergence of schizophrenia (37).

Secondly, TP group presented symptoms in the clinical range for Internalizing subscale and, specifically, anxiety/depression and attention problems, and in the borderline range for withdrawal/depression, somatic concerns and social problems. Depressive and anxiety disorders are common comorbid conditions in CHR children and adolescents (43). Dunedin cohort study found that the majority of adults diagnosed with schizophreniform disorder at age 26, had received a prior diagnosis in childhood or adolescence, mainly depression, ADHD and conduct disorders (17). Simeonova (23) used CBCL scale as psychosis risk screening in adolescence and found that scores on Withdrawn/Depressed and

Thought Problems had clinical and diagnostic utility to aid in early detection. They also found that positive family history (of psychosis or affective disorders in first- or second-degree relative) led to higher scores in several CBCL subscales (anxious/depressed, social problems, thought problems, attention problems, and aggressive behaviour) (44) which has not been replicated in our sample.

Thirdly, TP group also had significant problems in executive function. Spang (10) found more widespread and severe impairments, already at age 7, in children with parental history of schizophrenia versus bipolar disorder using the same instrument.

Finally, in our study, TP group also performed worse in Emotion Recognition. Moreover, they tended to attribute "angry" to other emotions, which has been found in adolescents at risk for psychosis, and might relate to social self-consciousness or perception of oneself being the target of others' actions (45). A notable finding in a CHR study is that Emotion Recognition was a significant predictor of psychosis transition and also strongly correlated with subthreshold thought disorder (46). In FHR studies, first-degree relatives had strong deficits, specifically, for recognizing emotions with a negative valence compared to controls (47). Children (aged 9 to 14 years old) with "well-replicated antecedents for schizophrenia" (meeting three criteria: motor/speech abnormalities, psychotic like experiences, and social/emotional/behavioural problems) also presented impairment in facial emotion recognition compared to healthy peers (28). This group of research defends that their strategy recruiting children characterized by "well-replicated antecedents for schizophrenia" rather than selecting children with only one risk factor (i.e. family history or psychotic like experiences for example), may capture a broader range of children at risk. Such an approach is like ours as

we look for children with neurodevelopmental or emotional symptoms, thought problems and neuropsychological deficit. Executive function and social cognition have strong evidence as premorbid impairments (1) and both are affected in our TP group.

Also, a well replicated environmental risk factor, more frequent urban upbringing, was also found in this TP group.

However, we did not find differences between groups regarding motor function, which was not expected. It has been described that motor signs may be a transdiagnostic marker of vulnerability for psychopathology (48) so, given that the whole sample was help-seeking and mainly diagnosed with neurodevelopmental problems, general performance was lower than expected by age and probably not specific for our discriminative purposes.

While the premorbid trajectory of these difficulties remains unclear, it is crucial to follow up samples enriched for psychosis risk (49). The combination with biological markers could guide in the detection of at-risk cases early in development. In this regard, schizophrenia polygenic risk score has been associated with CBCL Internalizing symptoms and Thought Problems at age 10, while no associations were observed for other psychiatric illnesses (50). Some promising data have associated activation in the precuneus/posterior cingulate cortex during self-referential processing with CBCL Internalizing scores (with specific correlations with Thought Problems, Social Problems and Withdrawn) in FHR-SZ children aged 7-12 years. Therefore, these abnormalities found in patients with schizophrenia and unaffected relatives seem to be present before adolescence (51).

In clinical staging models, illness transcends the boundaries of diagnostic criteria emphasizing prevention efforts in a more developmental and transdiagnostic approach (52). Intervention strategies in adolescents at ultra-high-risk have limited impact on functional outcome as cognitive and social deficits start much earlier (53). Targeting behaviors leading to better social function seems a relevant entry point in childhood and adolescence given that negative symptoms related with social behavior are predictive of psychosis conversion (54) and some evidence suggests that the roots of residual social functioning in schizophrenia spectrum disorders may come from an arrested development in the specialization of social cognition during adolescence (55). There is evidence that children and adolescents with social deficits might benefit from behavioral interventions targeting social function and social cognition regardless of their specific neurodevelopmental or mental health diagnosis (56).

