

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO EN LOS
TRASTORNOS PSICÓTICOS DE INICIO TEMPRANO**
Diferencias entre personas diagnosticadas de
esquizofrenia, trastorno bipolar y población sana

Directores: Prof. Celso Arango López
Dr. Jesús Ángel Artal Simón

Autora: Beatriz Payá González



D. Celso Arango López, Profesor Titular de Psiquiatría de la Universidad Complutense de Madrid y D. Jesús Artal Simón, Profesor Asociado de Psiquiatría de la Universidad de Cantabria,

Certifican:

Que el trabajo titulado “Funcionamiento Premórbido en los Trastornos Psicóticos de Inicio Temprano. Diferencias entre personas diagnosticadas de esquizofrenia, trastorno bipolar y población sana” realizado por Dña. Beatriz Payá González y que ha sido realizado bajo nuestra dirección, reúne los requisitos necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria.

Para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Santander a 18 de enero de dos mil dieciséis.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Celso Arango López', written in a cursive style.

Fdo. Prof. Celso Arango López

Fdo. Dr. Jesús Artal Simón

*A mis padres, mis hijas y mis hermanos.
Por vuestro amor incondicional...*

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis. Al Dr. Celso Arango López por sus expertas aportaciones en el diseño y elaboración de este trabajo, por transmitirme su pasión por la investigación y por su generosa disponibilidad. Al Dr. Jesús Artal Simón por su estímulo y su apoyo en el desarrollo profesional necesario para poder llevar a cabo este trabajo.

La ayuda del Dr. Pedro Muñoz ha sido inestimable para realizar los análisis estadísticos y la interpretación de los datos. Gracias por la claridad y la tranquilidad que ha sabido transmitirme al convertir en fácil una tarea aparentemente ardua.

Mi sincero agradecimiento a todos los investigadores que han participado en la recogida y soporte de datos del estudio “Child and Adolescent First-Episode Study” (CAFEPS) pues gracias a su trabajo ha sido posible realizar esta tesis.

También debo expresar mi agradecimiento a todos los niños y adolescentes que han participado en este estudio y a sus familias. Para que su generosidad, su paciencia y su tiempo se vean recompensados con nuevos avances en el tratamiento de su enfermedad.

A mi compañero el Dr. Luis Gaité por sus buenos consejos y sugerencias en los momentos más complicados de este trabajo y por ayudarme y acompañarme tan generosamente en el último tránsito del mismo.

Al Prof. Juan José López-Ibor, in memoriam, y al Prof. José Luis Ayuso Gutiérrez por su gran enseñanza en el campo de la Psiquiatría y por ser uno de los primeros en estimular mi interés por la investigación.

Finalmente, a esos pocos, pero grandes amigos, que me llevan acompañando tantos años en la travesía de mi vida y que, como siempre, también han estado a mi lado durante la realización de este trabajo.

Índice

1	Introducción.....	4
1.1	Psicosis: definición y evolución conceptual.....	4
1.2	Primer Episodio Psicótico: Definición e Interés	7
1.3	Las Psicosis de Inicio Temprano.....	7
1.3.1	<i>Evolución histórica y estado actual</i>	<i>7</i>
1.3.2	<i>Epidemiología.....</i>	<i>10</i>
1.3.3	<i>Síntomas clínicos.....</i>	<i>12</i>
1.3.4	<i>Diagnóstico</i>	<i>15</i>
1.3.5	<i>Curso clínico y pronóstico de las psicosis de inicio en la infancia y adolescencia.</i>	<i>22</i>
1.3.6	<i>Etiopatogenia de las Psicosis</i>	<i>24</i>
1.4	Fases Tempranas de las Psicosis	32
1.4.1	<i>Interés del estudio de las alteraciones premórbidas</i>	<i>32</i>
1.4.2	<i>Las alteraciones premórbidas en las psicosis de inicio temprano.....</i>	<i>33</i>
1.4.3	<i>Hallazgos de los estudios en fases premórbidas de las psicosis</i>	<i>35</i>
2	Justificación del estudio	47
3	Objetivos	49
4	Hipótesis.....	51
5	Personas y Métodos.....	52
5.1	Tipo de estudio	52
5.2	Ámbito del estudio.....	52
5.3	Criterios de Inclusión y Exclusión de Pacientes.....	53

5.3.1	<i>Inclusión</i>	53
5.3.2	<i>Exclusión</i>	53
5.4	Criterios de Inclusión y Exclusión de Controles	53
5.4.1	<i>Inclusión</i>	53
5.4.2	<i>Exclusión</i>	54
5.5	Muestra de estudio	54
5.5.1	<i>Personas con un Primer Episodio Psicótico</i>	54
5.5.2	<i>Controles sanos</i>	56
5.6	Variables de estudio	57
5.6.1	<i>Cronología de la recogida de las variables</i>	57
5.6.2	<i>Variables sociodemográficas</i>	58
5.6.3	<i>Variables premórbidas</i>	59
5.7	Análisis estadístico	62
6	Resultados	65
6.1	Características Sociodemográficas	65
6.2	Capacidad Intelectual	66
6.3	Alteraciones del desarrollo motor y del lenguaje	66
6.4	Ajuste Premórbido.....	67
6.4.1	<i>Puntuaciones en la escala PAS: Ajuste premórbido en los periodos de la infancia y de la adolescencia temprana</i>	67
6.4.2	<i>Patrones longitudinales del ajuste premórbido: cambio en las puntuaciones de la PAS entre el periodo de la infancia y el periodo de la adolescencia temprana en la submuestra de inicio en adolescencia tardía</i>	73
6.5	Diagnósticos psiquiátricos previos	79
6.6	Complicaciones obstétricas	81
6.7	Variables premórbidas predictoras de psicosis: regresión logística	84

7	Discusión.....	87
7.1	Hipótesis 1	87
7.1.1	<i>Ajuste premórbido en las psicosis de inicio temprano frente población normal</i>	<i>88</i>
7.1.2	<i>Capacidad intelectual premórbida en las psicosis inicio temprano.....</i>	<i>89</i>
7.1.3	<i>Rendimiento y ajuste escolar</i>	<i>93</i>
7.1.4	<i>Ajuste social</i>	<i>95</i>
7.1.5	<i>Alteraciones del desarrollo</i>	<i>96</i>
7.1.6	<i>Complicaciones obstétricas.....</i>	<i>98</i>
7.1.7	<i>Variables premórbidas predictoras de psicosis</i>	<i>99</i>
7.2	Hipótesis 2	102
7.3	Hipótesis 3	106
8	Aportaciones, Limitaciones y Líneas Futuras.....	109
9	Conclusiones	113
10	Bibliografía.....	115

1 INTRODUCCIÓN

Podemos decir que llegado el momento en el que el delirio aparece, la psicosis es ya antigua.

De Clérambault (1942)

1.1 PSICOSIS: DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN CONCEPTUAL

Psicosis es un término que se utiliza en Psiquiatría para referirse a un grupo de trastornos mentales graves cuya principal característica es la pérdida de contacto con la realidad (Vallejo Ruiloba, 2011). Sus síntomas principales son los delirios, las alucinaciones y los trastornos del pensamiento.

En 1845 el médico austriaco Ernst von Feuchtersleben empleó por primera vez la palabra “psychose” en el “Tratado médico de las manifestaciones anímicas” para referirse a las manifestaciones psíquicas de las “enfermedades del alma”. En los años posteriores, el término se utilizó por analogía para referirse a la enfermedad mental y no es hasta finales del siglo XIX cuando el concepto de psicosis empieza a definirse de una forma más concreta.

Partiendo del concepto de Griesinger (1861) de “psicosis única” (Berríos, 2013), las diferentes aportaciones de autores clásicos de la Escuela Francesa y Alemana con descripciones de diferentes cuadros clínicos que presentaban síntomas psicóticos, así como la diferenciación clínica posterior entre demencia precoz y enfermedad maniaco-depresiva planteada por Kraepelin y la descripción de las psicosis esquizoafectivas de Kasanin, van disipando el concepto inicial de la psicosis única para pasar a considerar la existencia de diferentes cuadros psicopatológicos con manifestaciones clínicas y cursos diferenciados dentro de la psicosis.

De esta manera el término psicosis empieza a ser conceptualizado como un síndrome que puede manifestarse en diferentes trastornos mentales graves. La pérdida del sentido de la

realidad, que existe junto a otras manifestaciones clínicas como las alucinaciones, los delirios y los trastornos del pensamiento, emerge como una característica clave de este síndrome.

Actualmente los síntomas de los trastornos psicóticos se agrupan en cuatro dimensiones (van Os & Kapur, 2009):

- **Síntomas positivos:** incluyen las alucinaciones y los delirios
- **Síntomas negativos:** entre otros, engloban una reducción del impulso y de la motivación
- **Síntomas cognitivos:** dificultades en el rendimiento de las funciones cognitivas
- **Síntomas afectivos:** alteraciones del humor por exceso o por defecto (manía o depresión)

La Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10) (Organización Mundial de la Salud, 1992) define el término psicosis como una pérdida de las fronteras del yo o un grave deterioro de la evaluación de la realidad, refiriéndose a ideas delirantes y alucinaciones manifiestas.

En el reciente Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales -DSM-5- (2014) las psicosis se recogen dentro de la categoría del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, englobándose dentro de esta categoría nueve trastornos: la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico breve, el trastorno delirante, el trastorno psicótico inducido por sustancias, el trastorno psicótico secundario a enfermedad médica, la catatonia asociada a enfermedad médica y el trastorno psicótico no especificado.

Tanto la esquizofrenia como el resto de trastornos psicóticos incluidos en esta categoría se caracterizan por diferentes dominios psicopatológicos, cada uno con un curso, patrones de respuesta al tratamiento e implicaciones pronósticas distintas. El DSM-5, a diferencia de los manuales diagnósticos previos, añade especificadores de gravedad en cada una de las dimensiones sintomáticas de los trastornos psicóticos, incorporando así una medida

de severidad. Asimismo incluye también especificadores de curso (Carpenter & Tandon, 2013).

Los especificadores de curso son: 1) primer episodio, actualmente episodio agudo; 2) primer episodio, en remisión parcial; 3) primer episodio en remisión total; 4) episodios múltiples, actualmente episodio agudo; 5) episodios múltiples, actualmente en remisión parcial; 6) episodios múltiples, actualmente en remisión total; 7) continuo (síntomas presentes la mayoría del curso de la enfermedad con periodos breves de síntomas subumbrales); 8) Inespecífico. La catatonía también se ha añadido también como especificador de varios trastornos psicóticos, entre los que se incluyen la esquizofrenia, y los trastornos del humor.

Además de en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, los síntomas psicóticos también pueden aparecer en el contexto de un trastorno del estado de ánimo, tanto en los trastornos depresivos como en los bipolares acuñándose bajo el termino de psicosis afectivas.

El Trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones en el estado de ánimo con fases de manía, hipomanía o mixtas que generalmente se alternan con episodios depresivos. Clínicamente se distinguen varias formas según los episodios que predominen. El trastorno bipolar I (TB I) incluye al menos un episodio de manía franco o un episodio mixto y pueden tener antes o después episodios depresivos. En el trastorno bipolar II (TB II) la persona experimenta síntomas maníacos menos graves que se denominan fases hipomaníacas y episodios depresivos. También distingue la ciclotimia en la cual se alternan la hipomanía con los cuadros depresivos subclínicos. El trastorno bipolar puede ir acompañado de síntomas de tipo psicótico en la fase maníaca del trastorno bipolar tipo I y en la fase depresiva del trastorno bipolar tipo II, aunque este tipo de síntomas son más frecuentes en el trastorno bipolar tipo I donde aparecen en aproximadamente un 70 % de los casos.

1.2 PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DEFINICIÓN E INTERÉS

Existen en la literatura diferentes definiciones de primer episodio psicótico. La “Guía Clínica y Terapéutica para Primeros Episodios Psicóticos en la Infancia y Adolescencia” (Centro de Investigación Biomédica en Red - CIBER, 2015) lo define como la presencia por primera vez de sintomatología psicótica, descrita como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonía, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.

El interés en estudiar los primeros episodios psicóticos donde los pacientes están en la fase inicial de la enfermedad, supone una serie de ventajas frente al estudio de pacientes con psicosis de mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Por un lado, se trata de pacientes libres de la confusión inducida por el sesgo fenomenológico que acompaña a la institucionalización, a la cronificación del cuadro psicótico y al tratamiento farmacológico prolongado. En estos pacientes es, por tanto, más fácil que las diferentes alteraciones biológicas, neuropsicológicas y de neuroimagen encontradas reflejen con mayor nitidez y fidelidad los procesos fisiopatológicos subyacentes.

Por otra parte, se trata de un grupo clínico homogéneo, sobre todo si atendemos al tiempo de evolución de la enfermedad, y en el cual se reducen al máximo posible los sesgos de memoria a la hora de recoger información sobre los aspectos premórbidos.

1.3 LAS PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO

1.3.1 Evolución histórica y estado actual

Las psicosis de inicio temprano (PIT) o “Early Onset Psychosis” son un conjunto de cuadros heterogéneos y graves de síntomas psicóticos que aparecen antes de los 18 años (McClellan, McCurry, Speltz, & Jones, 2002; McKenna, Gordon, & Rapoport, 1994).

Las primeras referencias de psicosis con un inicio precoz aparecen en el siglo XIX cuando Kraepelin (1896) describe la demencia precoz de inicio en infancia y adolescencia como

“una serie de estados, cuya característica común es una destrucción de las conexiones internas de la personalidad, y cuyos efectos predominan en las esferas emocional y volitiva de la vida mental. En la sexta edición de su reconocido Compendium (Kraepelin, 2007), se describen tres formas clínicas: la hebefrénica, la catatónica y la paranoide.

Posteriormente otro autor, Sante de Sanctis (1909), siguiendo los mismos conceptos y descripciones de Kraepelin, acuña el término “demencia precocísima” aplicándolo a cuadros de desorganización de la personalidad en niños, y posteriormente se describe la “dementia infantilis” (Westphal, Schelinski, Volkmar, & Pelphrey, 2013).

De Sanctis hace por primera vez una diferenciación de estos cuadros psicóticos infantiles frente a las psicosis del adulto en relación con su gravedad, planteando que aun tratándose del mismo proceso que la demencia precoz, por la circunstancia de su debut antes de la pubertad, su evolución era más rápida y masiva hacia la demencia.

Bleuler propuso en 1911 el nombre de esquizofrenia, para referirse a la disociación (*spaltung*) que la persona padecía en su proceso del pensamiento (Berrios, 2013). Describió la esquizofrenia como un síndrome que se caracteriza por la presencia de algunos síntomas fundamentales a los que denomina “*grundsymptome*” y otros accesorios o “*akzessorische*”. Los primeros se observan en todas las formas y son los que comúnmente se conocen como las cuatro Aes: los trastornos de **asociación**, de la **afectividad**, la **ambivalencia** y el **autismo**. Las alucinaciones y los delirios son considerados como síntomas accesorios.

A partir de este momento, el concepto de Bleuler de esquizofrenia cobra mayor influencia y se abandona el de “demencia precoz” propuesto por Kraepelin. Bajo el influjo de Bleuler, varios autores como Potter en 1933 y Lutz en 1936 trataron de aislar los rasgos distintivos del cuadro en niños, poniendo mayor énfasis en los aspectos sociales y relacionales que en los delirios (Reisman, 1991).

A partir de ese momento van apareciendo nuevas descripciones de cuadros infantiles como la “psicosis de la motilidad” de Kramer en 1932, el “autismo infantil precoz” de Kanner en 1943, la “psicopatía autística de Asperger” en 1944 y la “psicosis simbiótica de

Mahler” en 1952. La definición clínica de estos nuevos cuadros psicopatológicos contribuyó a que, a partir de la década de los cuarenta del pasado siglo se incluyera, dentro de la categoría de las psicosis infantiles a un amplio y muy heterogéneo grupo de trastornos mentales infantiles. Todas estas aportaciones dejan su impronta en el DSM II (1968) y la CIE-8 donde, bajo el término de “psicosis infantil” se engloba a todo este grupo heterogéneo de trastornos que constituyen una categoría diagnóstica diferente y separada de la del adulto.

Posteriormente los trabajos de Kolvin (1971) y Rutter (1972) pusieron de manifiesto diferencias importantes entre algunos tipos de trastornos mentales graves de la infancia y la adolescencia en función de la edad de inicio de los síntomas, las características clínicas, los antecedentes familiares y la evidencia de alteraciones orgánicas en el SNC. Gracias a las aportaciones de estos autores en la CIE-9 (1977) y el DSM III (1980) la Esquizofrenia de Inicio Temprano (EIT) pasa a ser considerada como una entidad diagnóstica independiente del autismo, quedando definida con los mismos criterios que los del adulto.

A partir de la diferenciación de estas dos categorías diagnósticas surgen líneas de estudio específicas para el ámbito de las psicosis de inicio temprano y el autismo, siendo por tanto dos campos de investigación relativamente recientes. El Estudio ESSEN (Eggers, 1978) aportó un mayor conocimiento en lo relativo a la evolución y el pronóstico de las esquizofrenias de inicio temprano. El estudio UCLA (Russell, Bott, & Sammons, 1989) y el estudio de Green (Green et al., 1984; Green, Padron-Gayol, Hardesty, & Bassiri, 1992) generaron aportaciones importantes en el conocimiento de la fenomenología y el curso clínico de las psicosis de inicio temprano. La investigación del grupo del Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health*) de los EEUU también realizó aportaciones importantes sobre la neurobiología y la conceptualización de la esquizofrenia de inicio temprano.

Aunque clásicamente, tanto el término “psicosis” como las investigaciones llevadas a cabo se centraban más en la esquizofrenia, con el paso de los años las investigaciones en la psicosis de inicio temprano van englobando también el amplio espectro de la esquizofrenia

y a otros trastornos psicóticos como las psicosis no especificadas y los trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos.

Es de destacar dentro de la investigación en este campo, la aportación del Estudio Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos en Niños y Adolescentes o Child and Adolescent First-Episode Study (CAFEPS) (Castro-Fornieles et al., 2007) llevado a cabo en nuestro país con el objetivo de profundizar en el conocimiento de las psicosis de inicio temprano (PIT). Este estudio, a partir de una estructura multidisciplinar y multicéntrica, donde han participado centros clínicos y centros de investigación básica, examina diversos factores clínicos, neuropsicológicos, bioquímicos, genéticos, inmunológicos y de neuroimagen dirigidos a la búsqueda de marcadores de naturaleza variada en las psicosis de inicio temprano.

Aunque de Sanctis apuntaba que las psicosis de inicio temprano presentaban unos rasgos diferenciales con las de inicio en la edad adulta en lo relativo a sus características premórbidas, forma de comienzo y curso clínico, la investigación actual parece apoyar que estas diferencias son más de tipo cuantitativo que cualitativo.

En general las psicosis de inicio temprano presentan más alteraciones en los periodos previos al debut de los síntomas psicóticos, tienen un comienzo más insidioso y un pronóstico más sombrío que las psicosis de inicio en la edad adulta. Líneas de investigación más recientes encuentran que la edad de inicio temprano está asociada a más carga familiar de psicosis, consumo cannabis, más alteraciones cognitivas y una mayor cronicidad (McGorry, Purcell, Goldstone, & Amminger, 2011).

1.3.2 Epidemiología

La epidemiología global de las psicosis de inicio temprano es poco conocida debido a la falta de estudios sistemáticos y a los problemas metodológicos de las investigaciones existentes. La mayoría de los estudios epidemiológicos están realizados en población adulta o no diferencian a la población incluida por rangos de edad. Por otro lado, se centran en su mayoría, en un único diagnóstico como el de esquizofrenia o el de trastorno bipolar.

En muestras comunitarias de niños y adolescentes se ha estimado que las psicosis afectan aproximadamente al 1% de los jóvenes en la población general, siendo más frecuente en los varones en una proporción de 2:1 (Lohr & Birmaher, 1995). A medida que avanza la adolescencia, el porcentaje de prevalencia se va acercando al de los adultos (Ulloa et al., 2000) y se atenúan las diferencias por sexos (Baldwin et al., 2005).

Los diagnósticos más frecuentes en esta población suelen ser los trastornos esquizoafectivos, los trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos y la esquizofrenia (Volkmar, 1996). Es importante diferenciar entre la **esquizofrenia de inicio temprano**, que se manifiesta después de los 13 años de edad, y la **esquizofrenia de inicio muy temprano** (EIMT), que se desarrolla antes de los 13 años de edad. La EIMT es una entidad rara, estimándose una prevalencia menor a 1 por 10.000 niños (Werry, 1992). La frecuencia de la esquizofrenia se incrementa de forma considerable entre los 13 y los 17 años (Burd & Kereshian, 1987; Werry, 1992).

Aunque existen pocos datos en la literatura sobre la prevalencia del trastorno bipolar en edades infantojuveniles, en un meta-análisis del año 2011 se cifró la tasa de prevalencia en un 1,8 % (Van Meter, Moreira, & Youngstrom, 2011), aunque diversos estudios apuntan a que este diagnóstico puede estar sobreutilizado, en especial en países como EEUU (C. Moreno et al., 2007). No existen datos epidemiológicos en población general sobre otros trastornos del espectro de la esquizofrenia en este rango de edad.

En muestras de primeros episodios de reciente diagnóstico los datos de prevalencia varían en relación a los datos epidemiológicos globales de las psicosis. En este sentido, dado que los primeros episodios, cuando se expresan en la infancia y adolescencia, cursan con una clínica sutil e inespecífica, la identificación de experiencias y de síntomas iniciales se hace más difícil. Debido a ello, el diagnóstico más común son los trastornos psicóticos no especificados (Castro-Fornieles et al., 2007).

1.3.3 Síntomas clínicos

Al igual que en la población adulta, la clínica de las psicosis de inicio temprano engloba síntomas positivos (ideas delirantes, alucinaciones y alteraciones formales del pensamiento) y negativos. Estos últimos, los síntomas negativos, manifiestan la disminución o ausencia de una función mental habitualmente presente, e incluyen entre otros, pobreza de lenguaje, afecto restringido e inadecuado o aislamiento social (Gelder, 2003).

1.3.3.1 Síntomas positivos

Fenómenos Alucinatorios

La forma de alucinaciones más frecuentes en población infantil son las auditivas (Lohr & Birmaher, 1995; Volkmar, 1996; Werry, 1992). Aparecen en un 80 % de los niños con sospecha diagnóstica de esquizofrenia (Green et al., 1992) y suelen presentar las características “scheinederianas” clásicas: voces que proceden del espacio externo y que toman la forma de varias voces comentadoras o críticas de la conducta del paciente. Otras veces pueden ser imperativas, que ordenan la realización de acciones dañinas para el niño o para terceras personas. En ocasiones, en lugar de voces, pueden aparecer alucinaciones simples en forma de sonidos o ruidos.

Entre un 30-35 % de los pacientes psicóticos presentan alucinaciones visuales (Green et al., 1992; Russell et al., 1989) aunque éstas, junto con las táctiles, las gustativas y las olfativas se dan con menor frecuencia que las auditivas. Las alucinaciones visuales suelen consistir en la percepción de formas, sombras o “ilusiones ópticas”. Otros trastornos perceptivos incluyen sensaciones de cambio corporal o distorsiones perceptivas. También pueden presentarse alucinaciones táctiles que se manifiestan como sensaciones eléctricas, punzadas o sensación de presencia cercana de alguien.

En los niños en edad preescolar es necesario distinguir las alucinaciones de posibles fenómenos relacionados con el sueño y/o de otros fenómenos del desarrollo como amigos imaginarios o creencias en figuras fantásticas. Además, algunas veces se observan también alucinaciones transitorias en niños de edad preescolar, sobre todo en momentos de estrés

y ansiedad (Rothstein, 1981). Suelen ser alucinaciones visuales y táctiles y normalmente se inician por la noche, aunque pueden presentarse incluso cuando el niño está totalmente despierto. Este tipo de alucinaciones, desde el punto de vista del pronóstico, son relativamente benignas.

A diferencia de los niños más pequeños, las alucinaciones en niños en edad escolar y adolescencia son más estables y se asocian a trastornos más graves (Carlson & Kashani, 1988; Russell et al., 1989) como a la esquizofrenia, donde suelen ser relativamente frecuentes las alucinaciones y los niveles basales más altos de alteración del pensamiento (Werry, McClellan, Andrews, & Ham, 1994) y al trastorno bipolar donde las alucinaciones y las ideas delirantes son también frecuentes y a menudo, de forma errónea, se diagnostican de esquizofrenia (Werry, McClellan, & Chard, 1991).