This study has several limitations. First of all, the modest sample size, and small proportion of first-degree relatives with Schizophrenia Spectrum Disorders, limit the statistical power to detect differences between groups with and without family history. Larger samples and first-degree probands would be needed to delineate risk profiles. Also, we did not recruit a non-clinical control group for comparison, although we used standardized tests widely used in clinical practice and research in childhood and adolescence. Another limitation is the reliance on parents' report on family history, which we could not confirm, and that we did not include subjects with family history of other severe mental disorders, which confers transdiagnostic risk. Moreover, some relevant cognitive variables were not evaluated (i.e. verbal learning and memory).

CONCLUSIONS

In children attending a psychiatric clinic, an elevated score on CBCL Thought Problems subscale associate with more urban upbringing, more frequent combined-ADHD diagnosis, more internalizing clinical problems (mainly anxiety/depression, withdrawal/depression and attention problems, but also somatic complaints and social problems) and difficulties in executive function and emotion recognition, with a specific tendency to report "angry" to other emotions. This group would merit more attention in clinical practice for preventive strategies and follow up until adulthood.

ETHICAL CONSIDERATIONS

This study was approved by the ethics committee of Clinic University Hospital of Valladolid. All patients and parents/guardians provided informed consent before participation.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

DECLARATIONS OF INTEREST

None

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to express our gratitude to all the children and parents who participated in this study.

REFERENCES

1. Mohn-haugen CR, Mohn C, Lar F, Teigset CM, Glenne M. A systematic review of premorbid cognitive functioning and its timing of onset in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res Cogn*. 2022;28.
2. Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2006;47(3–4):276–95.
3. Laurens KR, Luo L, Matheson SL, Carr VJ, Raudino A, Harris F, et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):1–20.
4. Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(1):1–15.
5. Dickson H, Roberts RE, To M, Wild K, Loh M, Laurens KR. Adolescent trajectories of fine motor and coordination skills and risk for schizophrenia. *Schizophr Res [Internet]*. 2020;215:263–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.018>
6. Burton BK, Thorup AAE, Jepsen JR, Poulsen G, Ellersgaard D, Spang KS, et al. Impairments of motor function among children with a familial risk of schizophrenia or bipolar disorder at 7 years old in Denmark: an observational cohort study. *The Lancet Psychiatry [Internet]*. 2017;4(5):400–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30103-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30103-7)
7. Hirjak D, Meyer-lindenberg A, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia : A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev [Internet]*. 2018;87:87–105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.011>
8. Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Montrose DM, Seidman LJ, et al. Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. 2010;3(March):1–14.
9. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med*. 2012;42(4):743–55.
10. Spang KS, Ellersgaard D, Hemager N, Christiani CJ, Burton BK, Greve AN, et al. Executive functions in 7-year-old children of parents with schizophrenia or bipolar disorder compared with controls: The Danish High Risk and Resilience Study—VIA 7, a population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]*. 2021;30(12):1871–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01650-0>
11. Christiani CJ, Jepsen JRM, Thorup A, Hemager N, Ellersgaard D, Spang