Alteraciones del Contenido del Pensamiento: Delirios

Las ideas delirantes o delirios suponen la incapacidad del niño para distinguir la fantasía de la realidad. La mayoría de los estudios realizados sobre esquizofrenia de inicio en la infancia registran la presencia de ideas delirantes de tipo paranoide, autorreferenciales o de persecución. Otras veces pueden tomar la forma de preocupaciones mórbidas o extrañas respecto a su propio cuerpo, también se han descrito ideas de grandiosidad o de contenido religioso (Green et al., 1992; Spencer & Campbell, 1994; Volkmar, Cohen, Hoshino, Rende, & Paul, 1988).

En el caso de los niños los delirios son menos complejos y sistemáticos que en los adultos y no suelen reunir las características “schneiderianas” clásicas (eco o inserción, difusión o robo del pensamiento) (Garralda, 1983; Russell et al., 1989).

En las edades escolares las ideas delirantes y alucinaciones suelen relacionarse con aspectos del desarrollo, girando en torno a aspectos de la identidad y son menos complejas y sistemáticas que en los adultos aumentando su complejidad a medida que avanza la edad (Garralda, 1983; Russell et al., 1989; Volkmar et al., 1988) por lo que en la adolescencia la clínica es más parecida a la de la población adulta.

Alteraciones Formales del Pensamiento

El trastorno formal del pensamiento está presente en un 40-80 % de las psicosis de inicio temprano (Garralda, 1983; Russell et al., 1989; Werry, 1992). Puede manifestarse en forma de pensamiento ilógico, con pérdida de asociaciones, incoherencia o descarrilamiento. Otros trastornos formales del pensamiento serían la pobreza del contenido del pensamiento, el bloqueo del pensamiento, las alteraciones de la atención, la escasa capacidad de abstracción, la perseverancia, las asociaciones idiosincrásicas y la fuga de ideas.

Los trastornos formales del pensamiento son difíciles de identificar en las edades más tempranas, ya que por debajo de los seis años los niños son incapaces de utilizar las reglas lógicas o los conceptos de realidad propios de los adultos. Después de los siete años de edad, la pérdida de las asociaciones y el pensamiento ilógico no suelen ya observarse en niños normales, siendo más indicativos de patología (Sadock & Sadock, 2008).

En la esquizofrenia el pensamiento irracional o mágico y la pérdida de las asociaciones son relativamente frecuentes, aunque su evaluación puede ser complicada en niños muy pequeños (Volkmar et al., 1988).

En las psicosis afectivas de tipo depresivo el trastorno formal del pensamiento más frecuente sería el aumento del tiempo de latencia en las respuestas que traduce la presencia de un enlentecimiento del pensamiento. En los cuadros depresivos más graves se puede encontrar una inhibición total del pensamiento que se ve traducida en un mutismo. Por el contrario, en los cuadros maníacos, se objetiva un aceleramiento en el curso del pensamiento con fuga de ideas (Geller et al., 2000).

1.3.3.2 Síntomas negativos

Los síntomas negativos expresan un déficit de determinadas funciones. Estos síntomas se han considerado generalmente una característica de rasgo en las psicosis, a diferencia de los síntomas positivos, que parecen fluctuar más en las diferentes fases de la enfermedad. Este tipo de síntomas están correlacionados con el grado de deterioro cognitivo y, aunque

son característicos de fases más evolucionadas del trastorno, con frecuencia también anteceden a los síntomas positivos (Castro-Fornieles et al., 2007). Dentro de las psicosis infantiles, la esquizofrenia de inicio temprano es la que muestra una preponderancia de este tipo de síntomas entre los que se incluyen el aislamiento social, la falta de interés por el entorno, el embotamiento afectivo, la alogia, la abulia, y el empobrecimiento del contenido del pensamiento.

1.3.3.3 Síntomas Asociados

Además de los síntomas positivos y negativos, la psicosis suele ir acompañada de otra sintomatología en las esferas de la psicomotricidad, alteraciones de la afectividad, que son bastante característicos de la esquizofrenia de inicio temprano en su variedad hebefrénica, y de trastornos de la conducta. Los trastornos de conducta que se presentan en las psicosis pueden ser por defecto, en forma de una reducción general de la energía, la iniciativa o la espontaneidad, o por exceso, encontrándose un nivel alto de excitación motora con conductas auto y heteroagresivas.

1.3.4 Diagnóstico

Las PIT se diagnostican de acuerdo con los sistemas actuales de clasificación, CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1992) y el reciente DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014), siguiendo los mismos criterios utilizados para los adultos.

El diagnóstico transversal en niños y adolescentes que presentan sintomatología psicótica es complicado debido al solapamiento de síntomas entre los diversos trastornos psicóticos (Werry et al., 1994) y su elevada comorbilidad con otros trastornos (Biederman, Petty, Faraone, & Seidman, 2004; Cassano, Pini, Sacttoni, Rucci, & Dell'Osso, 1998; Gartner, Weintraub, & Carlson, 1997).

En este sentido, en la evaluación diagnóstica del niño o adolescente con una posible psicosis es recomendable, además de la valoración del paciente, obtener información de diferentes fuentes. La precisión del diagnóstico puede mejorarse mediante entrevistas diagnósticas estructuradas para este grupo de edad y que incluya un módulo para enfermedad

psicótica. Con esta idea el DSM-IV ha promovido el cuestionario K-SADS-PL (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version) como instrumento de soporte al diagnóstico de estos pacientes. Existe extensa bibliografía que avala el valor de esta entrevista semiestructurada como instrumento diagnóstico (Ulloa et al., 2006).

Es recomendable recabar información sobre la actividad premórbida, el inicio del trastorno, y los cambios en la actividad académica y social, así como obtener datos relevantes sobre la historia del desarrollo y los antecedentes familiares.

1.3.4.1 Criterios diagnósticos diferenciales para los diferentes trastornos psicóticos de inicio temprano

1.3.4.1.1 Trastornos del espectro de la esquizofrenia

Siguiendo los criterios del DSM- 5, para el diagnóstico de los trastornos del espectro de la esquizofrenia se requiere de la presencia de síntomas característicos (criterio A) que incluyen delirios, alucinaciones, desorganización del lenguaje y/o de la conducta, catatonía y/o síntomas negativos, en diferentes combinaciones de gravedad y/o duración para cada uno de los 9 trastornos incluidos en esta categoría diagnóstica.

Para el diagnóstico de **esquizofrenia**, se requiere de la presencia de dos de los síntomas característicos, siendo necesario que al menos uno de ellos sean delirios, alucinaciones o lenguaje desorganizado y con una duración de los mismos de al menos 1 mes, existiendo además signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses, incluyendo síntomas prodrómicos y residuales (criterio C).

Además de la presencia de los síntomas mencionados se requiere la disminución o el fracaso en alcanzar el nivel esperado en rendimiento interpersonal, académico o laboral (criterio B)

Debe descartarse además la presencia de otros trastornos psiquiátricos, en concreto del trastorno esquizoafectivo y/o trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos (criterio D), así como excluir el posible consumo de sustancias y/o la existencia de enferme-

dades médicas (criterio E). Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones se mantienen durante al menos 1 mes (criterio F).

El diagnóstico de **trastorno esquizoafectivo** está conceptualizado explícitamente como un diagnóstico longitudinal y no transversal. Requiere la coexistencia de un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto simultáneamente con síntomas que cumplen el Criterio A para la esquizofrenia, así como la presencia de ideas delirantes o alucinaciones durante al menos 2 semanas en ausencia de síntomas afectivos acusados.

Para poder hacer el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo el episodio del estado de ánimo mayor debe estar presente durante la mayor parte de la enfermedad. Esto permitiría diferenciarlo de la esquizofrenia con síntomas del estado de ánimo.

El **trastorno esquizofreniforme** cumple los criterios principales para esquizofrenia, pero se diferencia de esta en que la duración del episodio psicótico es inferior a 6 meses, pero de al menos 1 mes.

El **trastorno psicótico breve** requiere la presencia de ideas delirantes, alucinaciones lenguaje desorganizado o comportamiento catatónico o desorganizado de duración de al menos 1 día, pero inferior a 1 mes, con retorno completo al nivel premórbido de actividad.

El diagnóstico de **trastorno delirante** engloba la presencia de ideas delirantes sin un deterioro significativo de la actividad psicosocial. La presencia de alucinaciones o ideas delirantes secundarias a intoxicación, abstinencia a sustancias o a una enfermedad médica conformarían los diagnósticos respectivos de **trastorno psicótico inducido por sustancias** y el **trastorno psicótico secundario a enfermedad médica**. Las presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un trastorno del espectro de la esquizofrenia que causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos, se engloban bajo la categoría diagnóstica del **trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos**, correspondiente al trastorno psicótico no especificado del DSM-IV.

1.3.4.1.2 Psicosis afectivas

Los trastornos depresivos y el trastorno bipolar pueden acompañarse de sintomatología psicótica. En el DSM-IV-TR ambos trastornos se englobaban en la categoría diagnóstica de “trastornos del estado de ánimo”. El reciente DSM-5 crea sin embargo 2 secciones diferenciadas, una para los “trastornos depresivos” y otra para los “trastornos bipolares y relacionados”. La presencia de síntomas psicóticos se especifica en estas dos categorías diagnósticas como una característica añadida al diagnóstico.

Para el diagnóstico de **trastorno bipolar** se requiere de la presencia de episodios de manía e hipomanía. Ambos cuadros sintomatológicos comparten los mismos síntomas cardinales de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable, acompañado de un aumento persistente de la actividad o de energía, a los que se suman tres o más síntomas diversos, tales como autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, verborrea, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado, distraibilidad, agitación psicomotora, y/o implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves. Ambos síndromes se diferencian en su duración, de al menos una semana para manía y de al menos 4 días para hipomanía, y en el impacto funcional que producen en el individuo, ya que sólo la manía llega a provocar un deterioro significativo en lo laboral, en las actividades o en las relaciones sociales. Por otro lado, la necesidad de hospitalización o la presencia de síntomas psicóticos son exclusivas del episodio maníaco (American Psychiatric Association, 2014).

Las formas clínicas del trastorno bipolar estipuladas por el DSM-5 (Tabla 1) incluyen el **trastorno bipolar tipo I**, determinado por la aparición de un episodio maníaco, con o sin episodios previos de depresión mayor; el **trastorno bipolar tipo II**, caracterizado por la presencia de un cuadro de hipomanía asociado a antecedentes de episodios depresivos mayores; el **trastorno ciclotímico** donde se exige la presencia, a lo largo de por lo menos dos años, de períodos de síntomas hipomaníacos y depresivos que no cumplen los criterios de duración para un episodio afectivo mayor. El diagnóstico de otros **trastornos bipolares no especificados** queda relegado para aquellas entidades clínicas (“atípicas”) del

trastorno bipolar que no cumplen con los criterios para los cuadros anteriores (American Psychiatric Association, 2014).

Tabla 1. Formas clínicas del trastorno bipolar (según el DSM-5).

Trastorno Bipolar I:	episodio de manía, con o sin depresión mayor
Trastorno Bipolar II:	hipomanía, con depresión mayor
Trastorno ciclotímico:	hipomanía + síntomas depresivos leves > 2 años
Otros Trastornos Bipolares Especificados:	cuadros con “rasgos” de bipolaridad

1.3.4.2 Diagnóstico diferencial con otros trastornos mentales

Dentro de los diagnósticos diferenciales de las psicosis de inicio temprano es importante la distinción entre la esquizofrenia de inicio temprano con los trastornos del espectro del autismo (TEA). A pesar de que pueden compartir ciertos síntomas, las alucinaciones, los delirios y los trastornos formales del pensamiento ocurren de forma predominante en la esquizofrenia de inicio temprano y no son síntomas propios de los TEA. Otro aspecto diferencial entre ambos trastornos es la edad de inicio. Así, mientras los TEA presentan limitaciones en el funcionamiento desde edades muy tempranas, siendo detectados con frecuencia antes de los 3 años, la esquizofrenia de inicio temprano es raramente diagnosticada en menores de siete años.

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) grave, puede plantear, en ocasiones, dudas de diagnóstico diferencial con las psicosis, al poderse confundir las rumiaciones obsesivas de contenido extravagante, propias del TOC, con las ideas delirantes.

Los trastornos graves del lenguaje pueden también simular el lenguaje desorganizado de un niño con esquizofrenia. Sin embargo, la historia y la ausencia de otros signos de psicosis aclararán el cuadro diagnóstico.

Los efectos del abuso de sustancias, medicamentos y determinadas enfermedades médicas deben considerarse también dentro del diagnóstico diferencial de las psicosis ya que pueden producir síntomas y signos similares a algunos cuadros psicóticos.

En las psicosis afectivas es preciso realizar un minucioso diagnóstico diferencial con los trastornos adaptativos con estado de ánimo deprimido y con el trastorno de ansiedad por separación. En niños más mayores hay que considerar también el consumo de sustancias, las reacciones adaptativas, los trastornos de conducta, el trastorno límite de la personalidad y el trastorno por estrés postraumático. Dentro de las psicosis afectivas el diagnóstico diferencial que más dificultades plantea es el del trastorno bipolar con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), debido al solapamiento de la sintomatología entre ambos trastornos y a la gran comorbilidad existente entre el TDAH con el trastorno bipolar (Henin et al., 2007; Kowatch, Youngstrom, Danielyan, & Findling, 2005; Vantalon & Cohen, 2004). De hecho algunos autores apuntan a que el TDAH puede ser un rasgo fenotípico temprano del trastorno bipolar en jóvenes (Faraone et al., 1997).

Los síntomas psicóticos breves aparecen también en estados disociativos, en situaciones de trauma y en los trastornos límite de la personalidad diagnósticos que deben considerarse ante psicosis de duración breve o de tipo no especificado. Por último, considerar en todos los grupos de psicosis de inicio precoz el diagnóstico diferencial con enfermedades médicas y agentes farmacológicos.

1.3.4.3 Tiempo hasta el diagnóstico

Dado que los trastornos psicóticos de inicio temprano, fundamentalmente la esquizofrenia, presentan en su mayoría un debut clínico insidioso, el establecimiento del diagnóstico y el inicio de las intervenciones en los primeros episodios es más tardío en este grupo de edad que en la población de debut en la edad adulta (Joa et al., 2009). Los estudios muestran que la duración del periodo de la psicosis sin tratar (DUP) es más largo en las psicosis de inicio temprano (Fraguas et al., 2014), algunos de ellos reportan una DUP de casi el doble en la población adolescente frente a la población adulta (Dominguez et al., 2013).

El trastorno bipolar es habitualmente infradiagnosticado, siendo etiquetado con frecuencia como depresión unipolar, lo que contribuye a una importante demora diagnóstica. Algunos estudios con poblaciones grandes de pacientes bipolares encuentran que un altísimo porcentaje de los mismos había recibido previamente un diagnóstico incorrecto de

depresión unipolar y/o esquizofrenia, llegándose a un diagnóstico exacto después de haber pasado por un circuito de tres o más profesionales (Lish, Dime-Meenan, Whybrow, Price, & Hirschfeld, 1994). Estudios nacionales arrojan cifras igualmente alarmantes (Lolich, Vazquez, & Leiderman, 2010; Strejilevich & Retamal Carrasco, 2003) con un promedio de retraso del diagnóstico correcto situado entre 8 a 10 años. La importancia del retraso y/o error diagnóstico es que puede llevar a la instauración de un tratamiento inadecuado y como consecuencia, contribuir al posible agravamiento de la enfermedad (Tondo, Lepri, Cruz, & Baldessarini, 2010; Vieta et al., 2009).

1.3.4.4 Estabilidad del diagnóstico en los primeros episodios psicóticos de inicio temprano

Los cambios en la concepción del diagnóstico de las psicosis infantiles a lo largo de las últimas décadas, las particularidades de la expresión clínica de estos cuadros en la infancia y adolescencia, así como las diferencias metodológicas existentes entre estudios hacen poco consistentes las conclusiones acerca de la estabilidad diagnóstica de un primer episodio psicótico en las edades infanto-juveniles (Kendall, Hollis, Stafford, Taylor, & Guideline Development, 2013). Los estudios de adultos muestran una estabilidad en el diagnóstico de esquizofrenia y trastorno bipolar en los primeros episodios psicóticos. Sin embargo, cuando el diagnóstico inicial es de trastorno psicótico no especificado o trastorno psicótico breve, el diagnóstico tiende al cambio a lo largo de la evolución. Teniendo en cuenta que en población adolescente las manifestaciones de la psicosis se ven influidas por el proceso de desarrollo emocional, social, y cognitivo propio de esta etapa, la inestabilidad en el diagnóstico de los primeros episodios psicóticos debería ser mayor en estas edades. En este sentido algunos estudios de seguimiento prospectivo (Castro-Fornieles et al., 2011), muestran una consistencia global en los diagnósticos de los primeros episodios psicóticos de un 63,9% a los dos años de seguimiento, observándose una mayor estabilidad en el caso del diagnóstico de trastorno bipolar (92,3%) y para esquizofrenia (90%). En concordancia con los estudios de muestras adultas la estabilidad diagnóstica desciende para los diagnósticos de depresión psicótica (37,5%), de trastorno psicótico no especificado (11,8%) y de trastorno psicótico breve (0%).

Otros estudios con muestras de adolescentes encuentran que la estabilidad diagnóstica es más baja en el primer año tras el debut de la enfermedad, aumentando la consistencia del diagnóstico a partir del año de evolución (Fraguas et al., 2008). Debido a esta circunstancia, durante los primeros años posteriores al diagnóstico es conveniente reevaluar ese diagnóstico periódicamente o siempre que cambie el perfil clínico del paciente.

1.3.5 Curso clínico y pronóstico de las psicosis de inicio en la infancia y adolescencia.

La evolución clínica de la psicosis es variable y heterogénea, aunque en general, los casos de inicio temprano están asociados a una mayor cronicidad (McGorry et al., 2011)

La gran mayoría de estudios de seguimiento están realizados con población adulta, ofreciendo resultados variables (Schultze-Lutter, Schimmelman, & Ruhrmann, 2011). Aunque se tiende a alcanzar la remisión clínica después del primer episodio de psicosis, algunos estudios muestran que los déficits cognitivos pueden persistir a pesar de la mejoría de los síntomas positivos (J. R. Wozniak, Block, White, Jensen, & Schulz, 2008). Por otro lado, las tasas de recaída a pesar de la remisión son elevadas. En un reciente meta-análisis de estudios de seguimiento de recaída tras primer episodio psicótico, se reporta una frecuencia de recaída del 28% al año, del 43% a los dos años y del 54% a los 3 años (Alvarez-Jimenez et al., 2012). Otros autores reportan cifras de recaída en pacientes con primer episodio psicótico de casi un 80% en los primeros cinco años (Robinson et al., 1999). La relevancia clínica de la alta tasa de recaídas es el incremento del riesgo a sufrir síntomas psicóticos persistentes, la pérdida de eficacia de los tratamientos y el daño cerebral secundario (Ho, Andreasen, Flaum, Nopoulos, & Miller, 2000).

Aunque la mayoría de estudios de seguimiento a medio y largo plazo, especialmente en la esquizofrenia de inicio precoz, señalan un pronóstico entre “intermedio” y “malo” en el 70% de pacientes (Clemmensen, Vernal, & Steinhausen, 2012) y con tasas de suicidio considerables, datos extraídos de población con psicosis en programas de detección e intervención temprana (Estudio EPPIC: Early Psychosis Prevention and Intervention Centre) muestran un mejor pronóstico a los 7 años de las personas con esquizofrenia de inicio

precoz que en las de inicio en el adulto (Amminger et al., 2011). Aunque serían necesarios nuevos estudios para contrastar estos hallazgos, los resultados apuntan a la importancia de la detección y del tratamiento temprano y especializado en el pronóstico de la enfermedad. En este sentido algunos autores señalan que la intervención terapéutica precoz y adecuada, con buena respuesta al inicio de la enfermedad, es un importante factor de buen pronóstico. La evolución de la enfermedad en los dos primeros años puede predecir el resultado clínico a largo plazo (15-20 años) (Emsley, Rabinowitz, Medori, & Early Psychosis Global Working, 2007; Harrison et al., 2001). Existen numerosos factores pronósticos de la esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia, siendo el tiempo transcurrido entre la aparición de la sintomatología psicótica relevante y el primer tratamiento o “duración de la psicosis no tratada” uno de los más consistentes junto con el nivel de funcionamiento premórbido, la edad de inicio por debajo de 12 años y la gravedad sintomática en el debut (J. Addington & Addington, 2005; Hollis, 2003; Vyas, Hadjulis, Vourdas, Byrne, & Frangou, 2007).

Los trastornos bipolares cursan clínicamente con episodios de recuperación y de recurrencia, calculándose una media de unos diez episodios afectivos a lo largo de la vida de una persona con trastorno bipolar. En el subtipo de trastorno bipolar de tipo II suele existir una mayor cantidad de episodios depresivos y un mayor número de episodios afectivos que en el trastorno bipolar de tipo I. Por otro lado el riesgo de suicidio es también más alto en el trastorno bipolar de tipo II que en la depresión unipolar y que en el trastorno bipolar de tipo I (Nordentoft, Mortensen, & Pedersen, 2011). La ciclación rápida, definida como el padecimiento de cuatro o más episodios afectivos de cualquier tipo en el transcurso de un año (American Psychiatric Association, 2013) puede presentarse en cualquier momento evolutivo de la enfermedad, siendo más frecuente entre mujeres y en los pacientes bipolares tipo II. El curso clínico de los trastornos bipolares de inicio en la infancia y adolescencia es similar al de los adultos, aunque se han identificado algunas características clínicas más propias del debut temprano como ciclos depresivos más frecuentes, la tendencia a mantener síntomas clínicos durante más tiempo y mayor número de episodios y con más síntomas mixtos que en el adulto (Birmaher & Axelson, 2006; Birmaher et al., 2006). Por otro lado, se ha señalado un peor pronóstico en los trastornos bipolares de inicio en la

infancia y adolescencia ligado a inicio más precoz, a fluctuaciones rápidas del humor, presentaciones mixtas, presencia de psicosis y una mayor comorbilidad y psicopatología parental (Birmaher & Axelson, 2006).

1.3.6 Etiopatogenia de las Psicosis

1.3.6.1 Modelo de Vulnerabilidad-Estrés

A medida que se ha puesto en evidencia la complejidad del funcionamiento cerebral y de los mecanismos genéticos, la conceptualización de la etiología de la psicosis también ha ido evolucionando. Aunque actualmente no se conocen con certeza los mecanismos implicados en la aparición y evolución de estas enfermedades, el modelo que goza de mayor aceptación en las últimas décadas es el de vulnerabilidad al estrés (Nuechterlein et al., 1994; Zubin & Spring, 1977).

Este modelo postula la contribución e interacción de diversos factores biológicos y ambientales en el origen y evolución de estas patologías. Considera en primer lugar, la existencia de un estado fisiológico de vulnerabilidad en el organismo afecto, distinguiendo entre dos tipos de vulnerabilidad: una innata y otra adquirida.

A) VULNERABILIDAD INNATA

La vulnerabilidad innata está asociada a la genética del individuo. Existiendo sólidas evidencias de que la esquizofrenia y otros trastornos del espectro de la esquizofrenia son más frecuentes en los familiares de los sujetos afectados que en la población normal (Kendler, Gruenberg, & Kinney, 1994; Kendler et al., 1993).

Las concordancias descritas para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos se sitúan en torno al 45% y, en gemelos dicigóticos, sobre el 12% (I. I. Gottesman & Shields, 1982). Por otro lado, estudios familiares (I. Gottesman, 1994) estiman un riesgo de esquizofrenia en familiares de primer grado de un 10,1% en hermanos, de 5,6% en padres y de 12,8% en hijos. El riesgo para los familiares de segundo grado disminuye a cifras de entre un 2,4 a un 4,2% y, por último, la estimación para los familiares de tercer grado es de aproximadamente de un 2,4%.

Entre familiares de pacientes con esquizofrenia existe también un riesgo incrementado de sufrir trastorno bipolar y trastornos del espectro esquizofreniforme (Valles et al., 2000) apuntando a un riesgo genético compartido entre ambos trastornos. De hecho, estudios recientes (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013) confirman un riesgo genético compartido para la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el autismo y el trastorno depresivo mayor (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013).