- KS, et al. Social Cognition, Language, and Social Behavior in 7-Year-Old Children at Familial High-Risk of Developing Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7 - A Population-Based Cohort Study. *Schizophr Bull.* 2019;45(6):1218–30.
12. Hameed MA, Lewis AJ. Offspring of Parents with Schizophrenia: A Systematic Review of Developmental Features Across Childhood. *Harv Rev Psychiatry.* 2016;24(2):104–17.
 13. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med.* 2018;48(3):392–403.
 14. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental Differences between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1176–89.
 15. de la Serna E, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, Rodríguez-Toscano E, et al. Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2 - year follow - up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021;30(1):117–29. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01500-z>
 16. Mazzoni P, Kimhy D, Khan S, Posner K, Maayan L, Eilenberg M, et al. Childhood Onset Diagnoses in a Case Series of Teens at Clinical High Risk for Psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(6):771–6.
 17. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior Juvenile Diagnoses in Adults With Mental Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(7):709–17.
 18. Keshavan MS, Eack SM, Montrose DM, Abela MM, Bangalore SS, Diwadkar VA, et al. Do premorbid impairments predict emergent “prodromal” symptoms in young relatives at risk for schizophrenia? *Early Interv Psychiatry.* 2009;3(3):213–20.
 19. Welham J, Scott J, Williams G, Najman J, Bor W, O’Callaghan M, et al. Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen positive for non-affective psychosis: A 21-year birth cohort study. *Psychol Med.* 2009;39(4):625–34.
 20. Scott J, Martin G, Welham J, Bor W, Najman J, O’callaghan M, et al. Psychopathology during childhood and adolescence predicts delusional like experiences in adults A 21 year birth cohort study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2009;166(5):567–74. Available from: <papers2://publication/uuid/557B8B42-2C2D-4214-AD40-296F6AF86104>
 21. Hamasaki Y, Nakayama T, Hikida T, Murai T. Combined pattern of childhood psycho-behavioral characteristics in patients with schizophrenia: a retrospective study in Japan. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):1–9.
 22. Salcedo S, Rizvi SH, Freeman LK, Youngstrom JK, Findling RL, Youngstrom EA. Diagnostic efficiency of the CBCL thought problems and DSM-oriented psychotic symptoms scales for pediatric psychotic

- symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(11):1491–8.
23. Simeonova DI, Nguyen T, Walker EF. Psychosis risk screening in clinical high-risk adolescents: A longitudinal investigation using the Child Behavior Checklist. *Schizophr Res*. 2014;159(1):7–13.
 24. de Jong Y, Boon AE, Gouw D, van der Gaag M, Mulder CL. Improving screening methods for psychosis in an adolescent help-seeking population using the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Youth Self Report (YSR) versus the Prodromal Questionnaire -16 items version (PQ-16). *Child Adolesc Psychiatry Ment Health [Internet]*. 2022;16(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00459-w>
 25. Armando M, Klauser P, Anagnostopoulos D, Hebebrand J, Moreno C, Revet A, et al. Clinical high risk for psychosis model in children and adolescents: a joint position statement of ESCAP Clinical Division and Research Academy. *Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]*. 2020;29(4):413–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01499-3>
 26. Filatova S, Koivumaa-honkanen H, Hirvonen N, Freeman A, Ivandic I, Hurtig T, et al. Early motor developmental milestones and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res [Internet]*. 2017;188:13–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.029>
 27. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and metaanalysis. *Schizophr Res [Internet]*. 2013;144(1–3):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.013>
 28. Dickson H, Calkins ME, Kohler CG, Hodgins S, Laurens KR. Misperceptions of facial emotions among youth aged 9-14 years who present multiple antecedents of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(2):460–8.
 29. Baremos para CBCL 6-18(2001). Población española. Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del desenvolupament [Internet]. 2013. Available from: www.ued.uab.es
 30. Gioia G, Isquith P, Guy S, Kenworthy L, Maldonado-Belmonte M, Fournier del Castillo M, et al. BRIEF-2. Evaluación conductual de la función ejecutiva(MJ Maldonado, MC Fournier, R Martínez-Arias, J González-Marqués, JM Espejo-Saavedray P Santamaría, adaptadores). Madrid. TEA Ediciones; 2017.
 31. Conners K. *Conners Continuous Performance Test 3rd Edition*. MHS; 2014.
 32. Henderson SE, Sugden DA, Barnett AL, Ruiz Perez LM, L G-SJ. Adaptación española del MABC-2. In: *Movement Assessment Battery for Children-Second Edition*. Pearson Education Ltd; 2012. p. 129–34.
 33. Korkman M, Kirk U, Kemp S. *Manual de aplicación y corrección del*

NEPSY-II. Adaptación española. Pearson Educación S.A.; 2014.