Aunque la base genética de las psicosis es clara, existen interrogantes sobre el tipo de herencia subyacente y, aunque existen posibles genes candidatos, todavía no se ha logrado identificar ningún genotipo específico para los trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Un primer grupo de genes candidatos son los que codifican ciertos neurotransmisores, enzimas, receptores y/o transportadores relacionados con la etiopatogenia de las psicosis. Entre estos destacar la Catecol-O-metiltransferasa (COMT), una variante del gen que codifica a la enzima catabolizante de dopamina; la variación genética del Dysbindin-1 (DTNBP1), localizado en el cromosoma 6p22.3, implicado en la neurotransmisión glutamatergica y dopaminérgica del sistema nervioso central (Talbot, 2009), el regulador of G-protein signaling-4 (RGS4), que modula la actividad de receptores serotoninérgicos y glutamatergicos (Karlsgodt et al., 2008), y el D-Amino-acid oxidasa (DAO) y el activador D-amino-acido oxidasa (DAOA) que tienen influencia en el riesgo de esquizofrenia a través de la alteración de la función del receptor del NMDA.

Un segundo grupo de genes candidatos son aquellos relacionados con el neurodesarrollo y la conectividad cerebral como el Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), localizado en cromosoma 11p13, asociado al desarrollo, supervivencia y generación de las neuronas (Nurjono, Lee, & Chong, 2012), el Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC 1) que juega un papel importante en la plasticidad, migración celular y sinaptogénesis y el Neuregulin-1 (NRG 1) cuya alteración provoca cambios en la sustancia blanca.

Las alteraciones en el brazo largo del cromosoma 22 han sido también relacionadas con la susceptibilidad a padecer esquizofrenia, encontrándose una alta frecuencia del Síndrome

Velocardiofacial (delección de la región 22q11) en muestras de esquizofrenia de inicio temprano (Bassett, 1992).

Una tecnología emergente en el campo de la genética, los “high-density microarrays”, ha permitido identificar cambios genómicos submicroscópicos que previamente eran desconocidos, abriendo así nuevas puertas en la investigación genética. A partir de ellos se ha realizado un gran número de estudios en poblaciones normales y con enfermedad.

Estos estudios han llevado al descubrimiento de que, en determinados fragmentos del DNA, existen variaciones con respecto al número esperado de copias (una heredada de cada padre), copy-number variations (CNVs), encontrándose así copias por exceso o por defecto en la población normal que pueden deberse a duplicaciones, delecciones o traslocaciones. Estas CNVs pueden representar variaciones genéticas normales o bien pueden contribuir al riesgo de un trastorno mental.

En la actualidad existen múltiples evidencias de que la existencia de alteraciones “de novo” en las CNVs contribuye a la vulnerabilidad genética de trastornos como el autismo o la esquizofrenia. El estudio de las CNVs contribuirá a la identificación de genes candidatos de vulnerabilidad de estos trastornos psiquiátricos (Cook & Scherer, 2008).

Aunque la esquizofrenia de inicio temprano comparte los aspectos patofisiológicos básicos con las formas de inicio más tardío, y los estudios de esquizofrenia de inicio temprano también han replicado la asociación de muchos de los genes implicados en población adulta, los estudios muestran que la esquizofrenia de inicio temprano tiene una mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas y mayores porcentajes de antecedentes familiares de patología dentro del espectro de la esquizofrenia (A. M. Addington & Rapoport, 2009). Por tanto, se postula una mayor penetrancia genética que en las formas de inicio adulto con una manifestación más temprana y más grave de los síntomas.

B) VULNERABILIDAD ADQUIRIDA

Además de la vulnerabilidad innata, el modelo etiopatogénico vigente, considera la existencia de una vulnerabilidad adquirida que incluiría influencias de las experiencias previas del sujeto, de corte tanto psicologista como biológico. En estas últimas se incluirían

eventos perinatales, exposición a traumas, enfermedades, infecciones víricas, hipoxia durante el período intrauterino, exposición a cannabis, etc.

Los factores de vulnerabilidad adquirida podrían desempeñar un papel en el origen del trastorno “per se” o bien ejercer una acción aditiva con otros factores de vulnerabilidad genética, aumentando el riesgo de padecer la enfermedad. Se han postulado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de psicosis, entre los que se incluyen aspectos familiares y acontecimientos tempranos en la vida del individuo (historia psiquiátrica familiar, complicaciones obstétricas y perinatales, déficits neuroconductuales, separación temprana de los padres, institucionalización y funcionamiento familiar deficitario) y por otra, aspectos de personalidad que apuntarían a la existencia de procesos anómalos latentes (labilidad emocional, ansiedad social, pasividad, pobres relaciones sociales, retraimiento, conducta disruptiva y agresiva) (Olin & Mednick, 1996).

Van Os, Rutten & Poulton (2008) en una revisión sobre la interacción genética-ambiente en esquizofrenia, establecen una diferenciación de los factores ambientales relacionados con la esquizofrenia en base a la etapa vital en la que ejercen su influencia. Estos autores enfatizan la importancia del concepto “interacción” en el modelo genética-ambiente, subrayando que para que haya interacción tiene que darse una participación sinérgica de ambos factores, es decir, que los efectos de uno condicionen los efectos del otro. A diferencia de los modelos aditivos en los que se contempla simplemente la suma de los factores, esta visión considera la interacción entre ellos como el aspecto esencial. La complejidad de este modelo estriba en las limitaciones de la estadística para estudiar la interacción, las dificultades en la valoración adecuada de los factores ambientales cuando sus efectos son acumulativos y en la dificultad para identificar ciertas condiciones genéticas que pudieran “determinar” la ocurrencia de ciertos factores ambientales, confundiendo esta última circunstancia con una verdadera interacción. Aun así, los autores consideran que los efectos de los genes o el ambiente por separado sobre el origen de la psicosis son muy pequeños o inexistentes lo que implica la necesidad de que los estudios estratifiquen las muestras en base a factores ambientales teniendo en cuenta las interacciones gen-gen y ambiente-ambiente.

C) FACTORES DESENCADENANTES Y MODERADORES

El modelo de vulnerabilidad-estrés plantea por último la existencia de acontecimientos vitales estresantes que van a funcionar como desencadenantes.

Los acontecimientos desencadenantes se definen como eventos recientes a corto plazo que inducen un grado de estrés suficiente como para provocar una crisis. Determinados mecanismos neurobiológicos, como es una hipersensibilidad dopaminérgica en respuesta a los estímulos del medio (Myin-Germeys, Delespaul, & van Os, 2005), pueden actuar a su vez en la percepción subjetiva del estrés ambiental. La adolescencia es también un periodo de especial relevancia en la sensibilidad al estrés (Eiland & Romeo, 2013).

El modelo considera que, aun partiendo de un estado de vulnerabilidad, si no existe un acontecimiento desencadenante, no se producirá el cuadro clínico. Tales acontecimientos estarán relacionados no sólo con el inicio de la enfermedad, sino también con su curso y con la aparición de las recaídas, lo que tiene, sin duda, importantes repercusiones de cara a la prevención nuevos episodios.

Por otro lado, existirían una serie de variables moderadoras como son el soporte social, la personalidad premórbida y los parámetros físicos, sociales y culturales que conforman el ámbito ecológico y que vendrían a mediar los efectos negativos del estrés sobre la vulnerabilidad biológica (Arango, 2002).

1.3.6.2 Hipótesis etiopatogénicas: Neurodesarrollo, Neurodegeneración o la Vía Mixta

Clásicamente se ha explicado la etiología de la esquizofrenia sobre la base de dos diferentes hipótesis: una relacionada con el neurodesarrollo y otra que considera a la enfermedad como un trastorno neurodegenerativo. La primera implicaría la presencia de alteraciones ya presentes desde la infancia determinadas por anomalías en el desarrollo cerebral. La segunda, la hipótesis neurodegenerativa, tiene su base en el concepto de Kraepelin de “*dementia praecox*”, que consideraba a la esquizofrenia como una enfermedad con un curso similar al de otros trastornos neurodegenerativos y la diferenció del resto de las psicosis en base a su evolución de deterioro progresivo, desde una situación de producción de

síntomas floridos a un estado de afectación cognitiva severa. Más recientemente se ha propuesto una tercera hipótesis que sería intermedia entre las dos y que explicaría la esquizofrenia como un trastorno progresivo del neurodesarrollo.

A) HIPÓTESIS DEL NEURODESARROLLO

Aunque basada en datos no concluyentes, la hipótesis del neurodesarrollo, que se encuadra dentro del marco teórico del modelo de vulnerabilidad-estrés, constituye la hipótesis integradora más sólida de la etiopatogenia de la esquizofrenia, puesto que ha permitido organizar el rompecabezas de datos surgidos en la trayectoria de los últimos años en investigación. Esta teoría considera por un lado la existencia de factores biológicos y ambientales en la etiopatogenia de esta enfermedad, y por otro, destaca la importancia del proceso normal de maduración del SNC (Arango, 2002; Karlsgodt et al., 2008).

Aunque encontramos antecedentes primitivos de esta hipótesis hacia principios del siglo pasado, no es hasta las décadas de los ochenta cuando aparece su formulación moderna (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987). El postulado básico de la misma es que, determinadas mutaciones genéticas, noxas ambientales o una interacción entre ambas, modificarían el proceso madurativo del cerebro, quedando así comprometidas de manera persistente sus propiedades citoarquitectónicas, neuroquímicas y electrofisiológicas y, como consecuencia, su desarrollo normal.

Tal afectación tendría lugar en la época prenatal, donde acontecen los primeros estadios del desarrollo cerebral y suceden fenómenos claves del desarrollo del mismo como es el caso de la migración celular. De esta forma se podría producir un desarrollo anormal, una migración anómala de las neuronas, o una afectación de la muerte neuronal preprogramada o poda sináptica (Karlsgodt et al., 2008).

Un gen o grupo de genes podrían actuar durante este periodo produciendo anomalías en los factores de crecimiento del cerebro, que de forma específica modulan las regiones corticales superiores (Berger, Wood, & McGorry, 2003). Otros autores postulan la activación prenatal del sistema autoinmune debido a infecciones de la madre durante el embarazo, que provocaría cambios neuroanatómicos y neuroquímicos en el cerebro (Kahn et al.,

2008) o fallo en el desarrollo de la conectividad sináptica durante la maduración posterior del SNC debido a la alteración de proteínas como las del complejo SNARE (R. D. Johnson, Oliver, & Davies, 2008).

La teoría sostiene que las redes neuronales temporolímbicas del córtex prefrontal y de sus interconexiones serían las principales estructuras afectadas (E. F. Walker & Diforio, 1997).

Aunque las afectaciones que generan estas alteraciones tienen lugar en los primeros estadios del desarrollo cerebral, esta hipótesis sostiene que las consecuencias de dicha lesión se producirían cuando las estructuras implicadas alcanzan su madurez funcional, la cual se produce a través de fenómenos de mielinización axonal, sinaptogénesis, apoptosis, eliminación o “poda” de neuronas y sinapsis redundantes, fenómenos que típicamente ocurren en la época de la adolescencia tardía.

Teniendo en cuenta esto, en los sujetos que desarrollan una esquizofrenia existiría un período de latencia entre la adquisición del daño y la manifestación franca de los síntomas psicóticos. La ausencia de sintomatología psicótica durante el periodo de latencia se debería a que las estructuras cerebrales responsables de la misma no han completado su proceso de maduración, y sólo cuando éste concluya, y sea preciso que dichas estructuras entren en funcionamiento, se pondría de manifiesto su déficit (Arango, 2002).

B) HIPÓTESIS DE NEURODEGENERACIÓN

La hipótesis neurodegenerativa propone la existencia de un proceso patológico activo de neurotoxicidad asociado a la enfermedad, y más concretamente a los periodos de exacerbación de la psicosis aguda. Esta teoría explicaría el deterioro observado en los pacientes a lo largo del curso de su enfermedad y se ve apoyada por la correlación encontrada en diversos estudios entre un mayor tiempo de psicosis no tratada y la peor evolución de la enfermedad (Marshall et al., 2005; Perkins, Gu, Boteva, & Lieberman, 2005).

En la actualidad estudios longitudinales de neuroimagen llevados a cabo con primeros episodios, tanto de debut adulto como temprano, apoyan también la teoría de la neurodegeneración (Arango & Kahn, 2008; J. A. Lieberman et al., 2001; Mathalon, Sullivan, Lim, & Pfefferbaum, 2001). Estos estudios muestran una atrofia cerebral progresiva a partir del

inicio de la enfermedad, que se manifiesta a través de una reducción del tejido cerebral y del ensanchamiento ventricular que no son atribuibles a un patrón de envejecimiento normal. Basándose en la evidencia de que los agentes dopaminérgicos pueden inducir apoptosis neuronal, algunos autores proponen como causas de este daño la hiperactividad dopaminérgica durante los episodios agudos de la enfermedad que se produce de manera más intensa en regiones con mayor contenido de receptores D2, o bien una posible actividad catecolaminérgica persistente y resultante de una activación prolongada del eje hipotálamo hipofisario adrenal (Keshavan et al., 1998).

C) HIPÓTESIS DE LA VÍA MIXTA

La investigación actual en este campo muestra resultados contradictorios que apoyan los dos patrones, el de neurodesarrollo y el de neurodegeneración. Así como algunos estudios (DeLisi et al., 1997; J. Lieberman et al., 2001; Mathalon et al., 2001) encuentran áreas cerebrales concretas con un patrón degenerativo en los pacientes con psicosis, otros muestran alteraciones estructurales en el debut inicial de la enfermedad en áreas claramente implicadas en la patogénesis de estas enfermedades (Arango et al., 2008).

Estos resultados han llevado a postular otras hipótesis, entre ellas la existencia de un modelo mixto en el que el origen de la patología sucedería de acuerdo con la hipótesis del neurodesarrollo y, a partir de la aparición de los síntomas psicóticos el cerebro seguiría experimentando, de acuerdo con la hipótesis de neurodegeneración, cambios morfológicos mayores a los esperados para esa edad, si no existiesen dichos síntomas.

Esta teoría, tiene implicaciones importantes en el campo de la intervención precoz ya que la emergencia de la sintomatología psicótica no sería el verdadero debut de la enfermedad sino el punto de inicio de un proceso de neurodegeneración que llevaría a un deterioro funcional mucho más marcado y a la cronicidad.

1.4 FASES TEMPRANAS DE LAS PSICOSIS

1.4.1 Interés del estudio de las alteraciones premórbidas

Se ha considerado como período premórbido a aquel que antecede al inicio de la clínica psicótica propiamente dicha, y más concretamente al primer síntoma prodrómico de la enfermedad. Además de ayudar en la profundización de los mecanismos etiopatogénicos de las psicosis, este periodo tiene una relevancia importante en aras de mejorar su detección temprana. Los estudios disponibles han ido mostrando que mucho tiempo antes de que la enfermedad se manifieste, al menos, algunos de los sujetos que desarrollan trastornos psicóticos ya muestran signos de existencia de anormalidades en su desarrollo cerebral en forma de deterioro en ciertas habilidades cognitivas (Reichenberg, Weiser, Caspi, et al., 2006; Reichenberg, Weiser, Rapp, et al., 2006; Sorensen, Mortensen, Parnas, & Mednick, 2006) o alteraciones en diferentes áreas de su funcionamiento (Gooding, Braun, & Studer, 2006; Gooding, Shea, & Matts, 2005; P. Jones, Rodgers, Murray, & Marmot, 1994; E. Walker & Lewine, 1990), que bien delimitadas podrían ayudar a identificar o predecir el desarrollo de la enfermedad en fases aún latentes, antes de que la psicosis comience a mostrar su clínica, habitualmente durante la fase de la pubertad o edad adulta joven (Hafner & Maurer, 2006).

Las bases de las hipótesis etiopatogénicas del neurodesarrollo y de la neurodegeneración cerebral obligan a situar el foco de las intervenciones preventivas en fases mucho más precoces que las actuales, las cuales se basan fundamentalmente en la identificación de grupos de alto riesgo (Tabla 2), donde ya existe un deterioro funcional significativo o ya se ha desarrollado sintomatología psicótica atenuada (McGorry, Yung, & Phillips, 2003).

Tabla 2: Grupos de alto riesgo de psicosis. Adaptado de McGorry, P. D., Yung, A. R. y Phillips, L. J. (2003).

Grupo 1:	Historia familiar de trastorno psiquiátrico en familiares de 1er grado + síntomas específicos + deterioro en el funcionamiento definido por un descenso de al menos 30 puntos en la escala GAF en los últimos 12 meses.
Grupo 2:	Psicosis atenuadas: síntomas psicóticos positivos atenuados, por debajo del umbral psicótico, durante al menos 1 semana.
Grupo 3:	Síntomas psicóticos intermitentes breves y limitados: episodios breves de síntomas psicóticos, por encima del umbral psicótico, no mantenidos durante más de una semana.

La identificación, en estadios más precoces que los contemplados en los paradigmas de alto riesgo, de perfiles de riesgo o trayectorias de neurodesarrollo anormal que sugieran el desarrollo a una posible psicosis, permitiría poner en marcha actuaciones preventivas que modulen el efecto de los factores ambientales o los posibles desencadenantes en el cerebro vulnerable. Este tipo de actuaciones, además de evitar el desarrollo de sintomatología psicótica, frenaría también la activación de mecanismos neurodegenerativos secundarios.

Esta idea ha abierto un campo de investigación dirigido a la búsqueda de alteraciones en el periodo que antecede a la aparición de la clínica psicótica o de marcadores premórbidos (J. Addington & Addington, 2005; Hollis, 1995; Rietschel et al., 2009).

En las psicosis de inicio temprano el estudio de estas alteraciones adquiere aún mayor importancia ya que su clínica, más inespecífica e insidiosa, genera problemas para realizar el diagnóstico, existiendo una mayor duración de la enfermedad sin tratar con el consecuente empeoramiento de su pronóstico y evolución (Malla, Norman, Scholten, Manchanda, & McLean, 2005).

1.4.2 Las alteraciones premórbidas en las psicosis de inicio temprano

Al igual que lo observado en los estudios con población adulta, la historia premórbida de los pacientes con psicosis de inicio temprano (PIT) revela anomalías en diversas áreas del

desarrollo y una mayor frecuencia de complicaciones obstétricas (Cannon-Spoor, Potkin, & Wyatt, 1982; Done, Crow, Johnstone, & Sacker, 1994; M. Isohanni et al., 2004).

En las psicosis de inicio temprano se han descrito alteraciones en el desarrollo motor y del lenguaje (Frangou, Dakhil, Landau, & Kumari, 2006; Hollis, 1995; Nicolson et al., 2000; E. Walker & Lewine, 1990), problemas de adaptación social, alteraciones del aprendizaje y del rendimiento académico, síntomas neurológicos menores y síntomas autísticos transitorios (Alaghband-Rad et al., 1995; Green et al., 1992; Russell et al., 1989).

Los hallazgos obtenidos de estudios comparativos entre trastornos psicóticos con diferentes edades de debut, muestran de forma consistente que a menor edad de debut de la psicosis existe una mayor gravedad de las alteraciones premórbidas. Varios autores describen mayor frecuencia de alteraciones premórbidas del lenguaje, de problemas de aprendizaje y del comportamiento en los casos de inicio infantil (menores de 13 años) frente a los de inicio en la adolescencia (Alaghband-Rad et al., 1995; Hollis, 1995). Otros estudios que comparan casos de inicio adolescente con muestras de debut en edad adulta también describen un peor ajuste premórbido entre los pacientes con psicosis de inicio en adolescencia que en aquellos con inicio en la vida adulta (Ballageer, Malla, Manchanda, Takhar, & Haricharan, 2005; Vourdas, Pipe, Corrigall, & Frangou, 2003) apuntando así a que las psicosis de inicio más temprano son formas más graves de la enfermedad.

En la misma línea de lo que sucede en las investigaciones con pacientes adultos, la mayoría de los hallazgos referidos se centran en sujetos con esquizofrenia (Alaghband-Rad et al., 1995; Hollis, 1995; Nicolson et al., 2000; Watkins, Asarnow, & Tanguay, 1988), existiendo el cuestionamiento de si las alteraciones que se encuentran en el periodo premórbido de la enfermedad son solo específicas de la esquizofrenia (Rietschel et al., 2009) o si pudieran ser una característica general de todo el grupo de las psicosis, más cuando se trata de casos con inicio temprano.

1.4.3 Hallazgos de los estudios en fases premórbidas de las psicosis

1.4.3.1 Alteraciones del desarrollo

Diferentes alteraciones del desarrollo, entre las que se incluyen alteraciones del lenguaje, del desarrollo motor y del control esfinteriano son más frecuentes y pronunciadas en personas que desarrollan esquizofrenia, sobre todo en los casos de inicio temprano.

A) ALTERACIONES DEL LENGUAJE

La existencia de alteraciones del lenguaje ha sido identificada en pacientes con riesgo genético para esquizofrenia (Crow, 2000; Sabb et al., 2010) así como en las fases premórbidas de personas que terminan desarrollando la enfermedad (Hollis, 1995; Nicolson et al., 2000).

Cohortes de seguimiento poblacional encuentran que los niños que acaban desarrollando un trastorno esquizofreniforme tienen más alteraciones receptoras del lenguaje en edades entre los 3 y los 11 años que las identificadas en la población normal (Alagband-Rad et al., 1995). Las alteraciones en el área del lenguaje son más frecuentes en los casos de debut infantil pudiendo existir una asociación específica entre los casos de inicio muy temprano y la alteración en procesos implicados en el desarrollo del lenguaje.

Los hallazgos relativos a estas alteraciones en el lenguaje han llevado a hipotetizar que en la esquizofrenia pudiera existir un desarrollo anormal de las áreas cerebrales implicadas en la función del lenguaje. En apoyo a esta hipótesis, estudios con neuroimagen encuentran que algunas de las regiones cerebrales implicadas en las alteraciones del lenguaje de los pacientes con esquizofrenia (Kubicki et al., 2007; Shenton et al., 2001; Whitford et al., 2007) aparecen también alteradas en familiares de personas con esquizofrenia (Boos, Aleman, Cahn, Hulshoff Pol, & Kahn, 2007) y en personas que desarrollan posteriormente psicosis (McIntosh et al., 2011).

Otros autores han sugerido la existencia de un patrón anómalo de lateralización hemisférica de áreas del lenguaje (Hoff et al., 1999) de forma que, en la ontogenia del cerebro vulnerable al desarrollo de una psicosis, algunas de las funciones del lenguaje podrían estar lateralizadas al hemisferio derecho.

Esta teoría ha sido avalada con evidencias anatómicas y funcionales (Leask & Crow, 2005), existiendo trabajos que muestran que los pacientes con esquizofrenia tienen una correlación positiva entre test de lenguaje y actividad en hemisferio derecho, circunstancia que no sucede en los controles.

B) ALTERACIONES DEL DESARROLLO MOTOR

Los déficits motores son alteraciones más prevalentes en niños que han tenido un daño del sistema nervioso central, aunque también pueden aparecer en población normal. Estudios de seguimiento de cohortes desde el nacimiento (M. Isohanni et al., 2001) encuentran una relación entre la edad en que los sujetos iniciaban la deambulación y la incidencia de esquizofrenia y de otras psicosis. En comparación con la cohorte general, la adquisición temprana de estos hitos del desarrollo reducía el riesgo de padecer psicosis y, por el contrario, la lentitud en la adquisición de los mismos aumentaba el riesgo de una forma lineal. Estos efectos no se observaban para la muestra de sujetos con trastornos no psicóticos lo que apoya la hipótesis de un componente del neurodesarrollo anormal ligado a las psicosis (M. Cannon et al., 2002).

Dentro de los trastornos psicóticos, las alteraciones en el desarrollo motor parecen estar más ligadas a la esquizofrenia. El retraso psicomotor es frecuente en los hijos de padres con esquizofrenia (Fish, Marcus, Hans, Auerbach, & Perdue, 1992) y este porcentaje es mayor que entre los hijos de personas con trastornos afectivos o de población normal. Los estudios comparativos con población clínica muestran resultados en esta misma línea al encontrarse un mayor porcentaje de alteraciones del desarrollo motor entre los niños que desarrollaban posteriormente esquizofrenia que entre niños con futuros trastornos afectivos.