34. Dickson H, Cullen AE, Reichenberg A, Hodgins S, Campbell DD, Morris RG, et al. Cognitive impairment among children at-risk for schizophrenia. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;50:92–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.003>
35. Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM, et al. Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci*. 2010;3(MAR):1–14.
36. Carpendale EJ, Cullen AE, Dickson H, Laurens KR. Dissociable impairments of verbal learning differentiate childhood risk profiles for schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2022;28(October 2021):100239. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100239>
37. Keshavan MS, Sujata M, Mehra A, Montrose DM, Sweeney JA. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2002;59(1):85–92.
38. Levy E, Traicu A, Iyer S, Malla A, Joober R. Psychotic Disorders Comorbid With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Important Knowledge Gap. *Can J Psychiatry*. 2015;6(2):S48–52.
39. Larsson H, Rydén E, Boman M, Langstrom N, Lichtenstein P, Landén M. Does attention deficit hyperactivity disorder share etiologic factors with bipolar disorder and schizophrenia? *Br J Psychiatry*. 2013;203(1):103–6.
40. Cassidy CM, Joober R, King S, Malla AK. Childhood symptoms of inattention – hyperactivity predict cannabis use in first episode psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;132(2–3):171–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.027>
41. Nourredine M, Gering A, Fournier P, Rolland B, Falissard B, Cucherat M, et al. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):519–29.
42. Rho A, Traicu A, Lepage M, Iyer SN, Malla A, Joober R. Clinical and functional implications of a history of childhood ADHD in first-episode psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2015;165(2–3):128–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.031>
43. Tor J, Dolz M, Sintés A, Muñoz D, Pardo M, de la Serna E, et al. Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(6):683–700.
44. Simeonova DI, Lee FJ, Walker EF. Longitudinal investigation relationship between family history of psychosis and affective disorders and CBCL ratings in clinical high risk adolescents. *Schizophr Res*. 2015;166(0):24–30.
45. Van Rijn S, Aleman A, De Sonneville L, Sprong M, Ziermans T, Schothorst P, et al. Misattribution of facial expressions of emotion in adolescents at

- increased risk of psychosis: The role of inhibitory control. *Psychol Med.* 2011;41(3):499–508.
46. Corcoran CM, Keilp JG, Kayser J, Klim C, Butler PD, Bruder GE, et al. Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Psychol Med.* 2015;45(14):2959–73.
 47. Tucci AA, Schroeder A, Chelsea N, Cecelia S, Jasmin Y, Howard andrea I, et al. Social cognition in youth with a first-degree relative with schizophrenia : A systematic scoping review. *Psychiatry Res.* 2023;323(October 2022).
 48. Damme KSF, Park JS, Walther S, Vargas T, Shankman SA. Depression and Psychosis Risk Shared Vulnerability for Motor Signs Across Development , Symptom Dimensions , and Familial Risk. *Schizophr Bull.* 2022;48(4):752–62.
 49. Sugranyes G, De E. Offspring studies : Predicting conversion to psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2021;52(2021):15–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.05.016>
 50. Jansen PR, Polderman TJC, Bolhuis K, van der Ende J, Jaddoe VWW, Verhulst FC, et al. Polygenic scores for schizophrenia and educational attainment are associated with behavioural problems in early childhood in the general population. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2018;59(1):39–47.
 51. Collin G, Bauer CCC, Anteraper SA, Gabrieli JDE, Molokotos E, Mesholam-Gately R, et al. Hyperactivation of Posterior Default Mode Network During Self-Referential Processing in Children at Familial High-Risk for Psychosis. *Front Psychiatry.* 2021;12(February):1–11.
 52. Gupta T, Mittal VA. Advances in clinical staging , early intervention , and the prevention of psychosis. *F1000Research.* 2019;8.
 53. Sommer IE, Bearden CE, Dellen E Van, Breetvelt EJ, Duijff SN, Majjer K, et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia : what are we waiting for ? 2016;(January).
 54. Bjornestad J, Stain HJ, Tjora T, Langeveld JH, Joa I, Johannessen JO, et al. Exploring specific predictors of psychosis onset over a 2-year period : A decision-tree model. *Early Interv Psychiatry.* 2021;(April 2021):363–70.
 55. Armando M, Hutsebaut J, Debbané M. A Mentalization-Informed Staging Approach to Clinical High Risk for Psychosis. *Front Psychiatry.* 2019;10(May):1–9.
 56. Darling SJ, Goods M, Ryan NP, Chisholm AK, Haebich K, Payne JM. Behavioral Intervention for Social Challenges in Children and Adolescents A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(12).