Las diferencias en el desarrollo motor entre ambas poblaciones clínicas son evidentes en los dos primeros años de vida, lo que apoya la existencia de un proceso de neurodesarrollo anormal que se produce desde momentos muy tempranos del desarrollo. Al ser más frecuentes en el lado izquierdo del cuerpo, sugiere además un posible daño del cerebro contralateral, en este caso del hemisferio derecho.

C) RETRASO DE ADQUISICIÓN ESFÍNTERES: ENURESIS

La adquisición del control de esfínteres es un hito importante y bien establecido del desarrollo neurológico que ocurre habitualmente alrededor de los 4 años de edad (M. Johnson, 1998).

La prevalencia de enuresis en población sana varía entre un 10 % entre niños de 6 años y un 5% en niños de 10 años. El aumento del riesgo entre hermanos de probandos con historia de enuresis sugiere que existe un componente genético asociado a la misma. Por otro lado, su asociación con los retrasos del lenguaje y del desarrollo motor (Touchette et al., 2005) apuntan a que la enuresis podría ser un signo de un posible retraso en el desarrollo del SNC.

Los estudios de neuroimagen han implicado en el control vesical a una compleja red neuronal que involucra, entre otras regiones al lóbulo frontal, a la ínsula y a la corteza cingulada, algunas de las cuales también están asociadas a la patogénesis de la esquizofrenia (Weinberger, 1987). La enuresis también ha sido asociada a una variedad de trastornos psiquiátricos y a algunos trastornos neurológicos de la infancia entre los que se incluye a los Trastornos por Déficit de Atención e Hiperactividad (28–32%) (Biederman et al., 2004), el Síndrome de Tourette (22%) (Comings & Comings, 1987), los trastornos de conducta, la ansiedad en adolescencia (Fergusson & Horwood, 1994) y el trastorno bipolar de inicio adulto (18%) (Henin et al., 2007).

Los resultados planteados apoyan que la enuresis puede ser un marcador inespecífico de una maduración cerebral anormal, localizada en área prefrontal que puede derivar en normalidad o en diferentes trastornos, uno pudiera ser la enuresis y otro la esquizofrenia u otros trastornos mentales.

1.4.3.2 Ajuste premórbido

El ajuste premórbido es definido como el grado en el que la persona alcanza el nivel de expectativas apropiadas a su edad y sexo en diferentes ámbitos de su vida antes del desarrollo de la enfermedad (Phillips, 1953). Es una variable de especial interés en las investigaciones de las fases tempranas y constituye uno de los objetivos de estudio en algunos

de los programas clínicos e investigadores pioneros en este campo (J. Addington, 2003; J. Addington, Van Mastrigt, Hutchinson, & Addington, 2002).

Se mide mediante escalas destinadas para este fin. Aunque existen diferentes instrumentos de medida, la escala de ajuste premórbido (Cannon-Spoor et al., 1982) es el instrumento más completo y utilizado. Contempla el funcionamiento premórbido de la persona en diferentes áreas y a lo largo de diferentes momentos del ciclo vital, aspecto que no se aborda en otros instrumentos de medida.

Las personas con pobre ajuste premórbido serían las que no alcanzan las expectativas propias de su edad o a aquellas que las alcanzan en un periodo más tardío. El mal ajuste premórbido de los sujetos con psicosis, se ha relacionado con otras variables clínicas y pronósticas de la enfermedad (mayor sintomatología negativa, curso insidioso, peor respuesta a los tratamientos y peor curso evolutivo de la enfermedad). Un pobre ajuste premórbido se ha postulado además como un posible marcador de vulnerabilidad de psicosis (Hartmann et al., 1984; Nuechterlein & Dawson, 1984; Nuechterlein et al., 1992).

Dada la relevancia de esta variable, el análisis del curso y de las dimensiones del ajuste premórbido ha sido objeto de estudio independiente en algunas investigaciones. De ellas se deriva que no se trata de un constructo unitario sino que engloba dos dimensiones independientes entre sí, la académica y la social, correlacionadas cada una de ellas con diferentes variables clínicas y etiopatogénicas de la enfermedad (Allen, Frantom, Strauss, & van Kammen, 2005; Allen, Kelley, Miyatake, Gurklis, & van Kammen, 2001; M. Cannon et al., 1997; van Kammen et al., 1994). Otros autores han identificado diversos patrones longitudinales del ajuste premórbido, que comienzan con diferentes niveles de ajuste en la infancia y siguen cursos diferentes a lo largo del desarrollo del sujeto. Cada uno de estos patrones longitudinales puede correlacionarse con diferentes subtipos clínicos de psicosis y con diferentes trayectorias patofisiológicas del neurodesarrollo cerebral del sujeto.

En la población con esquizofrenia ha sido demostrado de forma consistente la existencia de alteraciones en el ajuste premórbido, encontrándose además una correlación con variables de mal pronóstico de la enfermedad (Bailer, Brauer, & Rey, 1996; Rabinowitz, De Smedt, Harvey, & Davidson, 2002).

Por otro lado, estudios prospectivos con poblaciones de alto riesgo han encontrado alteraciones del ajuste premórbido también en otras psicosis (David, Malmberg, Brandt, Allebeck, & Lewis, 1997; Gunnell, Harrison, Rasmussen, Fouskakis, & Tynelius, 2002). Aunque también existen datos que apoyan la existencia de alteraciones premórbidas en el trastorno bipolar, globalmente, los resultados son más contradictorios que en la esquizofrenia.

1.4.3.3 Alteraciones sociales y ajuste social

Estudios con cohortes de sujetos de alto riesgo genético y estudios con primeros episodios psicóticos muestran como las alteraciones del funcionamiento social son más frecuentes en los sujetos que acaban desarrollando psicosis frente a los que no la desarrollan (J. Addington, Penn, Woods, Addington, & Perkins, 2008), postulándose como un factor de riesgo importante para el desarrollo de psicosis (Cornblatt et al., 2012). Los resultados de estos estudios muestran que las diferentes alteraciones sociales detectadas en estas personas son una característica estable a lo largo del tiempo siendo independiente de la clínica cuando esta emerge.

Dentro de los trastornos psicóticos, las alteraciones sociales parecen ser más frecuentes en la esquizofrenia que en otras psicosis, apuntando así a ser un predictor sensible y específico de esquizofrenia. Los estudios describen rasgos de retraimiento, ansiedad social, aislamiento e introversión en la infancia en las personas con esquizofrenia (Werry et al., 1994; Werry et al., 1991).

Aunque los rasgos de aislamiento social y las dificultades para establecer relaciones sociales en la personalidad premórbida de las personas con esquizofrenia han sido replicados en diferentes estudios, otros rasgos de tipo más externalizante durante la infancia como la hostilidad, las alteraciones de conducta y las malas relaciones compañeros también han sido descritos en esta población. Aunque algunos autores (Cornblatt et al., 2012) apuntan a la influencia del sexo en el tipo de alteraciones sociales, otros estudios apuntan a que la edad de debut del trastorno puede ser un moderador más importante de la asociación entre determinados tipos de déficits sociales (internalizantes/externalizantes) y la futura esquizofrenia (Tarbox & Pogue-Geile, 2008).

1.4.3.4 Alteraciones Cognitivas

1.4.3.4.1 Inteligencia General

La presencia de alteraciones en la capacidad intelectual (CI) es una medida que puede indicar anomalías en el neurodesarrollo. Debido a esto, el estudio de posibles déficits cognitivos como factor de riesgo o de vulnerabilidad en las psicosis ha sido estudiado en diferentes poblaciones clínicas y de alto riesgo. Los estudios de seguimiento prospectivos sustentan la existencia de una baja inteligencia premórbida en la infancia en aquellos sujetos que desarrollan esquizofrenia en épocas más avanzadas de la vida (Crow, Done, & Sacker, 1995; P. Jones et al., 1994; Kremen et al., 1998). Revisiones cuantitativas sitúan el CI premórbido de las personas con esquizofrenia en un promedio de 0,43 desviaciones por debajo de la media con respecto al de la población sana.

Algunos estudios muestran que la relación entre la baja inteligencia y el desarrollo de psicosis es más pronunciada en el subgrupo de psicosis de inicio temprano. A pesar de que la mayoría de los hallazgos apuntan a una menor inteligencia premórbida en esquizofrenia frente a la población general, estudios muy recientes (Cernis et al., 2015) describen un subgrupo de pacientes con esquizofrenia que presentan una inteligencia premórbida superior, planteándose que pudieran tratarse de un subtipo diferente de pacientes con menos síntomas negativos y mayor “insight” de la enfermedad.

Otra cuestión planteada en este campo del conocimiento es si la baja capacidad intelectual premórbida es específica de la esquizofrenia o puede ser compartida con otros trastornos psicóticos (Tarrant & Jones, 1999; Van Os, Jones, Sham, Bebbington, & Murray, 1998). Diferentes estudios sí han mostrado que existe una afectación en el funcionamiento intelectual premórbido en otras psicosis no afectivas (David et al., 1997; Gunnell et al., 2002) pero existe más controversia en lo relativo al trastorno bipolar. Algunos estudios de cohortes muestran que la baja inteligencia se asocia al riesgo de esquizofrenia, depresión grave y otras psicosis no afectivas pero no a trastorno bipolar (Reichenberg et al., 2002; Zammit et al., 2004) sin embargo algunos de estos estudios incluyen muestras heterogéneas de personas con trastorno bipolar con y sin síntomas psicóticos y en otros directamente se

excluye a los trastornos bipolares con síntomas psicóticos por lo que los hallazgos no podrían ser extrapolados a la población con psicosis afectivas.

Por último, otro tema de discusión en este terreno de investigación es si las alteraciones cognitivas existentes en los periodos premórbidos a las psicosis afectan a la variable general de la inteligencia o podría afectar más específicamente a algunos dominios de la misma, encontrándose por tanto la existencia de alteraciones en funciones neurocognitivas más concretas en todos o en cada uno de los trastornos psicóticos.

Aunque algunos autores (Gunnell et al., 2002) defienden la hipótesis de la afectación global de la inteligencia, muchos de los hallazgos existentes conducen a que ciertas alteraciones más asociadas a las capacidades no verbales de la inteligencia serían más específicas para el desarrollo de esquizofrenia (Niendam et al., 2003; Sorensen et al., 2006).

A pesar de ello, en un meta-análisis relativamente reciente de datos de 18 estudios en cociente intelectual premórbido en esquizofrenia (Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008) no se encontraron diferencias significativas entre las medias de puntuaciones de los diferentes dominios verbales y no verbales de la inteligencia.

1.4.3.4.2 Alteraciones en el rendimiento escolar y ajuste académico.

Algunos de los estudios centrados en los aspectos cognitivos de periodos previos la psicosis sugieren que otro tipo de medidas más relacionadas con la competencia de la persona identifican mejor el déficit específico de la esquizofrenia que las variables cognitivas independientes. De hecho, algunos grupos se han centrado más en el estudio de medidas asociadas al funcionamiento cognitivo del sujeto, como el rendimiento intelectual en el ámbito escolar. Existen varios estudios con cohortes poblacionales donde se valora el rendimiento intelectual premórbido de las personas que a lo largo del seguimiento desarrollan trastornos psicóticos.

En la misma línea que los hallazgos de las investigaciones en capacidad intelectual, estos estudios (I. Isohanni et al., 1998; MacCabe et al., 2008) encuentran que un bajo rendimiento escolar está asociado a un aumento del riesgo de esquizofrenia y otras psicosis y el buen

rendimiento, expresado por un promedio de calificaciones por encima de la media, tenía un efecto protector para esquizofrenia.

Sin embargo, otros estudios (M. Cannon et al., 1999) no encuentran grandes diferencias en el rendimiento académico premórbido entre las personas que desarrollan esquizofrenia y el grupo control sano.

Más allá de lo puramente intelectual, el mal funcionamiento o ajuste académico sí ha sido asociado a un mayor riesgo de esquizofrenia en muchos de los estudios existentes (Marenco, Weinberger, & Schreurs, 2003). Algunos estudios comparativos (Levitt, Shenton, McCarley, Faux, & Ludwig, 1994) muestran que los sujetos con esquizofrenia además de mostrar un peor ajuste académico que los controles o que sus familiares, sufren un empeoramiento del mismo durante el periodo de la adolescencia lo cual refleja que las variables premórbidas pueden sufrir cambios a lo largo del desarrollo, abriendo así otro campo de estudio centrado en la evolución de las mismas a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo.

1.4.3.4.3 Patrones evolutivos de las alteraciones cognitivas premórbidas

La existencia de alteraciones cognitivas en periodos previos al desarrollo de esquizofrenia y otras psicosis parece un hallazgo bastante consistente, pero una cuestión que queda por resolver es desde qué momento de la infancia son ya manifiestas estas alteraciones y si éstas son estables a lo largo del desarrollo posterior de la persona. Algunos de los estudios existentes muestran que, en comparación con los controles sanos, los sujetos que desarrollan esquizofrenia muestran un deterioro en su funcionamiento cognitivo general a lo largo del tiempo (Bollini, Walker, & Mednick, 2005; Hoff et al., 1999; Kremen et al., 1998; Seidman, Buka, Goldstein, & Tsuang, 2006).

Aunque existe poca evidencia empírica de esta cuestión, algunos autores han sugerido que el déficit cognitivo preexistente se incrementaría en los periodos prodrómicos en asociación a otros cambios en la función cerebral, que a su vez llevarían al desarrollo de los síntomas psicóticos y al deterioro en diferentes dominios del funcionamiento (Feinberg, 1982; McGlashan & Hoffman, 2000).

Los resultados de análisis transversales del CI en diferentes edades, obtenidos en un meta-análisis de 18 estudios, no sustentan la evidencia de un deterioro en el CI a lo largo del periodo premórbido (Woodberry et al., 2008). Sin embargo, la metodología adecuada para estimar mejor los efectos del paso del tiempo son los estudios que cuentan con medidas repetidas suficientes para poder hacer un análisis longitudinal del CI.

Aunque más escasos, los datos de este tipo de estudios, si sugieren un posible cambio de la inteligencia premórbida a lo largo del desarrollo (M. Cannon et al., 2002; P. Jones et al., 1994; Watt & Lubensky, 1976) encontrando un deterioro de funciones cognitivas en la esquizofrenia que no se produce en el grupo control (M. Cannon et al., 2002; T. D. Cannon et al., 2000; Lane & Albee, 1968; Ott et al., 1998; Watt & Lubensky, 1976).

Es de sumo interés, un estudio recientemente publicado (Agnew-Blais et al., 2015) de una amplia cohorte poblacional, donde se encuentra que los sujetos que desarrollan esquizofrenia tienen una menor inteligencia general en la infancia que los controles, presentando una mejoría de esta variable entre el periodo de los cuatro a los siete años, cambio que no se produce en el grupo control. Los autores plantean que los cambios en la medida de la inteligencia (deterioro o mejoría) a lo largo del desarrollo puede ser consistente con un desarrollo cognitivo atípico en los periodos premórbidos en la esquizofrenia por lo que el seguimiento de su evolución a lo largo de las diferentes edades, más que la medición transversal de la misma, es de gran interés para la detección de posibles sujetos de riesgo

1.4.3.5 Complicaciones obstétricas

En los años treinta comienza a establecerse una asociación entre complicaciones obstétricas (CO) y esquizofrenia, pero no es hasta décadas posteriores cuando aparecen los primeros hallazgos de asociación de complicaciones obstétricas específicas y psicosis de inicio precoz. Estudios de cohortes identifican que el antecedente de complicaciones obstétricas está ligado tanto a las psicosis infantiles como a otros trastornos del desarrollo (Torrey, Hersh, & McCabe, 1975).

Las complicaciones obstétricas parecen incrementar el riesgo de esquizofrenia y también de trastorno bipolar (Zornberg, Buka, & Tsuang, 2000). Según algunos autores (Heun &

Maier, 1993), la interacción entre las complicaciones obstétricas u otros compromisos tempranos, como la hipoxia cerebral, y los procesos de maduración cerebral, condicionan la aparición de sintomatología en etapas posteriores (trastorno bipolar, esquizofrenia u otras psicosis).

La mayor cantidad de investigación relativa a los efectos de las complicaciones obstétricas y perinatales ha sido realizada en esquizofrenia, por lo que existen más evidencias de la asociación con este trastorno que con otras psicosis. Sin embargo, existen también evidencias de que algunas complicaciones obstétricas son más específicas o aumentan el riesgo de otras psicosis (D. Moreno et al., 2009). Aunque la relación entre las complicaciones obstétricas y el riesgo de psicosis es bastante consistente, existe una mayor variabilidad en lo que se refiere al riesgo asociado a las complicaciones obstétricas individuales.

Datos basados en algunos estudios poblacionales y meta-análisis indican que un alto índice de complicaciones obstétricas, el escaso control prenatal (Sacker, Done, Crow, & Golding, 1995), las infecciones maternas, la prematuridad y los eventos hipóxico-isquémicos durante el embarazo están más implicados en la patogénesis de la esquizofrenia (Byrne, Hodges, Grant, Owens, & Johnstone, 1999; M. Cannon et al., 2002; Geddes et al., 1999; P. B. Jones, Rantakallio, Hartikainen, Isohanni, & Sipila, 1998). En los estudios comparativos entre esquizofrenia y trastorno bipolar se ha visto que la prematuridad y los sangrados en embarazo aumentan el riesgo para ambos trastornos (Nosarti et al., 2012; Sacker et al., 1995) y la presentación anómala del feto (Bain, Juszczak, McInneny, & Kendell, 2000; Kendell, McInneny, Juszczak, & Bain, 2000) y el parto no espontáneo (Sacker et al., 1995) están asociadas al riesgo de trastorno bipolar pero no al de esquizofrenia.

El bajo peso para la edad gestacional se ha asociado en algunos estudios al riesgo exclusivo de psicosis afectivas (Laursen, Munk-Olsen, Nordentoft, & Bo Mortensen, 2007) y en otros a ambos tipos de trastornos psicóticos (M. Cannon et al., 2002). Los tamaños de efectos encontrados en la mayoría de los casos son entre pequeños y medianos, aunque algún estudio también ha mostrado un tamaño grande del efecto. También existen estudios con resultados negativos en la asociación entre complicaciones obstétricas y psicosis (Done et al., 1991).

1.4.3.6 Trastornos mentales premórbidos

Estudios centrados en la psicopatología del desarrollo han mostrado que los trastornos mentales de edad adulta a menudo vienen precedidos de trastornos mentales de debut en la infancia y adolescencia. De algunos de los estudios de cohortes longitudinales se deduce que cerca del 74% de los sujetos con trastornos mentales en edad adulta han recibido un diagnóstico de trastorno mental antes de los 18 años (Kim-Cohen et al., 2003). Investigaciones más focalizadas en las psicosis han descrito también una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos previos en esta población (Duffy, Alda, Kutcher, Fusee, & Grof, 1998; Starling, Williams, Hainsworth, & Harris, 2013), encontrándose en alguno de los estudios una prevalencia de diagnósticos previos cercanos al 70% tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar (Andersen, Randers, Jensen, Bisgaard, & Steinhausen, 2013).

Dado que muchos de estos estudios carecen de grupo control y de grupos comparativos con otros trastornos mentales es difícil determinar si los diagnósticos que preceden a los trastornos psicóticos son específicos de la psicosis o si pudieran representar marcadores más inespecíficos de enfermedad mental.

Centrándonos en los diferentes trastornos psicóticos algunos autores (Green et al., 1992; Russell et al., 1989) demuestran que durante la infancia temprana los pacientes diagnosticados posteriormente de esquizofrenia de inicio temprano presentan con frecuencia síntomas de trastornos generalizados del desarrollo, aunque sin llegar a cumplir los criterios diagnósticos para los mismos, así como mayor frecuencia de alteraciones del desarrollo motor y del lenguaje (R. F. Asarnow, 1999; Frangou et al., 2006). Estudios epidemiológicos (Kessler, Avenevoli, & Ries Merikangas, 2001), longitudinales (Faraone et al., 1997) y de poblaciones de alto riesgo (Henin et al., 2005) reportan que los trastornos de ansiedad, los trastornos de conducta, el TDAH y la enuresis (Henin et al., 2007) suelen preceder al inicio del trastorno bipolar.

En alguno de estos estudios, un hallazgo importante es que la presencia de los diagnósticos de trastornos de conducta y de trastorno de ansiedad están asociados a una edad de inicio del trastorno bipolar mucho más temprana, datos que a su vez son consistentes con los hallazgos descritos en las formas de trastorno bipolar de inicio temprano.

En una reciente y exhaustiva revisión sobre los antecedentes y factores de riesgo asociados a los trastornos del espectro de la esquizofrenia y a las psicosis afectivas en los diferentes periodos del desarrollo (Laurens et al., 2015), se concluye que la presencia de psicopatología antes de los cinco años aumenta significativamente el riesgo de trastornos del espectro de la esquizofrenia, sobre todo en población masculina. En esta misma etapa del desarrollo, las puntuaciones altas en la Child Behavior Checklist (CBC) de las subescalas de atención, de conductas agresivas y de ansiedad/depresión aumenta el riesgo de psicosis afectivas.

En la edad escolar (6–12 años) los estudios que incluyen trastornos del espectro de esquizofrenia y psicosis afectivas indican que ambos grupos de trastornos psicóticos vienen también precedidos por diversas alteraciones psicopatológicas.

En esta franja de edad la presencia de síntomas psicóticos, alteraciones de conducta, inestabilidad emocional, y la presencia de trastornos del pensamiento aumentan el riesgo de esquizofrenia. Por otro lado, los trastornos de conducta y los problemas atencionales muestran una mayor prevalencia en las psicosis afectivas que en la población normal.

En la adolescencia temprana (13-15 años) los trastornos de conducta y la depresión aumentan el riesgo tanto de desarrollo a esquizofrenia como a trastorno bipolar. Un mal funcionamiento adaptativo, los síntomas psicóticos y el pensamiento paranoide aumentan además el riesgo para sufrir un trastorno del espectro de la esquizofrenia

Dado que la mayoría de los estudios mencionados no incluye la comparación entre ambos subtipos de trastornos psicóticos, para probar la especificidad de estos hallazgos harían falta estudios comparativos que incluyan a ambos grupos de trastornos psicóticos.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de los avances en el conocimiento de las psicosis de inicio temprano en los últimos años, todavía existe una importante necesidad de clarificar aspectos relativos a su detección precoz, diagnóstico diferencial y etiopatogenia.

Existe una evidencia acumulada de factores de riesgo y antecedentes del desarrollo para la esquizofrenia y las psicosis afectivas, pero hasta qué punto estos factores son comunes o específicos de cada uno de estos trastornos está todavía por clarificar.

En el contexto de recientes datos sobre una posible vulnerabilidad genética compartida, y potenciales similitudes en su neuropatología, el estudio de posibles alteraciones en las fases previas al debut de la enfermedad entre ambos tipos de trastornos psicóticos puede ayudar a clarificar algunos de estos aspectos asociados al origen de los mismos.

A pesar de existir algún estudio de estas características en población de psicosis de inicio temprano, incluso alguno incluyendo medidas y variables similares (McClellan, Breiger, McCurry, & Hlastala, 2003) estos son escasos (Hollis, 2003; McClellan, Prezbindowski, Breiger, & McCurry, 2004). Por otra parte, nuestro estudio añade mejoras metodológicas importantes respecto a estudios previos. En primer lugar el estudio de las variables premórbidas sobre muestras de primeros episodios de inicio temprano tiene ventajas dado que se trata de una población más homogénea y sin el sesgo derivado de los efectos de la medicación y del paso del tiempo. Además, incluye un grupo control de población sana que permitirá discernir mejor posibles diferencias en las trayectorias previas a la aparición de los síntomas psicóticos entre las personas con psicosis de inicio temprano, con una supuesta vulnerabilidad genética y/o ambiental y la trayectoria de los sujetos sanos.

La inclusión de dos grupos diagnósticos de psicosis de inicio temprano, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, puede ayudar a la detección de características premórbidas diferenciales entre ambos trastornos y así ayudar en el diagnóstico diferencial precoz el cual tiene importantes implicaciones para la elección de una correcta intervención de la enfermedad

desde sus estadios más tempranos, mejorando así el pronóstico de estas enfermedades tan discapacitantes.