| | N | Mean (SD) | Median (IQR) |
|-----------------------------|----|--------------|--------------|
| CBCL T-score | 75 | | |
| -Anxious/depressed | | - | 66 (13) |
| -Withdrawal/depressed | | - | 63 (19) |
| -Somatic complaints | | - | 62 (17) |
| -Social problems | | - | 61 (13) |
| -Thought Problems | | - | 65 (15) |
| -Attention Problems | | - | 65 (16) |
| -Rule-breaking behaviour | | - | 57 (11) |
| -Aggressive Behaviour | | - | 58 (12) |
| -Internalizing | | 65,5 (11) | - |
| -Externalizing | | 58,1 (10) | - |
| -Total | | - | 64 (13) |
| BRIEF T-score | 73 | | |
| -Behavior Regulation Index | | 63,7 (14,9) | - |
| -Emotion Regulation Index | | 62,4 (14,5) | - |
| -Cognitive Regulation Index | | - | 66 (26) |
| -Global Executive | | 66,2 (14,3) | - |
| NEPSY scaled score | 75 | | |
| -Emotion Recognition | | 8,4 (2,3) | |
| MABC scaled score | 75 | | |
| -Manual dexterity | | 7,7 (3,3) | - |
| -Aiming and catching | | 7,5 (3,3) | - |
| -Balance | | - | 7 (6) |
| -TOTAL | | - | 7 (4) |
| WISC-V | 70 | | |
| -Verbal Comprehension | | 107,4 (12,5) | - |
| -Visual Spatial | | 105,4 (12,9) | - |
| -Fluid Reasoning | | | - |

| | | | |
|---------------------------|----------|------------------------|---------|
| -Working Memory | | 100,43 (13,5) | - |
| -Processing Speed | | | 95 (16) |
| -Full Scale IQ | | 104,2 (14,3) | - |
| | | - | |
| | | 102,8 (12,5) | |
| CPT d' T-score | 75 | 53,4 (9,3) | - |
| | N | FREQUENCIES (%) | |
| NEPSY | 75 | | |
| Theory of mind TOTAL (Pc) | | Pc<25 | 22,7 |
| | | Pc26-50 | 29,3 |
| | | Pc51-75 | 34,7 |
| | | Pc>75 | 13,3 |

Table 1. Clinical and neuropsychological characteristics of the sample

| | | Non-TP CBCL THOUGHT PROBLEMS T<65 (n=37) | TP CBCL THOUGHT PROBLEMS T≥65 (n=38) |
|--|-----------------|---|---|
| SEX | | | |
| Male | N (%) | 22 (59,5) | 18 (47,4) |
| Female | | 15 (40,5) | 20 (52,6) |
| AGE † | Median (IQR) | 11 (4) | 14 (4) |
| Living area | | | |
| Urban ‡ | N (%) | 22 (59,5) | 33 (86,8) |
| Rural | | 15 (40,5) | 5 (13,2) |
| Hollingshead Social Economical Status (SES) | Median (IQR) | 35 (25,5) | 34 (24,3) |
| Dominant hand | | | |
| | N (%) | 32 (86,5) | 32 (84,2) |
| Right handed | | 4 (10,8) | 6 (15,8) |
| Left handed | | 1 (2,7) | |
| Not recorded | | | |
| Pharmacological treatment | | | |
| | N (%) | 33(89,2) | 29 (76,2) |
| None | | | |
| Aripiprazol | | 1 (2,7) | 0 |
| Methylphenidate | | 2 (5,4) | 2 (5,3) |
| SSRI | | 1 (2,7) | 5 (13,2) |
| Guanfacine | | 0 | 2 (5,3) |
| FHR-SZ | | | |

| | | | |
|--------------------------|-------|-----------|-----------|
| -No family history | N (%) | 12 (32,4) | 18 (47,3) |
| -Second degree | | 22 (59,5) | 16 (42,1) |
| -First degree | | 2 (5,4) | 2 (5,3) |
| -First and second degree | | 1 (2,7) | 2 (5,3) |