3 OBJETIVOS

Siguiendo las justificaciones planteadas, en este trabajo nos proponemos los siguientes objetivos:

- 1) Estudiar la presencia de alteraciones premórbidas en pacientes con un primer episodio psicótico de inicio temprano frente a un grupo control.
- 2) Estudiar si los diferentes tipos de psicosis de inicio temprano (esquizofrenia y trastorno bipolar) tienen diferente perfil de alteraciones premórbidas.
- 3) Estudiar las diferentes dimensiones del ajuste premórbido, así como sus patrones evolutivos en las personas con psicosis de inicio temprano.

4 HIPÓTESIS

- 1) **Hipótesis 1:** El grupo de pacientes con psicosis de inicio temprano tendrá más alteraciones en el periodo premórbido de la enfermedad que el grupo control.

- 2) **Hipótesis 2:** Dentro del grupo de pacientes, aquellos con un diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia presentaran un perfil diferente de alteraciones en el periodo premórbido que aquellos con trastorno bipolar con síntomas psicóticos, existiendo una mayor afectación en el grupo de la esquizofrenia.

- 3) **Hipótesis 3:** Existirán diferencias entre la dimensión social y académica del ajuste premórbido entre las diferentes psicosis infantiles y con el grupo control. A su vez, la dimensión social y académica del ajuste premórbido mostrarán patrones de deterioro diferentes e independientes entre sí a lo largo del desarrollo en los tres grupos comparados. El grupo de esquizofrenia mostrará más alteraciones en el ajuste premórbido y un patrón longitudinal más deteriorante que el grupo de trastorno bipolar y éstos, a su vez, más que los controles.

5 PERSONAS Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal, multicéntrico, de 2 años de duración que se enmarca dentro del “Estudio Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos en Niños y Adolescentes” o “Child and Adolescent First-Episode Study (CAFEPS)” (Castro-Fornieles et al., 2007), financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Economía y Competitividad.

5.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Los participantes en este proyecto fueron reclutados desde marzo de 2003 hasta noviembre de 2005 en seis hospitales españoles: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” de Santander, Hospital Niño Jesús de Madrid, Clínica Universidad de Navarra y Hospital Santiago Apóstol de Vitoria, cubriendo una población total de unos 8 millones de personas.

El proyecto fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación de cada uno de los centros participantes. Además, todos los padres y/o tutores legales de las personas participantes firmaron un consentimiento informado para poder participar y para que los datos pudieran ser utilizados con fines estadísticos. Además del consentimiento paterno, los menores de 12 años daban su asentimiento verbal y los de la edad entre 12 y 17 años firmaron también el consentimiento informado. Se llevaron a cabo en todo momento, las medidas de confidencialidad y seguridad a que obliga la Ley de Protección de Datos (15/1999) y Decreto 994/99.

Se reclutó finalmente una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico y una muestra de controles sanos de acuerdo a los criterios que se exponen a continuación.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES

5.3.1 Inclusión

- Edad comprendida entre los 7 y los 17 años.
- Primer episodio psicótico manifestado por la presencia de al menos 1 síntoma psicótico de evolución no superior a seis meses.
- Hablar correctamente español.
- Consentimiento informado para el estudio de un progenitor o tutor legal y asentimiento del menor.

5.3.2 Exclusión

- Comorbilidad con otros trastornos del eje I. El abuso de sustancias no se consideró criterio de exclusión si los síntomas psicóticos persisten más de dos semanas después de un resultado negativo en el análisis de orina.
- Retraso mental si el cociente intelectual (CI) se encontraba por debajo de 70 y existía un deterioro significativo del funcionamiento previo al primer episodio psicótico.
- Presencia de enfermedades médicas del sistema nervioso central y/o presencia de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
- Trastorno generalizado del desarrollo.
- Embarazo o lactancia.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE CONTROLES

5.4.1 Inclusión

- Edad comprendida entre 7 y 17 años.

- Perfil sociodemográfico similar al grupo de pacientes.
- Hablar correctamente español.
- Consentimiento informado del estudio, firmado por la madre, padre, tutor o representante legal del menor.

5.4.2 Exclusión

- Abuso / dependencia de cannabis.
- Diagnóstico psiquiátrico según DSM-IV-TR.
- Presencia de enfermedades orgánicas del Sistema Nervioso Central, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia y/o retraso mental.
- Embarazo y lactancia.

La historia de trastornos psiquiátricos previos, ya en remisión, no fue criterio de exclusión ni para pacientes ni para controles.

5.5 MUESTRA DE ESTUDIO

5.5.1 Personas con un Primer Episodio Psicótico

Se identificó inicialmente a 116 pacientes de los que se excluyeron 6 (3 debido a la existencia de retraso mental concomitante y otros 3 por negativa de los familiares a firmar el consentimiento informado) quedando una muestra final de 110 pacientes (ver Tabla 3).

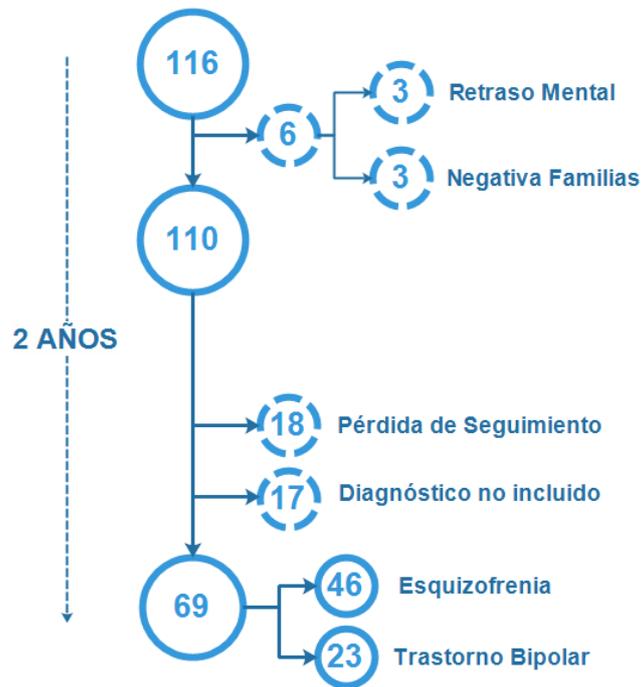
Tabla 3. Distribución de Pacientes y Controles reclutados en cada uno de los centros participantes en el estudio CAFEPS

CENTROS	Pacientes		Controles	
	N	%	N	%
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid	42	38,2	43	44,9
Hospital Clinic, Barcelona	28	25,5	28	28,6
Hospital Santiago Apóstol, Vitoria	15	13,6	8	8,1
Hospital Niño Jesús, Madrid	11	10,0	3	3,1
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander	8	7,3	11	11,2
Clínica Universitaria de Navarra	6	5,5	5	5,1
TOTAL	110		98	

El diagnóstico se estableció en el momento basal y a los dos años del seguimiento mediante los criterios DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) usando la versión española del Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version, K-SADS-PL (Ulloa et al., 2006). Se trata de una entrevista diagnóstica semiestructurada desarrollada para valorar posible psicopatología del entrevistado tanto en el momento actual como en el pasado. Los padres y los pacientes fueron entrevistados de forma separada por psiquiatras infantiles entrenados previamente en el manejo de este instrumento.

En este estudio se ha valorado la evolución de los pacientes que a los dos años presentaban un trastorno del espectro de la esquizofrenia y de trastorno bipolar. Se empleó este criterio temporal para aumentar la fiabilidad de los resultados (Castro-Fornieles et al., 2011) dado que en los primeros episodios de psicosis son frecuentes los cambios de diagnóstico a lo largo del tiempo (Tohen et al., 2012). Por tanto, se excluyó a 17 pacientes cuyo diagnóstico a los dos años no entraba en ninguno de estos dos subgrupos diagnósticos y a 18 pacientes en los que se produjo una pérdida de seguimiento y no pudo confirmarse el diagnóstico inicial. El número de pacientes estudiados finalmente fue de 69, de los que 46 presentaban un diagnóstico a los dos años de evolución de esquizofrenia y 23 de trastorno bipolar (Figura 1).

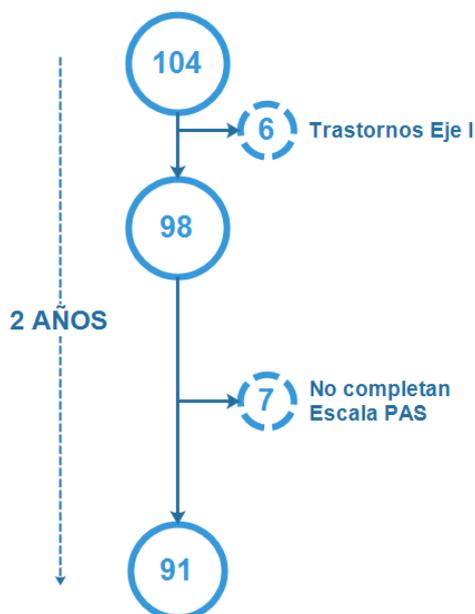
Figura 1. Evolución de la muestra de casos durante los 2 años del estudio



5.5.2 Controles sanos

Se reclutó inicialmente a 104 controles sanos, pero fue necesario excluir a 6 personas debido a que presentaban trastornos psiquiátricos del Eje I en el momento de la evaluación basal (2 con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, 3 con diagnóstico de trastorno de ansiedad, 1 con diagnóstico de Anorexia Nerviosa). Por este motivo el número de controles sanos se situó en 98 (ver Tabla 1) pero fue necesario excluir a 7 personas más debido a que no completaron Escala de Ajuste Premórbido (PAS), dado que es una de las variables fundamentales a estudio por lo que el número definitivo de controles fue finalmente de 91 (Figura 2).

Figura 2. Evolución de la muestra de controles durante los 2 años del estudio



5.6 VARIABLES DE ESTUDIO

5.6.1 Cronología de la recogida de las variables

Las variables principales del estudio CAFEPS se recogieron fundamentalmente en dos momentos:

Visita basal (día 0): momento en el que la persona (caso o control), que cumple los criterios de inclusión, acepta participar en el estudio. En este momento se realizó una completa evaluación que incluía la entrevista diagnóstica, escalas clínicas y de ambiente familiar, escalas pronósticas y de ajuste premórbido, valoración neuropsicológica, pruebas de imagen y recogida de muestras para estudios de variables genéticas e inmunológicas.

Visita de seguimiento a los dos años: se realizó dos años después de la evaluación basal (con un intervalo de más/menos 4 semanas). En esta visita, además

de escalas clínicas, se repitió la entrevista estructurada para confirmación del diagnóstico, la valoración neuropsicológica, así como las pruebas de imagen e inmunológicas. En la Tabla 4 se muestran las variables del estudio CAFEPS que fueron utilizadas para este trabajo con la cronología en su recogida en el grupo de pacientes y en controles.

Tabla 4. Cronología de recogida de las variables del estudio CAFEPS utilizadas en este estudio para el grupo de pacientes y de controles.

VARIABLES	MOMENTO BASAL	SEGUIMIENTO 2 AÑOS
PACIENTES		
Datos sociodemográficos	X	
WAIS III/ WISC-R	X	
Antecedentes desarrollo	X	
Entrevista diagnóstica (K-SADS)	X	X
Escala de Cannon-Spoor de evaluación de ajuste premórbido (PAS)	X	
Escala de Lewis-Murray	X	
CONTROLES		
Datos sociodemográficos	X	
WAIS III/ WISC-R	X	
Antecedentes desarrollo	X	
Entrevista diagnóstica (K-SADS)	X	
Escala de Cannon-Spoor de evaluación de ajuste premórbido (PAS)	X	
Escala de Lewis-Murray	X	

WAIS III/WISC-R: Tests de evaluación de la inteligencia elaborados por Wechsler; K-SADS-PL: "Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version"

5.6.2 Variables sociodemográficas

Se han estudiado las variables sociodemográficas más habituales: edad, sexo y años de educación formal de los participantes y sus progenitores. También se estableció el estatus

socioeconómico de la familia mediante la escala de Hollingshead–Redlich (Hollingshead & Frederick, 1964) que fue administrada a los padres.

5.6.3 Variables premórbidas

5.6.3.1 *Inteligencia premórbida*

La estimación del cociente intelectual premórbido (CI) de pacientes y controles se realizó a partir de la combinación de los subtests de vocabulario y cubos del WAIS III en los mayores de 16 años o del WISC-R en los sujetos menores de 16 años. El subtest de vocabulario del WAIS o el WISC-R se considera una medida válida y sencilla del cociente intelectual premórbido (Gonzalez-Blanch et al., 2007; Lezak, Howieson, Loring, Hannay, & Fischer, 1995).

5.6.3.2 *Alteraciones del desarrollo*

Mediante la anamnesis y la revisión de las historias clínicas se determinó la presencia de *alteraciones del desarrollo*, que se categorizaron de forma global como ausentes o presentes. Dentro de este concepto se incluyó un amplio abanico de alteraciones del lenguaje (retraso del lenguaje, problemas de articulación, problemas de lenguaje expresivo y receptivo) y también alteraciones motoras (retraso en hitos del desarrollo, torpeza motora y pobre coordinación).

5.6.3.3 *Diagnósticos psiquiátricos previos*

La existencia de algún diagnóstico psiquiátrico anterior al debut del primer episodio de psicosis se determinó en el momento basal con la versión española de la entrevista “Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime versión” o K-SADS-PL (Ulloa et al., 2006) que incluye la exploración de posible psicopatología del sujeto en el momento actual y en el pasado.

5.6.3.4 *Ajuste premórbido*

El ajuste premórbido se valoró de forma retrospectiva por medio de la adaptación española (Alvarez et al., 1987) de la Escala de Ajuste Premórbido (PAS) de Cannon-Spoor et al.

(1982) al comienzo del estudio. Se trata de una escala diseñada para evaluar el funcionamiento premórbido (Phillips, 1953) definido como el grado de desarrollo alcanzado por la persona en relación a lo que sería esperable en función de su edad y sexo en los distintos períodos de su vida antes del comienzo de la psicosis. Se distinguen cuatro períodos del desarrollo: Infancia (hasta los 11 años), Adolescencia Temprana (de los 12 a los 15 años), Adolescencia Tardía (de los 16 a los 18) y Adulto (de los 19 años en adelante).

En cada uno de estos periodos del desarrollo, se valoran 4 ítems para explorar diferentes áreas del funcionamiento del sujeto: sociabilidad y aislamiento (PAS1), relación con compañeros (PAS2), rendimiento escolar (PAS3) y adaptación al colegio (PAS4). La capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar y para establecer vínculos sociosexuales (PAS5) también se valora a partir del periodo de la adolescencia temprana. Hay además una sección general que contiene ítems para estimar el nivel de funcionamiento más alto alcanzado por el sujeto antes del primer episodio psicótico.

La escala se puntúa mediante la información obtenida de la familia, de la historia clínica y del propio paciente (cuando puede aportar información fiable). Dada la posible influencia de la sintomatología clínica del sujeto en sus respuestas, para la puntuación final se da más peso a la información proporcionada por la familia u otros informadores externos y a los datos de su historia clínica que a la proporcionada por el propio paciente.

Los ítems tienen un rango de puntuación de 0 a 6, siendo el cero la puntuación que indica un mejor ajuste premórbido y 6 el peor ajuste. Cuando no hay suficiente información para puntuar un ítem, se deja en blanco. De esta forma se obtiene una puntuación global del ajuste premórbido para cada uno de los periodos del desarrollo del sujeto: infancia (PAS-C), adolescencia temprana (PAS-EA), adolescencia tardía (PAS-LA) y la edad adulta (PAS-A).

Se diferenció la dimensión social del ajuste premórbido (PAS-S) que incluía los ítems de sociabilidad y aislamiento (PAS1) y el de relación con compañeros (PAS2), para el periodo de la infancia y a estos se añadió el ítem relativo a la capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar y para establecer vínculos sociosexuales (PAS5) en el periodo de la adoles-

cencia temprana y tardía (Allen et al., 2001; M. Cannon et al., 1997). En la dimensión académica (PAS-Ac) se incluyeron los ítems de rendimiento escolar y de adaptación al colegio para todos los periodos del desarrollo.

Tal como recomiendan los autores de la escala (Cannon-Spoor et al., 1982), el periodo premórbido es aquél que termina seis meses antes de la primera hospitalización psiquiátrica, del primer contacto psiquiátrico o de la evidencia de los síntomas psicóticos floridos característicos. Por tanto, se puntuaron solo aquellos periodos que son premórbidos por definición (ej. si una persona de 19 años fue ingresada en el hospital a los 17 años debido a sus primeros síntomas psicóticos, solo deben completarse los periodos correspondientes a la infancia, adolescencia temprana y adolescencia tardía).

Dada la edad de inicio de esta muestra los periodos de adolescencia tardía y edad adulta no se han considerado para este estudio. El periodo del desarrollo que corresponde al inicio de los síntomas tampoco se ha puntuado en este estudio para evitar sesgos debidos a la inclusión de posibles síntomas prodrómicos ya que las psicosis de inicio temprano tienen un comienzo insidioso. Por ejemplo, cuando una persona inicia los síntomas durante la adolescencia temprana se puntúa solo el periodo de la infancia, pero si los inicia en la adolescencia tardía se puntúa exclusivamente la infancia y la adolescencia temprana.

Para analizar patrones longitudinales del ajuste premórbido entre el periodo de la infancia y el de la adolescencia temprana se restaron las puntuaciones de la PAS del periodo de la adolescencia temprana menos las de la infancia para las tres dimensiones de la PAS: global, social y académica, y para los ítems individuales de la PAS. Este cálculo se realizó solamente en la muestra de debut en la adolescencia tardía dado que es la única población que dispone de puntuaciones de dos periodos consecutivos de la PAS.

En consecuencia, una diferencia positiva en la resta de la puntuación de ambos periodos indica un deterioro del ajuste premórbido y una diferencia negativa indicaría en cambio una mejoría del ajuste premórbido.

5.6.3.5 Complicaciones obstétricas

La escala de Lewis–Murray (Owen, Lewis, & Murray, 1988) fue administrada para valorar la presencia de complicaciones obstétricas (CO). Esta escala es administrada por el clínico, quien retrospectivamente obtiene información de informes e historia médica previa y entrevistas a la madre. La escala se compone por 15 ítems correspondientes a 15 complicaciones que pueden ser puntuadas en un espectro que va desde definitivo a equivoco (para el análisis de estudio solo se consideró el ítem puntuado como definitivo). Esta escala agrupa las CO en *complicaciones prenatales*, que engloba 4 ítems, y *complicaciones peri/postnatales* que engloba 11 ítems. Los ítems de los dos grupos de complicaciones se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ítems de la escala de Lewis–Murray de complicaciones obstétricas

Complicaciones prenatales	Complicaciones peri/postnatales
1. Sarampión o Sífilis	5. Rotura de membranas de más de 24 horas
2. Incompatibilidad RH	6. Duración del parto (más de 36 horas o menos de 3 horas)
3. Preeclampsia severa	7. Multiparidad y parto complicado.
4. Sangrado en embarazo	8. Prolapso de cordón
	9. Edad Gestacional de < 37 o > 42 semanas.
	10. Cesárea de emergencia
	11. Presentación anormal
	12. Uso de fórceps
	13. Peso al nacer < 2.000 gr.
	14. Incubadora > 4 semanas
	15. Anomalías físicas importantes

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media y la desviación estándar (DS) y la normalidad se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Las variables cualitativas se compararon con test de Chi-cuadrado de Pearson o, si procedía, con prueba de bondad de ajuste. Para el estudio de las variables cuantitativas se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) y las posibles diferencias entre grupos se valoraron mediante análisis post hoc aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Las variables donde se detectaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y controles se utilizaron como covariables en los análisis subsiguientes.

Para el estudio de diferencias entre el grupo de pacientes y el de controles en las puntuaciones globales de la PAS, así como en la dimensión social y académica en cada uno de los periodos del desarrollo (infancia y adolescencia temprana) se utilizó un análisis de la covarianza (ANCOVA) utilizando como covariables aquellas variables que mostraban diferencias significativas entre ambos grupos. Debido a la variación en la edad de debut de la enfermedad de la muestra de estudio, en el caso de la PAS no se dispone de información relativa a los periodos que los sujetos más jóvenes todavía no han alcanzado, por lo que el tamaño de la muestra varía en función de los momentos del desarrollo analizados.

Mediante un análisis de la covarianza (ANCOVA) univariado se comparó la variable de cambio en las puntuaciones de la PAS entre infancia y adolescencia temprana entre todos los grupos (esquizofrenia, trastorno bipolar y controles) y para los análisis post hoc se aplicó la corrección de Bonferroni.

Para identificar las variables que mejor predicen el riesgo de la variable dependiente, en este caso “evolución a psicosis”, se realizó un análisis de regresión logística multivariante empleando el método de selección automática de variables “condicional hacia atrás”. Siguiendo el criterio de Hilbe (2009) se seleccionaron aquellas variables independientes que en los análisis univariantes alcanzaron una significación menor a 0,25 (ver Tabla 16).

Los análisis se realizaron empleando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Science) versión 12.0. Todas las pruebas estadísticas fueron de contraste bilateral y se empleó un nivel de significación de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La media y la desviación estándar de las características sociodemográficas junto con porcentajes de alteraciones del desarrollo y la capacidad intelectual de los tres grupos estudiados se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Características sociodemográficas, cociente intelectual premórbido y alteraciones premórbidas en grupo control, esquizofrenia y trastorno bipolar

	Controles (n = 91)	SZ (N = 46)	TB (N = 23)	Estadístico	Compara- ciones
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	F ^(a)	P
Edad	15,1 (1,9)	15,42 (2,01)	16,04 (1,39)	2,113	n.s.
Años de educa- ción de los pa- dres	14,91(4,10)	11,9 (3,78)	10,87 (2,71)	16,463	< 0,001 ^c Controles > SZ*** Controles > TB***
ES Padres	3,29 (1,34)	2,73 (1,35)	2,43 (1,04)	5,249	0,006 ^c Controles > TB*
CI Premórbido	103 (12,91)	86,33 (13,16)	87,17 (16,43)	25,887	< 0,001 ^c Controles > SZ*** Controles > TB***
	%	%	%	χ^2 ^(b)	P
Sexo (% hombres)	61,5	73,3	69,6	2,017	n.s.
Alteraciones del desarrollo	11,1	27,3	4,3	8,461	0,015 ^b Controles < SZ*

SZ = esquizofrenia; TB = trastorno bipolar; ES = estatus socioeconómico

a. Resultados del ANOVA univariado (los resultados significativos se muestran en negrita)

b. Resultados del test de Chi-cuadrado (los resultados significativos se muestran en negrita)

c. Comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni.

*p < 0,05; *** p < 0,001

La prueba de ANOVA revela que los tres grupos no difieren en edad ni en sexo. Los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia tienen menor capacidad intelectual y menos años de educación de los padres en comparación con los controles, sin existir diferencias entre los dos grupos de pacientes (trastorno bipolar y esquizofrenia) en estas dos variables. Los pacientes con trastorno bipolar tienen también menor estatus socioeconómico de los padres.

6.2 CAPACIDAD INTELECTUAL

La media y la desviación estándar de la capacidad intelectual de los tres grupos se muestra en la Tabla 6. El análisis ANOVA revela que los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia tienen menor capacidad intelectual que los controles normales. Dada la existencia de diferencias entre los grupos en estatus socioeconómico y en años de educación de los padres, y dado que estas variables podrían tener influencia en la capacidad intelectual, se realizó un análisis adicional con un ANCOVA incorporando los años de educación de los padres y el estatus socioeconómico como covariables.

El ANCOVA confirma la presencia de diferencias en la capacidad intelectual entre los grupos ($F=18,890$, $p=0,0001$). En el análisis post-hoc con el test Bonferroni se vuelven a identificar diferencias en la capacidad intelectual entre los dos grupos de pacientes (esquizofrenia y trastorno bipolar) y el grupo control. Tanto el grupo de esquizofrenia como el de personas con trastorno bipolar tienen una capacidad intelectual inferior al grupo control (esquizofrenia vs controles, $p=0,001$; trastorno bipolar vs controles, $p=0,001$).