Table 2. Demographics and characteristics of TP group and non-TP group

† (U Mann-Whitney; p=0,002)

‡ ($\chi^2=7,1$; p=0,007)

| | | Non-TP CBCL THOUGHT PROBLEMS T<65 (n=37) | TP CBCL THOUGHT PROBLEMS T≥65 (n=38) |
|---|-------|---|---|
| Neurodevelopmental disorders | N (%) | 22 (59,4) | 27 (71,1) |
| -ADHD combined | | 8 | 16 |
| -ADHD AD | | 6 | 5 |
| -ADHD NOS | | 1 | 2 |
| -ASD | | 2 | 1 |
| -Learning disorder | | 2 | 2 |
| -Language disorder | | 1 | 0 |
| -Neurodevelopmental disorder NOS | | 2 | 1 |
| Depressive disorders | N (%) | 2 (5,4) | 4 (10,5) |
| Anxiety disorders | N (%) | 2 (5,4) | 4 (10,5) |
| Trauma related disorders | N (%) | 5 (13,5) | 2 (5,3) |
| Dissociative disorders | N (%) | 1 (2,7) | 0 (0) |
| Disruptive, impulse control and conduct disorders | N (%) | 3 (8,1) | 0 (0) |
| No DSM-5 diagnosis criteria met | N (%) | 2 (5,4) | 1 (2,6) |

Table 3. Primary diagnosis in both groups (TP and non-TP)

| | Non-TP CBCL THOUGHT PROBLEMS T<65 (n=37) | | TP CBCL THOUGHT PROBLEMS T≥65 (n=38) | | Sig p |
|-----------------------------|---|-----------------|---|-----------------|----------|
| | Mean (SD) | Median (IQR) | Mean (SD) | Median (IQR) | |
| CBCL T-score | | | | | |
| -Anxious/depressed | - | 60 (15,5) | - | 70 (10) | 0,000 |
| -Withdrawal/depressed | - | 60 (14) | - | 68 (21) | 0,001 |
| -Somatic complaints | - | 56 (12) | - | 65 (18,5) | 0,003 |
| -Social problems | - | 56 (15) | - | 66 (12,3) | 0,000 |
| -Attention Problems | - | 61 (11,5) | - | 70 (14,5) | 0,001 |
| -Rule-breaking behaviour | - | 57 (8) | - | 61 (12,3) | 0,001 |
| -Aggressive behaviour | - | 55 (10) | - | 60 (14,3) | 0,005 |
| - Internalizing | 60,7 (11) | - | 70,3 (8,8) | - | 0,000 |
| - Externalizing | 54,2 | - | 61,9 (8,3) | - | 0,001 |
| - Total | (10,1) | 58 (11,5) | - | 67,5 (6) | 0,000 |
| - | - | | | | |
| BRIEF T-score | | | | | |
| -Behavior Regulation Index | 57 (12,8) | - | 69,9 (14,2) | - | 0,000 |
| -Emotion Regulation Index | 55,2 (11,6) | 56 (22) | 68,9 (14) | 71 (22) | 0,005 |
| -Cognitive Regulation Index | - | - | - | - | 0,000 |
| -Global Executive | 59,3 (10,9) | - | 72,5 (14,1) | - | |
| NEPSY scaled score | | | | | |
| -Emotion Recognition | 9,1 (2,2) | - | 7,7 (2,1) | - | 0,008 |
| CPT d' T-score | 51,8 (8,3) | - | 54,9 (9,9) | - | 0,1 |
| CIT (WISC-V) | 102,8 (10,1) | - | 102,8 (14,3) | - | 0,9 |

| | | | | | |
|----------------------------|---|-------|---|-------|-----|
| MABC PE total scaled score | - | 7 (6) | - | 7 (4) | 0,6 |
|----------------------------|---|-------|---|-------|-----|

Table 4. Comparison between clinical and neuropsychological variables in both groups (TP and non-TP)