6.3 ALTERACIONES DEL DESARROLLO MOTOR Y DEL LENGUAJE

Los porcentajes de alteraciones del desarrollo de los tres grupos junto con las comparaciones Chi cuadrado se muestran en la Tabla 6. Los test de Chi-cuadrado (χ^2) revelan diferencias entre los grupos respecto a la presencia de alteraciones del desarrollo motor y del lenguaje. Las comparaciones con test de Chi-cuadrado independientes muestran más prevalencia de alteraciones del desarrollo motor y del lenguaje entre el grupo de la esquizofrenia que en el grupo control ($\chi^2=5,63$; $p=0,05$), sin encontrarse diferencias en la presencia de alteraciones del desarrollo entre el grupo de personas con trastorno bipolar y el grupo control. En la comparación entre ambos grupos de trastornos psicóticos con respecto a la presencia de alteraciones del desarrollo, se ha encontrado una diferencia rozando la significación estadística ($\chi^2=3,72$; $p=0,053$) entre los dos grupos mostrándose un mayor porcentaje de alteraciones del desarrollo motor y del lenguaje en el grupo de la esquizofrenia que en el grupo de personas con trastorno bipolar.

6.4 AJUSTE PREMÓRBIDO

6.4.1 Puntuaciones en la escala PAS: Ajuste premórbido en los periodos de la infancia y de la adolescencia temprana

6.4.1.1 Diferencias de género en las puntuaciones de la PAS

No se encontraron diferencias con respecto al género en las puntuaciones de la PAS ni en el grupo de las personas con esquizofrenia ni en el grupo de personas con trastorno bipolar. Por el contrario, en el grupo control, los hombres presentan peores puntuaciones en la PAS global y en la PAS académica. No existen diferencias en la representación de hombres y mujeres entre los tres grupos analizados.

6.4.1.2 Ajuste premórbido en las dimensiones de la PAS en la infancia (total, académica y social)

En la Tabla 7 se muestran las puntuaciones de la dimensión total, académica y social del PAS en el periodo de la infancia en los tres grupos comparados, los resultados del test ANCOVA y de las comparaciones post-hoc.

Los diferentes test de ANCOVA realizados muestran diferencias significativas entre los grupos en todas las puntuaciones de las tres dimensiones de la PAS en la infancia, total, académica y social.

Las comparaciones post-hoc muestran que ambos grupos de pacientes, esquizofrenia y trastorno bipolar, tienen peores puntuaciones que los controles sanos en la PAS global, académica y social en el periodo de la infancia. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con psicosis (esquizofrenia y trastorno bipolar) en otras puntuaciones de las dimensiones total, académica y social de la PAS en este periodo del desarrollo.

Tabla 7. Puntuaciones de la dimensión total, académica y social de la PAS en el periodo de la infancia en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y grupo control. Comparaciones con ANCOVA univariado.

	SZ (n = 46)		TB (n = 23)		Controles (n = 91)		F (a)	p	Comparaciones (b)
	X	DE	X	DE	X	DE			
<i>PAS Total-I</i>	0,36	0,21	0,28	0,16	0,12	0,10	18,554	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB***
<i>PAS Social-I</i>	0,36	0,28	0,21	0,21	0,08	0,13	20,787	<0,01	Controles vs SZ*** Controles vs TB**
<i>PAS Acad-I</i>	0,36	0,21	0,35	0,20	0,16	0,13	5,787	<0,004	Controles vs SZ*** Controles vs TB**

SZ = esquizofrenia; TB = trastorno bipolar

PAS Total -I: puntuaciones en el total de la escala PAS en periodo de la infancia. PAS Social-I: puntuaciones en la dimensión social de la PAS en la infancia. PAS Acad-I: puntuaciones en la dimensión académica de la PAS en la infancia. Las puntuaciones de la PAS total, académica y social se expresan en números decimales de 0,0 a 1,0. Los valores más bajos reflejan un mejor ajuste.

a. Resultados del ANCOVA univariado empleando como covariables "estatus económico de los padres", "años de educación de los padres", "cociente intelectual" y "alteraciones del desarrollo". b. Comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni

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

6.4.1.3 Ajuste premórbido en los ítems individuales de la PAS en la infancia

En la Tabla 8 se muestran las puntuaciones de los ítems individuales de la escala PAS en el periodo de la infancia en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y grupo control junto con los resultados del test ANCOVA y de las comparaciones post-hoc.

Tabla 8. Puntuaciones de los ítems individuales de la escala PAS en el periodo de la infancia en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar y grupo control. Comparaciones con ANCOVA univariado

	SZ (n = 46)		TB (n = 23)		Controles (n = 91)		F (a)	p	Comparaciones (b)
	X	DE	X	DE	X	DE			
PAS 1-I	2,24	1,93	1,13	1,52	0,53	0,87	16,078	<0,001	Controles vs SZ*** TB vs SZ*
PAS 2-I	2,07	1,74	1,39	1,20	0,45	0,79	20,280	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB***
PAS 3-I	3,04	1,55	3,09	1,31	1,82	1,30	1,389	0,253	
PAS 4-I	1,33	1,38	1,09	1,28	0,15	0,58	11,003	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB*

SZ = esquizofrenia; TB = trastorno bipolar

PAS 1-I: ítem de sociabilidad y aislamiento de la PAS en infancia; PAS 2-I: ítem de relaciones con compañeros de la PAS en infancia; PAS 3-I: ítem de rendimiento escolar de la PAS en infancia; PAS 4-I: ítem de adaptación al colegio de la PAS en infancia. Los ítems individuales de la PAS se expresan en puntuaciones reales (0-5). Los valores más bajos reflejan un mejor ajuste.

a. Resultados del ANCOVA univariado empleando como covariables “estatus económico de los padres”, “años de educación de los padres”, “cociente intelectual” y “alteraciones del desarrollo”. b. Comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni

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

Los diferentes test de ANCOVA realizados muestran diferencias significativas entre los grupos en las puntuaciones de los ítems individuales de la PAS en la infancia, excepto para el ítem individual de rendimiento escolar (PAS 3-I), que se incluye dentro de la dimensión académica de la escala.

Las comparaciones post-hoc muestran que ambos grupos de pacientes, esquizofrenia y trastorno bipolar, tienen peores puntuaciones que los controles sanos en todos los ítems individuales de la PAS en la infancia, excepto en el ítem de rendimiento escolar (PAS 3-I) donde el grupo de la esquizofrenia y el grupo de trastorno bipolar no presentan diferencias significativas con los controles sanos.

Para el ítem de sociabilidad y aislamiento (PAS 1-I) solamente el grupo de la esquizofrenia muestra peores puntuaciones que el grupo control. En este ítem el grupo de trastorno bipolar aunque muestran peores puntuaciones que las del grupo control, éstas no alcanzan diferencias significativas.

Para el ítem de sociabilidad y aislamiento (PAS 1-I) también se encontraron diferencias significativas entre el grupo de personas con esquizofrenia y el grupo de personas con trastorno bipolar. En este ítem las personas con esquizofrenia muestran peores puntuaciones que las personas con trastorno bipolar. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con psicosis (esquizofrenia y trastorno bipolar) en otras puntuaciones de los ítems individuales de la PAS en la infancia.

6.4.1.4 Ajuste premórbido en las dimensiones de la PAS en la adolescencia temprana (total, académica y social)

Las puntuaciones en las dimensiones de la PAS en el periodo de la adolescencia temprana para el grupo de esquizofrenia, el de trastorno bipolar y el de los controles sanos se muestran en la Tabla 9.

En el periodo de la adolescencia temprana encontramos diferencias entre los grupos en las puntuaciones globales y de las dimensiones social y académica de la PAS.

Los análisis post-hoc revelan que las diferencias fundamentales en este periodo se encuentran entre los grupos de las personas con psicosis, trastorno bipolar y esquizofrenia, y el grupo control. Ambos grupos de pacientes muestran peores puntuaciones que los controles en la PAS global y en la dimensión académica y social. No encontramos diferencias entre el grupo de personas con esquizofrenia y el grupo de personas con trastorno bipolar en ninguna de las puntuaciones de las dimensiones de la PAS de la adolescencia temprana, aunque existe una tendencia a la significación estadística en la comparación de las puntuaciones de la dimensión social ($p=0,07$) entre ambos grupos. En este ítem el grupo de la esquizofrenia puntúa peor que el grupo de personas con trastorno bipolar.

TABLA 9. Puntuaciones de la dimensiones total, académica y social de la PAS en el periodo de la adolescencia temprana en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y grupo control. Comparaciones con ANCOVA univariado.

	SZ (n = 46)		TB (n = 23)		Controles (n = 91)		F (a)	p	Comparaciones (b)
	X	DE	X	DE	X	DE			
<i>PAS Total AT</i>	0,41	0,23	0,32	0,17	0,12	0,09	28,299	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB***
<i>PAS Social AT</i>	0,34	0,31	0,19	0,20	0,07	0,10	23,366	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB***
<i>PAS Acad AT</i>	0,47	0,25	0,51	0,27	0,20	0,16	11,080	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB**

SZ = esquizofrenia; TB = trastorno bipolar

PAS Total -AT puntuaciones en el total de la escala PAS en periodo de la adolescencia temprana. PAS Social-AT: puntuaciones en la dimensión social de la PAS en la adolescencia temprana. PAS Acad-AT: puntuaciones en la dimensión académica de la PAS en la adolescencia temprana. Las puntuaciones de la PAS total, académica y social se expresan en números decimales de 0,0 a 1,0. Los valores más bajos reflejan un mejor ajuste. a. Resultados del ANCOVA univariado empleando como covariables “estatus económico de los padres”, “años de educación de los padres”, “cociente intelectual” y “alteraciones del desarrollo”. b. Comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni

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

6.4.1.5 Ajuste premórbido en los ítems individuales de la PAS en la adolescencia temprana

En la Tabla 10 se muestran las puntuaciones de los ítems individuales de la escala PAS en el periodo de la adolescencia temprana en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y grupo control junto con los resultados del test ANCOVA y de las comparaciones post-hoc.

Tabla 10. Puntuaciones de los ítems individuales de la escala PAS en la adolescencia temprana en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y grupo control. Comparaciones con ANCOVA univariado.

	SZ (n = 46)		TB (n = 23)		Controles (n = 91)		F (a)	p	Comparaciones (b)
	X	DE	X	DE	X	DE			
PAS 1-AT	2,28	2,14	1,23	1,53	0,54	0,96	15,494	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB*
PAS 2-AT	2,05	1,87	1,41	1,22	0,46	0,79	17,690	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB***
PAS 3-AT	3,73	1,71	4,00	1,51	2,13	1,44	3,832	0,024	Controles vs TB*
PAS 4-AT	1,98	1,58	2,14	1,98	0,29	0,80	17,089	<0,001	Controles vs SZ*** Controles vs TB***

SZ = esquizofrenia; TB = trastorno bipolar

PAS 1-AT ítem de sociabilidad y aislamiento de la PAS en adolescencia temprana; PAS 2-AT ítem de relaciones con compañeros de la PAS en adolescencia temprana; PAS 3-AT: ítem de rendimiento escolar de la PAS en adolescencia temprana PAS 4-AT: ítem de adaptación al colegio de la PAS en adolescencia temprana. Los ítems individuales de la PAS se expresan en puntuaciones reales (0-5). Los valores más bajos reflejan un mejor ajuste.

a. Resultados del ANCOVA univariado empleando como covariables “estatus económico de los padres”, “años de educación de los padres”, “cociente intelectual” y “alteraciones del desarrollo”. b. Comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni

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

Los test de ANCOVA encuentran diferencias entre los grupos en las puntuaciones de los ítems individuales de la escala PAS en el periodo de la adolescencia temprana.

Los análisis post-hoc revelan diferencias entre los grupos de las personas con psicosis, trastorno bipolar y esquizofrenia, y el grupo control. Ambos grupos de pacientes muestran peores puntuaciones que los controles en los ítems individuales de la PAS en la adolescencia temprana excepto en el ítem de rendimiento escolar donde solo las personas con trastorno bipolar muestran peor rendimiento que los controles. No encontramos diferencias entre el grupo de personas con esquizofrenia y el grupo de personas con trastorno bipolar en ninguna de las puntuaciones de los ítems individuales de la PAS en la adolescencia temprana, periodo donde ambos grupos tienen similares puntuaciones.

6.4.2 Patrones longitudinales del ajuste premórbido: cambio en las puntuaciones de la PAS entre el periodo de la infancia y el periodo de la adolescencia temprana en la submuestra de inicio en adolescencia tardía

6.4.2.1 Cambios entre grupos

En la Tabla 11 se muestran los cambios en la puntuación de la PAS entre la infancia y la adolescencia temprana para los grupos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles sanos, así como las comparaciones con el test de ANCOVA y las comparaciones post hoc con test Bonferroni.

Tabla 11. Cambio en puntuaciones de la escala PAS entre la Infancia y Adolescencia temprana: comparaciones con ANCOVA univariado entre esquizofrenia, trastorno bipolar y controles sanos para el grupo de inicio en adolescencia tardía.

	SZ (N = 28)	TB (N = 18)	Controles (N = 48)	F ^(a)	p	Comparaciones (b)
Cambio en PAS total	0,05	0,037	-0,010	6,286	0,003**	Controles <SZ**
Cambio en PAS social	-0,004	-0,004	0,027	0,634	n.s.	
Cambio en PAS académica	0,139	0,138	0,031	6,695	0,002**	Controles < SZ** Controles < TB*
Cambio en PAS1	0,06	-0,13	0,395	0,675		
Cambio en PAS 2	0,11	0,05	0,020	0,265	n.s.	
Cambio en PAS3	0,79	0,72	0,290	2,573	n.s.	
Cambio en PAS4	0,9	0,94	0,090	8,642	0,001**	Controles < SZ** Controles < TB**

SZ = esquizofrenia; TB = trastorno bipolar

PAS1: ítem de sociabilidad y aislamiento de la PAS; PAS2: ítem de relaciones con compañeros de la PAS; PAS3: ítem de rendimiento escolar de la PAS; PAS4: ítem de adaptación al colegio de la PAS.

Para la puntuación de cambio en PAS Total, Académica y Social, la puntuación se establece restando puntuaciones del periodo de la adolescencia temprana de las puntuaciones de la infancia en función de las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones. En los ítems individuales la resta entre ambos periodos se hace con las puntuaciones directas. Valores positivos indican deterioro entre ambos periodos y Valores negativos indican mejoría.

a. Resultados del ANCOVA univariado empleando como covariables "estatus económico de los padres", "años de educación de los padres", "cociente intelectual" y "alteraciones del desarrollo". b. Comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni.

*p < 0,05; **p < 0,01.

El test de ANCOVA revela diferencias entre los grupos en el cambio de puntuaciones entre ambos periodos (infancia-adolescencia temprana) en la PAS total (Figura 3) y la PAS académica (Figura 4). Las comparaciones post-hoc revelan que las diferencias en el cambio de puntuaciones de la PAS total entre la infancia y la adolescencia aparecen entre el grupo de la esquizofrenia y el grupo control.

Figura 3. Cambio en las puntuaciones de escala PAS Total entre la infancia y la adolescencia temprana en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles

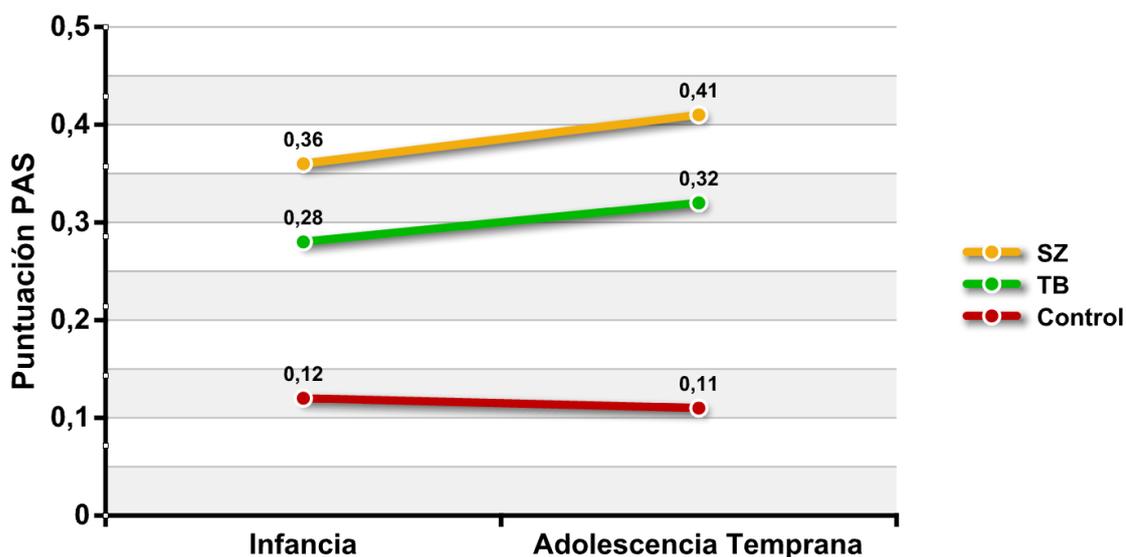
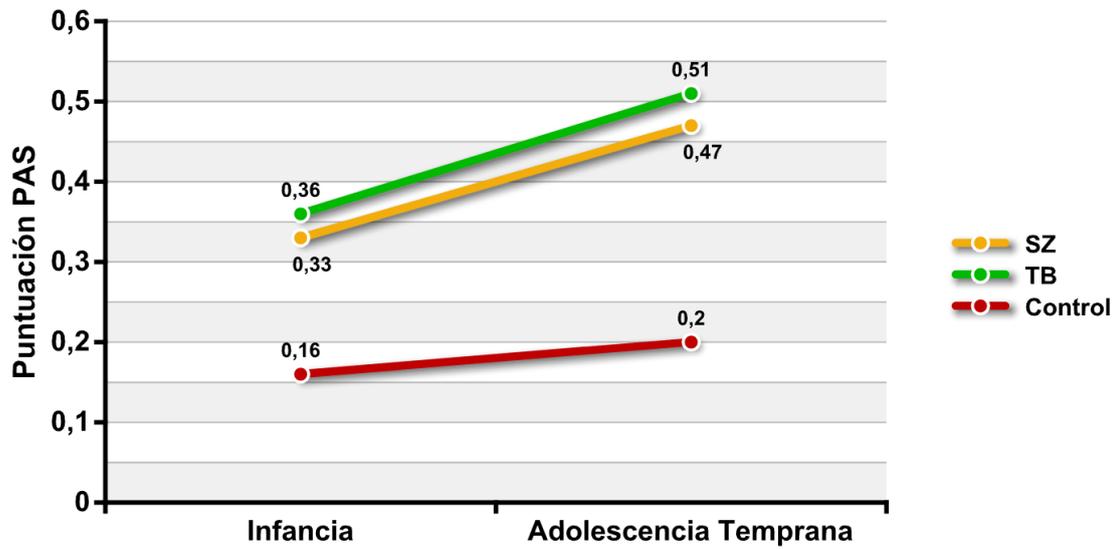
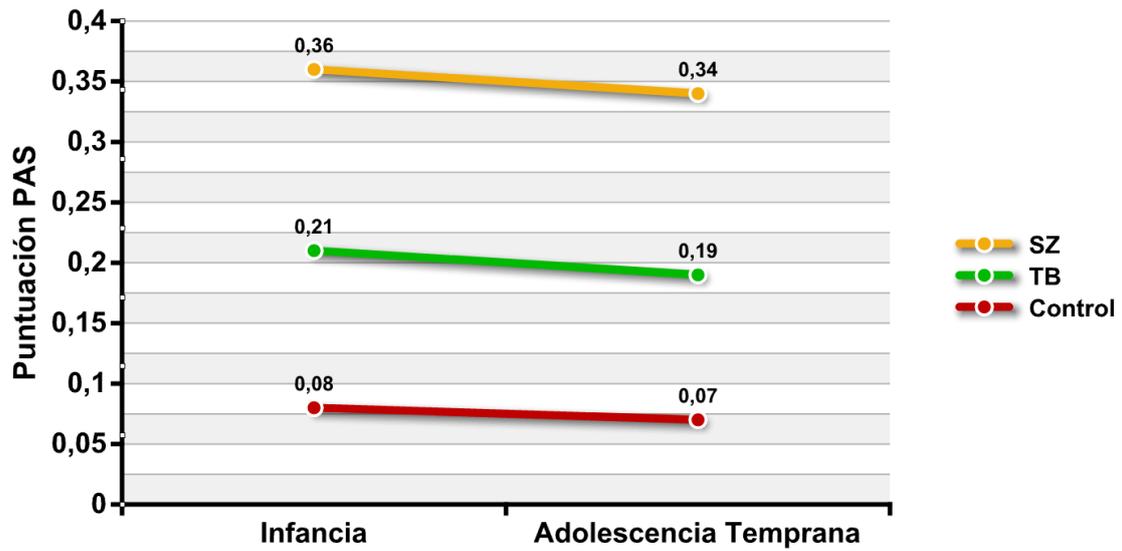


Figura 4. Cambios en las puntuaciones de la dimensión académica de la escala PAS en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles



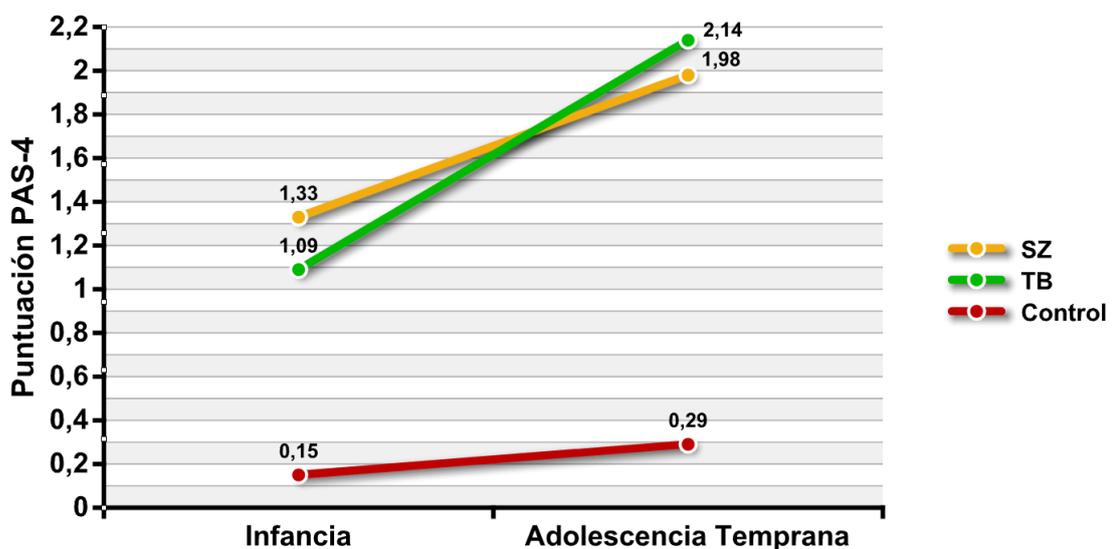
Las diferencias en el cambio de puntuaciones entre la infancia y la adolescencia de la dimensión académica de la PAS aparecen entre los dos grupos de personas con psicosis, trastorno bipolar y esquizofrenia, y el grupo control. Ambos grupos, esquizofrenia y trastorno bipolar, muestran un mayor empeoramiento en las puntuaciones de la dimensión académica de la PAS entre la infancia y adolescencia que el grupo control. No se objetivan diferencias entre los grupos en los cambios de puntuaciones de la dimensión social entre la infancia y la adolescencia (Figura 5).

Figura 5. Cambios en la dimensión social de la escala PAS entre Infancia y Adolescencia Temprana en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles



En lo que respecta a los ítems individuales de la PAS, entre los periodos de la infancia y adolescencia solo se observan cambios significativos en las puntuaciones entre los tres grupos en el ítem de adaptación al colegio (PAS-4), ítem perteneciente a la dimensión académica de la PAS (Figura 6).

Figura 6. Cambio en las puntuaciones del ítem de adaptación al colegio (PAS-4) entre Infancia y Adolescencia Temprana en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles

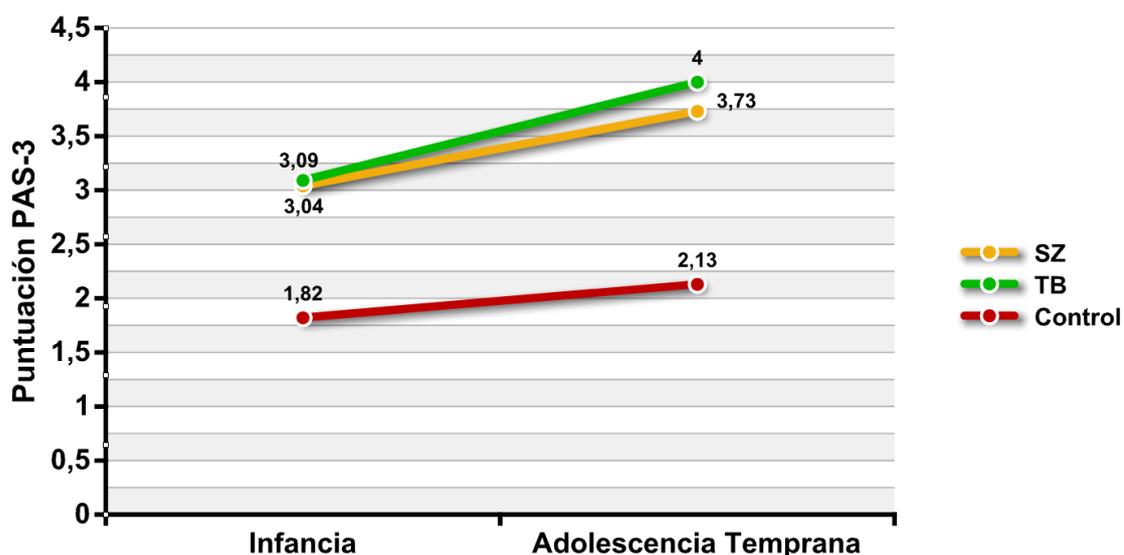


Los análisis post hoc muestran diferencias en los cambios de puntuaciones entre infancia y adolescencia en el ítem de adaptación al colegio (PAS-4) entre ambos grupos de personas

con psicosis (trastorno bipolar y esquizofrenia) y el grupo control. Los dos grupos de pacientes con psicosis muestran un mayor empeoramiento de las puntuaciones en este ítem entre el periodo de la infancia y el de la adolescencia que el grupo control.

No se encontraron diferencias en el cambio de puntuaciones entre la infancia y adolescencia en el otro ítem que compone la dimensión académica de la PAS, el ítem de rendimiento escolar (PAS-3). En este ítem, tanto los pacientes como los controles muestran un cambio similar entre la infancia y la adolescencia temprana (Figura 7).

Figura 7. Cambios en el ítem de rendimiento escolar de la PAS (PAS-3) entre Infancia y Adolescencia Temprana en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles



No se encontraron diferencias entre los grupos en los cambios de puntuaciones entre infancia y adolescencia de los ítems individuales que componen la dimensión social (PAS-1 y PAS-2) (Figuras 8 y 9).

Figura 8. Cambios en sociabilidad y aislamiento en la escala PAS (PAS-1) entre Infancia y Adolescencia Temprana en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles

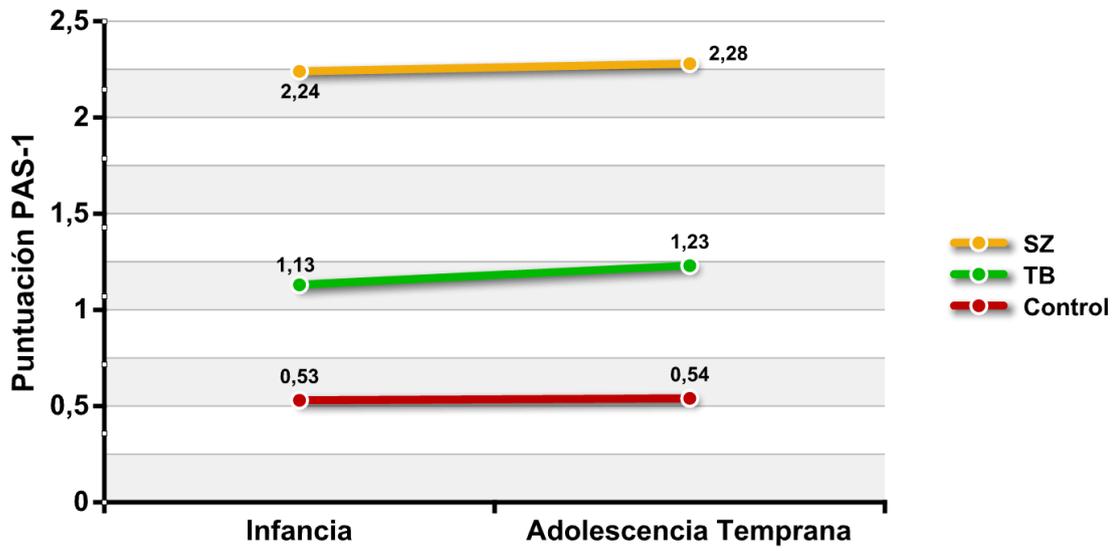
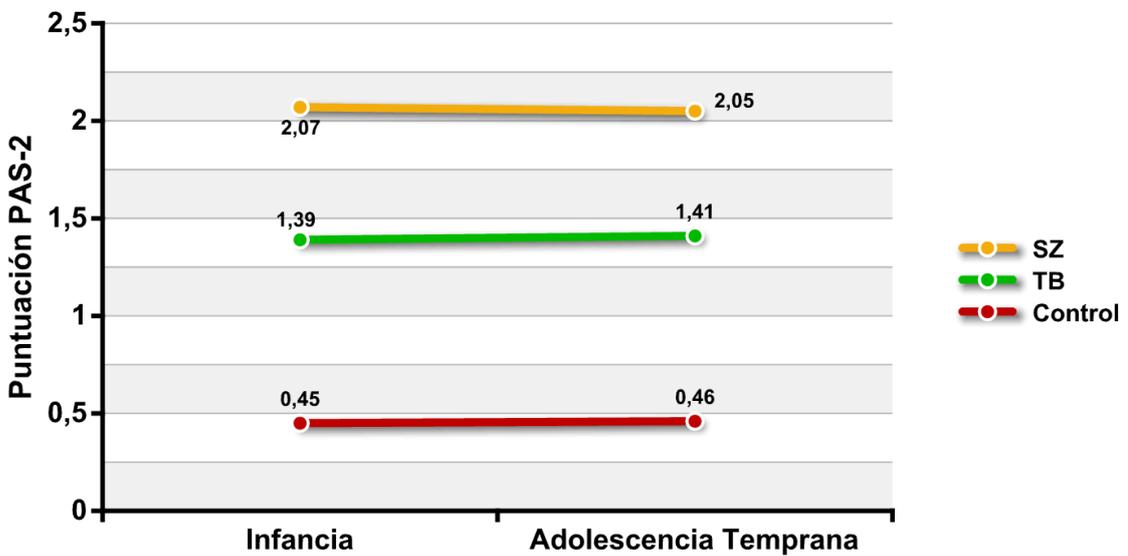


Figura 9. Cambios en el ítem de relaciones con compañeros (PAS-2) entre Infancia y Adolescencia Temprana en esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (TB) y controles



6.5 DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS PREVIOS

Los porcentajes de diagnósticos psiquiátricos previos, incluidos en la entrevista K-SADS-PL en los grupos de personas con esquizofrenia y trastorno bipolar se muestran en las Figuras 10 y 11.

Figura 10. Diagnósticos previos al primer episodio psicótico en los grupos de esquizofrenia (SZ) y trastorno bipolar (TB)

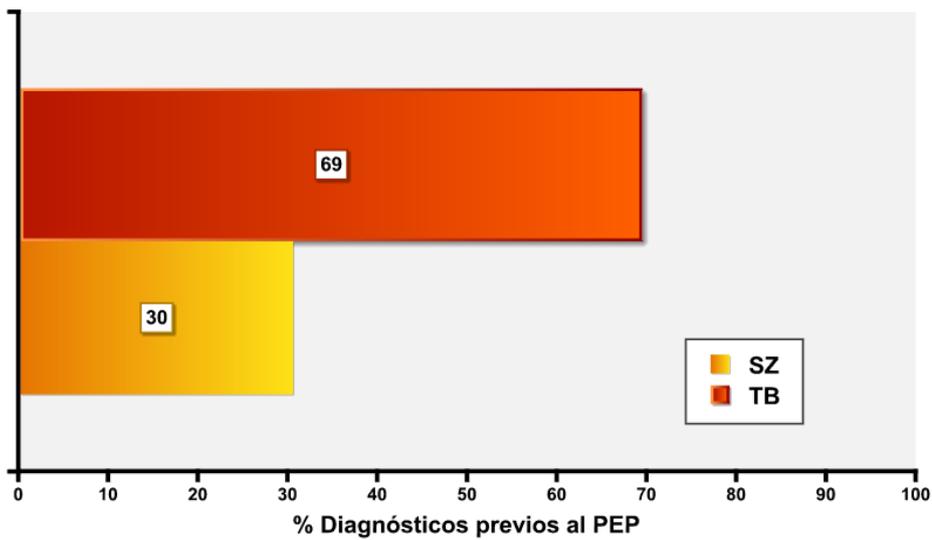
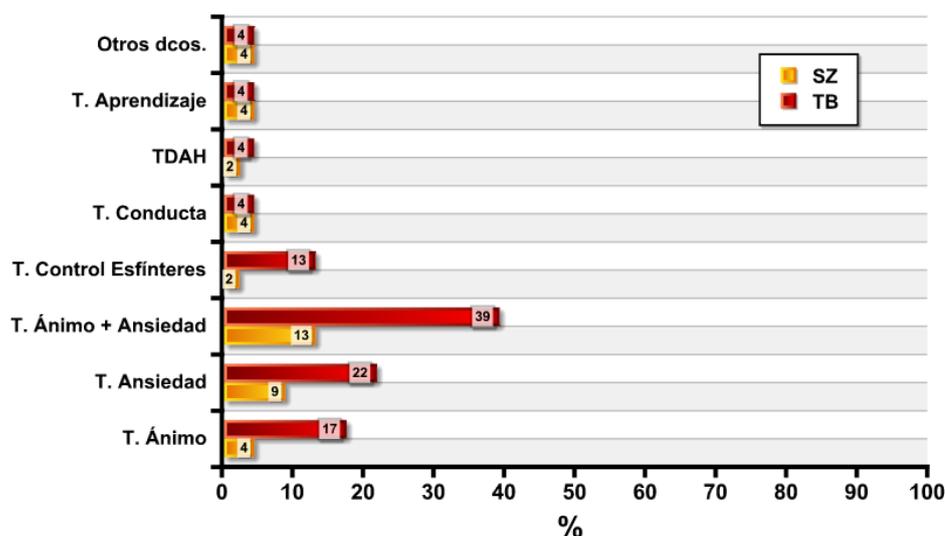


Figura 11. Porcentajes de diagnósticos previos al primer episodio psicótico en los grupos de esquizofrenia (SZ) y trastorno bipolar (TB)



Los tests de Chi-cuadrado (χ^2) revelan diferencias entre los dos grupos de trastornos psicóticos respecto a la presencia de diagnósticos psiquiátricos previos. Existe un mayor porcentaje en el grupo de personas con trastorno bipolar que en el grupo de las personas con esquizofrenia (ver Tabla 12).

Al comparar separadamente cada uno de los diagnósticos entre ambos grupos, esquizofrenia y trastorno bipolar, los tests de Chi-cuadrado muestran además unas cifras cercanas a la significación estadística en la comparación de porcentajes de diagnósticos previos de trastornos de ansiedad, de trastornos del estado de ánimo y de trastornos del control de esfínteres entre ambos grupos, todos ellos con porcentajes mayores en el grupo de los trastornos bipolares (Tabla 12).

Tomados en conjunto los trastornos de ansiedad y los trastornos del estado de ánimo las comparaciones entre ambos grupos de trastornos psicóticos adquieren significación estadística, encontrándose mayor porcentaje de trastornos premórbidos de ansiedad y del estado de ánimo en el grupo de los trastornos bipolares que en el grupo de las personas con esquizofrenia (Tabla 12).

Tabla 12. Porcentajes de diagnósticos psiquiátricos previos incluidos en la entrevista K-SADS-PL en los grupos de personas con esquizofrenia y con trastorno bipolar. Comparaciones con tests de Chi cuadrado

	Esquizofrenia (n = 46)	Trastorno Bipolar (n = 23)	χ^2 de Pearson	Significación
Antecedente de trastorno mental	30,4 %	69,6%	5,682	0,017
Trastornos del estado de ánimo	4,3%	17,4 %	3,057	n.s.
Trastornos de ansiedad	8,7 %	21,7 %	3,198	n.s.
Trastornos de ánimo y ansiedad	13 %	39,1 %	7,077	0,029
Trastornos del control de esfínteres	2,2%	13,0%	3,121	n.s.
Trastornos de conducta	4,3%	4,3%	0,225	n.s.
TDAH	2,3%	4,3%	0,225	n.s.
Trastornos aprendizaje	4,3%	4,3%	0,001	n.s.
Otros	4,3%	4,3%	0,225	n.s.

6.6 COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

La Tabla 13 muestra el porcentaje de complicaciones obstétricas, diferenciadas en prenatales y postnatales, para los grupos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles sanos, así como las comparaciones con el test de Chi cuadrado con prueba de bondad de ajuste.

Como se muestra en la tabla, aunque se encuentran porcentajes mayores de complicaciones prenatales en los grupos de personas con esquizofrenia y trastorno bipolar que en el grupo control, las comparaciones con test de Chi-cuadrado con pruebas de bondad de ajuste no encuentran diferencias significativas entre los grupos en la presencia de esta variable. Tampoco se aprecian diferencias entre grupos en la presencia de complicaciones postnatales, encontrándose en los tres grupos porcentajes similares de complicaciones peri/postnatales.

Tabla 13. Complicaciones obstétricas prenatales y postnatales en grupos de personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles sanos. Comparaciones con el test de Chi cuadrado con prueba de bondad de ajuste.

	Esquizofrenia (n = 37)	Trastorno Bipolar (n = 20)	Controles (n = 82)	Estadístico	Significación
	N (%)	N (%)	N (%)	χ^2	P
Complicaciones prenatales (1)	5 (11,9%)	3 (13,0%)	6 (6,7%)	1,432	n.s.
Complicaciones postnatales (2)	8 (19%)	5 (21,7%)	17 19,5%	0,073	n.s.

1. Incluye los ítems del 1 al 4 de la escala de Lewis–Murray de complicaciones obstétricas
2. Incluye los ítems del 5 al 15 de la escala de Lewis–Murray de complicaciones obstétricas

Para estudiar las diferencias en complicaciones obstétricas en el global de personas con psicosis frente a los controles se realizó un segundo análisis reagrupando las personas con esquizofrenia y trastorno bipolar en un solo grupo. En general, las complicaciones obstétricas prenatales parecen más frecuentes en el grupo de pacientes que en el grupo control (12,3% vs 6,7%) aunque los test de Chi cuadrado continúan sin detectar diferencias significativas entre ambos grupos ($\chi^2=1,408$; $p=0,23$). Los porcentajes de complicaciones peri/postnatales en el grupo global de psicosis y en el grupo control son similares (20,0% vs 19,5%) sin detectarse diferencias en las comparaciones entre ambos grupos ($\chi^2=0,005$; $p=0,94$)

Al comparar de forma individual cada una de las complicaciones prenatales y peri/postnatales entre los grupos, se observa que dentro de las complicaciones prenatales, el sangrado en el embarazo es la que muestra un porcentaje más alto de aparición, con porcentajes más altos de esta complicación en el grupo de pacientes bipolares (ver Tabla 14), en las comparaciones con test de Chi cuadrado de las diferentes complicaciones prenatales entre los 3 grupos (esquizofrenia, trastorno bipolar y controles), aunque sí aparece una tendencia a la significación en el ítem de sangrado en el embarazo ($p=0,086$), no se detectan diferencias significativas entre los tres grupos en ninguna de las complicaciones obstétricas prenatales. (Tabla 14)

Tabla 14. Frecuencias y porcentajes de complicaciones obstétricas de tipo prenatal en esquizofrenia, trastorno bipolar y controles. Comparaciones con el test de Chi-cuadrado.

	Esquizofrenia (n = 37)	Trastorno Bipolar (n = 20)	Controles (n = 82)	Estadístico	Significación
Complicaciones Prenatales	N (%)	N (%)	N (%)	χ^2	p
Sarampión o sífilis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Incompatibilidad RH	1 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	0,540	0,763
Preeclampsia severa	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,708	0,702
Sangrado en embarazo	2 (4,8%)	3 (13%)	2 (2,3%)	4,916	0,086

Las frecuencias y porcentajes de las diferentes complicaciones obstétricas de tipo postnatal para los grupos con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles junto con las comparaciones con el test de Chi-cuadrado quedan reflejadas en la Tabla 15.

Como se muestra en la tabla, los tests de Chi cuadrado no encuentran diferencias significativas entre los grupos en las diferentes complicaciones obstétricas postnatales

Tabla 15. Frecuencias absolutas y porcentajes de las diferentes complicaciones obstétricas de tipo postnatal para los grupos con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles. Comparaciones con tests de Chi-cuadrado.

	Esquizofrenia (n = 37)	Trastorno Bipolar (n = 20)	Controles (n = 82)	Estadístico	Significación
	N (%)	N (%)	N (%)	χ^2	p
Rotura membranas > 24 h	0 (0,0%)	1 (4,5%)	3 (3,4%)	1,657	0,437
Duración del parto > 36 h o < 3 h	1 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	0,527	0,769
Multiparidad/ parto complicado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Prolapso de cordón	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (1,1%)	2,224	0,329
Edad Gestacional < 37 o > 42 semanas	2 (4,8%)	1 (4,3%)	5 (5,6%)	0,082	0,960
Cesárea emergencia	4 (9,5%)	2 (9,1%)	8 (9,0%)	0,010	0,995
Presentación anormal	2 (4,8%)	0 (0,0%)	4 (4,5%)	1,054	0,590
Uso fórceps	1 (2,4%)	1 (4,5%)	2 (2,3%)	0,351	0,839
Peso al nacer < 2000 gr.	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (1,1%)	2,224	0,329
Incubadora > 4 semanas	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,725	0,468
Anomalías físicas importantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

6.7 VARIABLES PREMÓRBIDAS PREDICTORAS DE PSICOSIS: REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para la regresión logística multivariante se seleccionaron aquellas variables con niveles de significación < 0,25 en los análisis univariantes las cuales se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Variables seleccionadas para la regresión logística: valores en población con psicosis y población de controles. Comparaciones según análisis univariantes

Variable	Controles		Psicosis		Comparaciones Significación
	Media	DE	Media	DE	
Años estudio padres	14,9	4,10	11,40	3,47	< 0,001
CI	10,6	2,58	7,30	2,85	< 0,001
Nivel S-E	3,29	1,34	2,63	1,26	< 0,05
PAS 1-I	0,53	0,87	1,87	1,87	< 0,001
PAS 2-I	0,45	0,79	1,84	1,60	< 0,001
PAS 3-I	1,82	1,30	3,06	1,47	< 0,001
PAS 4-I	0,15	0,58	1,25	1,34	< 0,001
PAS 1-AT	0,54	0,96	1,90	2,01	< 0,001
PAS 2-AT	0,46	0,79	1,82	1,68	< 0,001
PAS 3-AT	2,13	1,44	3,82	1,64	< 0,001
PAS 4-AT	0,29	0,80	2,03	1,72	< 0,001
	%		%		
Alteraciones del desarrollo	11,1		19,4		0,146
Sangrado embarazo	2,2		7,7		0,109

DE: Desviación Estándar; CI: capacidad intelectual; Nivel S-E: nivel socioeconómico según escala de Hollingshead-Redlich; PAS1-I: Ítem de sociabilidad y aislamiento en infancia de la escala PAS; PAS2-I: Ítem de relación con los compañeros en infancia de la escala PAS; PAS3-I: ítem de rendimiento escolar en infancia de la escala PAS; PAS4-I: ítem de adaptación escolar en infancia de la escala PAS; PAS1-AT: ítem de sociabilidad y aislamiento en adolescencia temprana de la escala PAS; PAS2-AT: ítem de relación con los compañeros en adolescencia temprana de la escala PAS; PAS3-AT: ítem de rendimiento escolar en adolescencia temprana de la escala PAS; PAS4-AT: ítem de adaptación escolar en adolescencia temprana de la escala PAS.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de psicosis establecidos según el análisis de regresión logística multivariante, “condicional hacia atrás” se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Factores de riesgo asociados al desarrollo de psicosis establecidos en el análisis de regresión logística multivariante, “condicional hacia atrás”

	Coefficiente β	EE	Chi ² Wald	gl	p	OR
Años estudio padres	-,351	,139	6,415	1	0,011	0,704
CI	-,457	,129	12,629	1	0,0001	0,633
Nivel SE	,060	,030	4,089	1	0,043	1,062
PAS2-I	1,158	,344	11,311	1	0,001	3,184
PAS4-AT	,984	,310	10,104	1	0,001	2,675

EE: Error Estándar; gl: grados libertad; p: nivel significación; OR: odds ratio

CI: Capacidad Intelectual; Nivel SE: Status Socioeconómico; PAS2-I: ítem de relación con compañeros para el periodo de la infancia de la escala PAS; PAS4-AT: ítem de adaptación al colegio para periodo de adolescencia temprana de la escala PAS.

El análisis multivariante seleccionó cinco variables: años estudio de los padres, capacidad intelectual, estatus socioeconómico, relación con compañeros en el periodo de la infancia y adaptación al colegio en el periodo de la adolescencia tardía como el conjunto final de variables que mejor predicen el desarrollo de psicosis y que podrían considerarse como un perfil de riesgo de desarrollo a un trastorno psicótico.

El nivel de significación menor a 0,05 en cada una de las variables analizadas indica que son variables predictoras de riesgo de psicosis también de forma independiente.

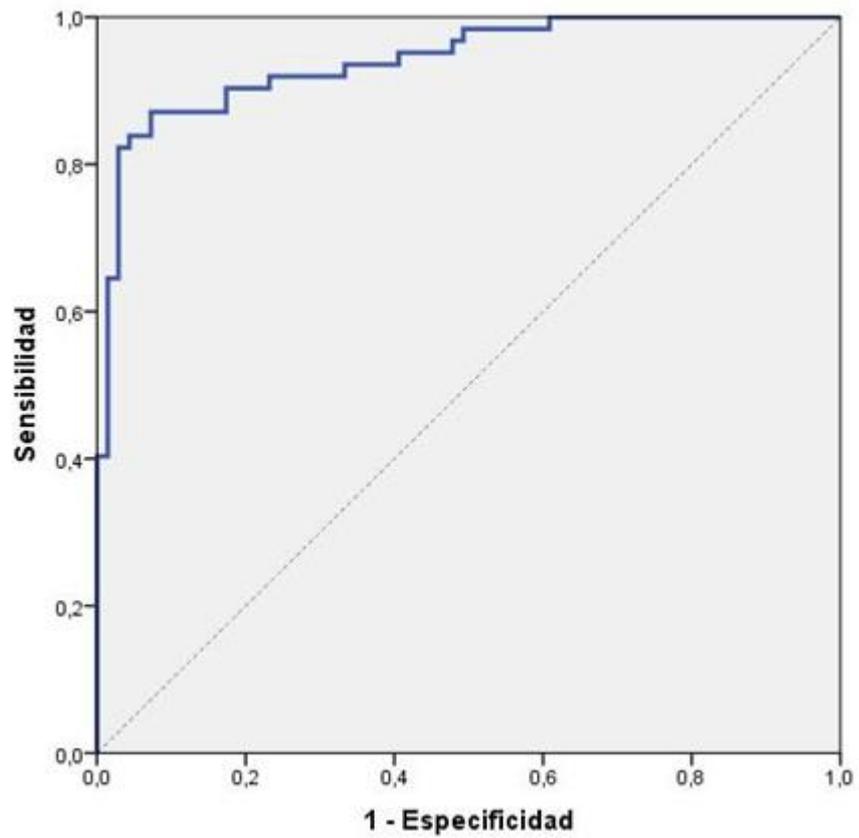
Según se muestra en la Tabla 17 el aumento en un punto en los años de estudio de los padres y en el CI disminuye el riesgo de desarrollo a psicosis $\times 0,7$ y $0,6$ consecutivamente.

En el estatus socioeconómico el aumento de 1 unidad en la escala de H-R supone una OR de 1,06. El aumento en un punto en la PAS 2-I y PAS 4-AT aumenta el riesgo a desarrollo de psicosis en 3,18 y 2,67 veces respectivamente.

Para finalizar y con el objetivo de evaluar la capacidad predictiva de este modelo se realizó un análisis de curva ROC, encontrándose (como se muestra en la Figura 12) un área bajo la curva de 0,94, lo que indica un valor superior al puro azar y en el rango alto de predicción.

La especificidad calculada para este modelo fue de 92,8%, la sensibilidad de 87,1 %, el valor predictivo positivo de 90,1 % y el valor predictivo negativo 88,9%.

Figura 12. Valor predictivo de psicosis de inicio temprano del modelo multivariante según análisis de la curva ROC



7 DISCUSIÓN

7.1 HIPÓTESIS 1

LAS PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO TENDRÁN MÁS ALTERACIONES EN EL PERIODO PREMÓRBIDO DE LA ENFERMEDAD QUE EL GRUPO DE CONTROLES SANOS

De acuerdo con nuestra hipótesis, en este estudio se han encontrado más alteraciones premórbidas en las personas con psicosis de inicio temprano, tanto del grupo de la esquizofrenia como del grupo con trastorno psicótico bipolar (trastorno bipolar) respecto al grupo control.

Ambos grupos de trastornos psicóticos de inicio temprano tienen un peor ajuste premórbido total y social y una peor adaptación escolar en la infancia y en la adolescencia temprana que los controles normales. Ambos grupos de trastornos psicóticos muestran también una capacidad intelectual más baja que los controles. No se encuentran, sin embargo, diferencias entre el grupo de personas con psicosis y los controles en el rendimiento escolar en la infancia.

A diferencia de lo reportado en la literatura existente, nuestro estudio no detecta diferencias significativas en antecedentes de complicaciones obstétricas entre el grupo de personas con psicosis de inicio temprano y los controles, aunque se detecta un mayor porcentaje de complicaciones obstétricas de tipo prenatal en el grupo global de psicosis de inicio temprano frente a los controles, entre las cuales predomina el sangrado en el embarazo.

Existe una amplia literatura que sustenta que un proceso anormal en el neurodesarrollo durante la época prenatal, la infancia, o incluso en la época de la adolescencia, está ligado al desarrollo de esquizofrenia. Sin embargo, una cuestión pendiente de aclarar es si los

otros tipos de trastornos psicóticos como el trastorno bipolar con síntomas psicóticos, comparten trayectorias comunes de anormalidades en el neurodesarrollo con los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Arango, Fraguas, & Parellada, 2014). En este sentido nuestros resultados apuntan a que ambos trastornos si presentan alteraciones comunes en los estadios previos al desarrollo de la enfermedad, reflejo de posibles anormalidades en el neurodesarrollo, y que pudieran manifestarse en rasgos fenotípicos comunes entre ellos, como sería la presencia de síntomas psicóticos.

7.1.1 Ajuste premórbido en las psicosis de inicio temprano frente población normal

El pobre ajuste premórbido ha sido descrito en esquizofrenia y también en otros trastornos psicóticos (Tarbox, Brown, & Haas, 2012) y las alteraciones del funcionamiento premórbido están asociadas a una mayor gravedad en los trastornos del espectro de la esquizofrenia (J. Addington, Van Mastrigt, & Addington, 2004; Haim, Rabinowitz, & Bromet, 2006; Larsen, McGlashan, & Moe, 1996; Silverstein, Mavrolefteros, & Turnbull, 2003). Asimismo, el mal ajuste premórbido es más frecuente en las psicosis con debut temprano (Ballageer et al., 2005) lo que apunta a una relación entre el ajuste premórbido y la edad de debut de la psicosis.

En concordancia con estos estudios, en nuestro trabajo encontramos un peor ajuste premórbido total, social y una peor adaptación escolar en el grupo de personas con psicosis de inicio temprano que en los controles sanos. Después de controlar por estatus socioeconómico, años de estudio de los padres, cociente intelectual y presencia de alteraciones del desarrollo, las diferencias contiúan siendo significativas. Además, dentro de las psicosis de inicio temprano estas alteraciones se observan tanto en el grupo de la esquizofrenia como en el grupo del trastorno bipolar con síntomas psicóticos. Esto constituye un aspecto importante puesto que, aunque el pobre ajuste premórbido es un hallazgo bastante consistente en la población con esquizofrenia, los datos relativos al ajuste premórbido en el trastorno bipolar son más contradictorios. Hay autores (M. Cannon et al., 1997; Sigurdsson, Fombonne, Sayal, & Checkley, 1999; van Os, Wright, & Murray, 1997) que describen un

peor ajuste premórbido en personas con trastorno bipolar de debut adulto que en los controles normales, lo que va en consonancia con los hallazgos de este estudio. No obstante, es necesario mencionar que otros autores también han referido que personas con trastorno bipolar pueden tener un mejor ajuste premórbido que los controles normales (Kutcher, Robertson, & Bird, 1998; Larsen, McGlashan, Johannessen, & Vibe-Hansen, 1996).

Sin embargo, y al igual que sucede en la esquizofrenia los estudios en trastorno bipolar muestran una asociación entre un pobre ajuste premórbido y las formas graves del trastorno (Goldberg & Ernst, 2004; Haim et al., 2006; Vocisano, Klein, Keefe, Dienst, & Kincaid, 1996) por lo que pudiera existir una correlación entre el peor ajuste premórbido encontrado y la mayor gravedad propia del debut temprano de la enfermedad. En nuestro estudio todos los pacientes son trastornos bipolares tipo I con síntomas psicóticos antes de la edad de 18 años, variables que pueden conformar un subtipo de trastorno bipolar más grave y con alteraciones premórbidas más severas y tempranas. En este sentido, investigaciones recientes con muestras mayores (MacCabe et al., 2010) apoyan la existencia de subgrupos de trastorno bipolar con diferentes grados de afectación en los periodos premórbidos.

7.1.2 Capacidad intelectual premórbida en las psicosis inicio temprano

La asociación entre un bajo cociente intelectual (CI) y el riesgo de padecer esquizofrenia es un hallazgo bastante consistente en la literatura (Schulz, Sundin, Leask, & Done, 2014), existiendo además una asociación entre la inteligencia baja y el riesgo de desarrollar esquizofrenia en los casos de inicio temprano (Gunnell et al., 2002).

Por otro lado, y en concordancia con nuestros hallazgos, diferentes estudios describen también la existencia de un bajo CI y de alteraciones cognitivas previas al inicio del primer episodio en psicosis no esquizofrénicas (David et al., 1997; Davidson et al., 1999; Gunnell et al., 2002; P. Jones et al., 1994; Kremen et al., 1998) y en otro tipo de trastornos mentales (Koenen et al., 2009). En el caso concreto de las fases premórbidas del trastorno bipolar

está descrita la existencia de alteraciones cognitivas similares a las encontradas en los pacientes con esquizofrenia (Tiihonen et al., 2005). Además, también se han identificado alteraciones cognitivas similares entre las personas con alto riesgo genético para desarrollar trastorno bipolar similares a las encontradas en las personas de alto riesgo genético para padecer esquizofrenia, aunque de menor grado (Seidman et al., 2006). Estos datos apoyan la existencia de un posible solapamiento en la susceptibilidad genética entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

A pesar de estos hallazgos, la existencia de una afectación de la inteligencia durante el periodo premórbido de los trastornos bipolares no es un hallazgo tan consistente como en el caso de la esquizofrenia. Zammit en el año 2004 estudió sujetos con esquizofrenia, trastorno bipolar, depresiones graves y otras psicosis y encontró una asociación entre el bajo CI y el mayor riesgo de esquizofrenia, otras psicosis no afectivas y depresión severa pero no para trastorno bipolar (Zammit et al., 2004).

Otros estudios de funcionamiento cognitivo premórbido en trastorno bipolar, en la misma línea del estudio de Zammit, muestran que las personas que desarrollan un trastorno bipolar no presentan alteraciones cognitivas en los periodos previos al desarrollo de su enfermedad (Reichenberg et al., 2002) y en otros se ha encontrado un rendimiento motor y cocientes intelectuales superiores a los controles en niños que posteriormente desarrollaban manía (Koenen et al., 2009).

Una posible explicación a las divergencias entre estudios sería la derivada de los propios diseños metodológicos, ya que muchos de los estudios publicados excluyen los casos de trastorno bipolar con síntomas psicóticos o los estudian conjuntamente con toda la población de trastorno bipolar, con lo cual sus hallazgos no son representativos de la población de pacientes con trastorno psicótico bipolar.

Nuestros resultados, que incluyen exclusivamente trastornos bipolares con síntomas psicóticos asociados, parecen apuntar a que la baja inteligencia es un marcador más inespecífico de psicosis de inicio temprano. El trastorno bipolar de debut temprano constituye un subgrupo de mayor gravedad y con un componente de neurodesarrollo más marcado

que el de los trastornos bipolares de debut adulto, por lo que la edad de inicio de la enfermedad en nuestra muestra podría explicar también el hallazgo de la mayor afectación de la inteligencia premórbida.

Existen estudios comparativos que superan los problemas metodológicos mencionados y si incluyen grupos comparativos entre población con esquizofrenia y población con psicosis afectivas, y otros que comparan poblaciones con trastorno bipolar con y sin síntomas psicóticos, tanto en edad de debut adulto como en casos de inicio temprano.

En alguno de estos estudios con muestras grandes de cohortes poblacionales que comparan el CI a los 17 años de muestras de esquizofrenia y trastorno bipolar con y sin síntomas psicóticos, el alto CI se asoció solo al riesgo de trastorno bipolar sin síntomas psicóticos, pero no al trastorno bipolar con sintomatología psicótica. Estos hallazgos apoyan la idea de que las diferencias en la capacidad intelectual en los diferentes estudios pueden estar más determinadas por la presencia de síntomas psicóticos (Arango et al., 2014; Reichenberg, Weiser, Caspi, et al., 2006). Apoyando también esta hipótesis, se han encontrado más anormalidades en el lenguaje y desarrollo motor en los casos que presentan sintomatología psicótica asociada en estudios que comparan trastornos afectivos de inicio temprano con y sin síntomas psicóticos (Sigurdsson et al., 1999). Por tanto, en futuros estudios centrados en factores de riesgo, se deberían tener en cuenta la diferenciación de estos dos grupos de trastornos bipolares con y sin síntomas psicóticos.

Otro aspecto que se debería profundizar en relación al hallazgo del bajo CI premórbido en la población con psicosis sería la interrelación existente entre ambos. La asociación encontrada entre la baja inteligencia general y el desarrollo de psicosis podría tratarse de una asociación directa. En este caso, la propia discapacidad cognitiva puede predisponer a experiencias psicóticas debido a una mayor predisposición al estrés o por que la baja inteligencia pudiera ser debida a otros factores, que a su vez fueran los causantes directos del riesgo a desarrollar la psicosis. Por ejemplo, un posible neurodesarrollo anormal con existencia de alteraciones estructurales subyacentes.

Una tercera posibilidad a tener en cuenta es si la baja inteligencia premórbida observada en algunos de los grupos frente a los controles pudiera deberse al efecto no controlado de alguna otra patología mental premórbida que también pudiera afectar al CI.

El controlar algunas de estas variables y determinar en qué momento del desarrollo comienzan a ser evidentes las diferencias en la inteligencia con los controles y seguir la trayectoria de la misma a lo largo del desarrollo hasta la aparición del primer episodio en ambos grupos de trastornos psicóticos y en los controles puede ayudar a profundizar mejor estas cuestiones. La metodología retrospectiva de nuestro estudio, sin incorporación de medidas repetidas de CI a lo largo del periodo previo al inicio de la psicosis, no permite dilucidar tales cuestiones, pero podrían ser objeto de futuros estudios.

De hecho, esta es la línea de trabajo de un estudio recientemente publicado que compara desde la infancia temprana la evolución del CI en personas que desarrollan esquizofrenia y psicosis afectivas frente a un grupo control (Agnew-Blais et al., 2015). Sobre una cohorte poblacional de 9809 personas se comparó el CI a las edades de 4 y 7 años en un grupo de psicosis del espectro de esquizofrenia, en las psicosis afectivas y en un grupo control. Los resultados muestran que los trastornos del espectro de la esquizofrenia parten de una baja capacidad intelectual en la infancia temprana. A lo largo del seguimiento se observa que en el periodo comprendido entre los 4 y los 7 años se produce un aumento en la capacidad intelectual. Este cambio positivo también se asoció a un aumento del riesgo de trastornos del espectro de la esquizofrenia. Ni la afectación de la inteligencia general en la época de la infancia temprana ni los cambios en la misma se asociaron a un mayor riesgo de psicosis afectivas. Estos resultados serían consistentes con la existencia de un neurodesarrollo atípico desde épocas tempranas del desarrollo en el grupo de la esquizofrenia que subyacen bajo esta afectación cognitiva en los primeros años de vida y que no sucede en el grupo de las psicosis afectivas.

Nuevos estudios basados en el estudio de las trayectorias de cohortes seleccionadas, con vulnerabilidad genética o adquirida, desde épocas tempranas del desarrollo pueden arrojar nuevos conocimientos en este campo.

7.1.3 Rendimiento y ajuste escolar

El rendimiento y ajuste escolar son otras variables que han sido estudiadas como posibles factores de riesgo en las psicosis. En el rendimiento escolar influyen muchas variables que van más allá de la pura capacidad intelectual, por ejemplo, habilidades cognitivas como la memoria a largo plazo, la atención, la motivación, las capacidades de organización y la creatividad. En el ajuste académico además se añade la influencia de las variables comportamentales y de habilidades sociales.

En nuestro estudio encontramos que durante el periodo de la infancia los trastornos psicóticos, muestran una peor adaptación al ámbito académico que los controles mientras que su rendimiento escolar no difiere de los controles en esta etapa del desarrollo. Aunque la mayoría de los estudios de seguimiento poblacional centrados en el rendimiento escolar tienen medidas en épocas más próximas a la adolescencia, algunos estudios similares de casos y controles (M. Cannon et al., 1999), basándose en comparaciones de calificaciones escolares y puntuaciones del profesorado sobre variables académicas y comportamentales entre los 7 y los 11 años, encuentran resultados similares a los nuestros. Esto nos lleva a pensar que las variables que más diferencian a las personas que desarrollan esquizofrenia de los controles son las variables comportamentales, sin encontrarse grandes diferencias en el rendimiento académico entre ambos grupos estudiados.

En el periodo de la adolescencia temprana, que abarca la franja de edad entre los 12-15 años, seguimos encontrando una peor adaptación escolar en el grupo de los trastornos psicóticos que en los controles. Sin embargo, solo el grupo de personas con trastorno bipolar muestra un peor rendimiento escolar que los controles mientras que el grupo de la esquizofrenia sigue manteniendo un rendimiento escolar similar a los controles durante su adolescencia temprana. Este hecho puede ser debido a la mayor prevalencia de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo previos al debut de la psicosis en el subgrupo del trastorno bipolar.

El peor ajuste académico en las personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia frente a los controles ha sido también descrito en estudios previos (Levitt et al., 1994; Marenco et al., 2003) encontrando resultados más contradictorios en lo que se refiere al rendimiento escolar.

Algunos de los estudios parecen apuntar que el bajo rendimiento escolar es un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis, aunque pueda también representar un riesgo aun mayor para otro tipo de trastornos mentales no psicóticos.

Así un estudio prospectivo de cohortes en población finlandesa (I. Isohanni et al., 1998) identifica que estar en un curso inferior al esperado a la edad de 14 años, es un marcador de riesgo para esquizofrenia, aunque también ocurre, incluso con mayor efecto, en la población con otras psicosis y en otros trastornos mentales no psicóticos. En otros estudios de seguimiento de muestras poblacionales grandes, se encuentra igualmente que un promedio de calificaciones a los 16 años de 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la población se asociaba a un aumento del riesgo de esquizofrenia y de otras psicosis, mientras que un promedio de calificaciones por encima de la media tenía un efecto protector para esquizofrenia (MacCabe et al., 2008).

En contradicción a lo expuesto y en concordancia con parte de nuestros resultados, el estudio finlandés también muestra que el subgrupo de personas que desarrollan esquizofrenia y otras psicosis, y que con 16 años están en el curso esperado para su edad, no difieren en su promedio de calificaciones de la población sana, cosa que no sucede en los jóvenes con trastornos no psicóticos los cuales a pesar de estar en su curso correspondiente presentan un rendimiento significativamente peor que la población sana. Estos hallazgos apoyan la existencia de subgrupos de trastornos psicóticos con diferentes grados de afectación en el rendimiento académico en los periodos premórbidos, pudiendo encontrarse así personas con trastornos psicóticos con buen y con mal rendimiento previo.

De hecho otros estudios de rendimiento escolar proporcionan evidencias de una posible superioridad del rendimiento escolar en el trastorno bipolar frente a otro tipo de trastornos psicóticos, así como existen hallazgos de desarrollo de esquizofrenia en personas con

excelente rendimiento escolar premórbido (Aro, Aro, Salinto, & Keskimaki, 1995; M. Cannon et al., 2002; MacCabe et al., 2010).

Nuestros hallazgos apuntan a que ni el bajo rendimiento escolar en infancia ni en la adolescencia temprana son variables específicas para el riesgo de esquizofrenia en las psicosis de inicio temprano. En el trastorno bipolar el peor rendimiento académico en la adolescencia temprana presenta más especificidad que para esquizofrenia.

Las diferencias con otros estudios en la muestra de esquizofrenia pueden ser debidos a muchos factores. Por un lado, los estudios mencionados miden el rendimiento escolar entre los 14 y los 16 años mientras que el periodo de la adolescencia temprana, momento de medida del rendimiento escolar para nuestra muestra, abarca también cursos inferiores. Por otro lado, nuestra muestra incluye específicamente casos de debut temprano. Desconocemos también las características de los sistemas educativos en los diferentes estudios que, además de ser muy heterogéneos pueden ser determinantes en el rendimiento.

Los mayores porcentajes detectados en este estudio de diagnósticos previos de trastornos afectivos y de ansiedad en la muestra de trastorno bipolar frente a la muestra de esquizofrenia, podrían ser una posible explicación al peor rendimiento que encontramos en la adolescencia temprana en el grupo de personas con trastorno bipolar.

No obstante, globalmente nuestros resultados apoyan la falta de asociación del rendimiento académico con el riesgo al desarrollo de psicosis.

Reforzando esta hipótesis, estudios recientes que utilizan análisis de regresión logística para estudiar el valor predictivo del rendimiento académico para la psicosis indican que ni el mal ajuste académico en infancia ni en la adolescencia predicen la evolución a psicosis.

7.1.4 Ajuste social

Algunos estudios retrospectivos y un creciente número de estudios prospectivos han identificado alteraciones en la esfera social y en la personalidad premórbida de las personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia. En concordancia con ello, nuestro estudio

identifica peores puntuaciones en sociabilidad y aislamiento en el grupo de la esquizofrenia que el grupo control. El pobre ajuste social (Couture et al., 2006) y los rasgos de retraimiento y aislamiento (Hogg, Jackson, Rudd, & Edwards, 1990) en la personalidad premórbida han sido uno de los hallazgos más documentados en asociación con esquizofrenia en previos trabajos. Sin embargo otros estudios de cohortes prospectivos (Ekstrom, Lykke Mortensen, Sorensen, & Mednick, 2006), aunque siguen encontrando alteraciones en la esfera social, cifran las diferencias fundamentales entre la población normal y las personas que desarrollan esquizofrenia en rasgos de tipo externalizante como la mayor agresividad, un menor autocontrol y un carácter menos amigable.

Algunos autores (T. D. Cannon, Mednick, & Parnas, 1990), en base a hallazgos de estudios retrospectivos reportan la existencia de una posible relación entre el tipo de características premórbidas y las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia. Así las personas con rasgos pasivos y de aislamiento social en la infancia presentan un subtipo de esquizofrenia con sintomatología predominantemente negativa. En contraste, las personas con esquizofrenia y con predominancia de síntomas positivos eran descritos en su infancia como agresivos, irritables, hiperactivos y distraibles.

En base a esto, la edad temprana de debut del primer episodio en nuestra muestra de esquizofrenia, que suele cursar con mayor sintomatología negativa y un curso más insidioso, podría explicar los rasgos más marcados de baja sociabilidad y aislamiento frente a los controles.

Apoyando esta hipótesis estudios recientes que investigan características de personalidad en el período premórbido de la esquizofrenia en relación con la edad de inicio y sexo (Skokou & Gourzis, 2014) encuentran que la edad más temprana del primer episodio psicótico en la esquizofrenia se asocia al aumento de la inhibición social y peor adaptación psicosocial en el período premórbido de la esquizofrenia paranoide.

7.1.5 Alteraciones del desarrollo

El mayor porcentaje de alteraciones premórbidas en el lenguaje y desarrollo motor encontradas en los casos con esquizofrenia frente a los controles está en concordancia con las

descripciones de los antecedentes encontrados en los casos de esquizofrenia de inicio temprano (Hollis, 1995).

Los estudios de cohortes poblacionales describen problemas receptivos del lenguaje y problemas del habla como antecedentes de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Aunque la aparición de estas alteraciones en la primera infancia confiere un riesgo significativamente mayor (Mouridsen & Hauschild, 2008), en edades posteriores del desarrollo, entre los 6-12 años, la presencia de estas mismas alteraciones continúan siendo significativas en las personas con esquizofrenia (Leask, Done, & Crow, 2002), en estas edades destacan además las anormalidades en el lenguaje relacionadas con la pobreza expresiva y con la pérdida de asociaciones (Griffith, Mednick, Schulsinger, & Diderichsen, 1980).

Además de las alteraciones en el área del lenguaje, varios estudios de cohortes y de casos controles ponen en evidencia la importancia de las disfunciones motoras o el retraso en alcanzar los hitos del desarrollo durante la infancia temprana como antecedente en los casos que desarrollan posteriormente esquizofrenia (Clarke et al., 2011; M. Isohanni et al., 2001). Otros estudios de cohortes reportan anormalidades del movimiento y/o posturales (Rosso et al., 2000).

Otro tipo de estudios muestran que este tipo de anormalidades son más comunes en casos con más riesgo genético familiar o que presentan otros factores de riesgo para esquizofrenia, apuntando a la implicación de un desarrollo anormal en las áreas cerebrales relacionadas con estas funciones en la patofisiología de la esquizofrenia (Nicolson et al., 2000) y/o a una mayor penetrancia genética.

En esta línea, diversos autores plantean que la causa de las disfunciones motoras en la esquizofrenia se debe a alteraciones corticales o en circuitos cerebrales (Boks, Liddle, Burgerhof, Kneegting, & van den Bosch, 2004; Deshmukh, Rosenbloom, Pfefferbaum, & Sullivan, 2002) que a su vez podrían ser resultado de insultos prenatales.

Independientemente de los mecanismos exactos por los que se producen las alteraciones del desarrollo, la aparición de este tipo de alteraciones previas al inicio de los síntomas

psicóticos si sugieren la implicación de un sustrato neurológico anormal en la esquizofrenia de inicio temprano que puede por tanto tener una implicación en la detección temprana. El método utilizado en este trabajo no permite analizar el tipo de alteraciones específicas del desarrollo ni en qué momento del mismo podrían ser identificadas. En base a estos resultados, los estudios centrados en la exploración más exhaustiva de posibles alteraciones neurológicas y de hitos del desarrollo y del lenguaje en las primeras etapas del desarrollo del niño en poblaciones de alto riesgo podrían ayudar a determinar marcadores de riesgo específicos en la esquizofrenia.

7.1.6 Complicaciones obstétricas

A pesar de que muchos de los estudios referentes a la asociación entre complicaciones obstétricas y psicosis muestran resultados positivos, nuestros hallazgos no encuentran diferencias significativas en la presencia de complicaciones obstétricas entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar con síntomas psicóticos de inicio temprano y el grupo control

Estos resultados están en la misma línea que los reportados por Done et al (1991) en un estudio de seguimiento de una muestra de población expuesta a daño perinatal. Estos autores encuentran que los pacientes con diagnóstico del espectro de esquizofrenia tienen un riesgo similar a la población general en existencia de daño perinatal. En el mismo estudio la población con psicosis afectiva es la que presenta más prevalencia de daño perinatal. Es interesante señalar que la población incluida en el mencionado estudio tiene característicamente una media de edad de inicio más temprano que otros estudios ya que los criterios de inclusión eran de una edad de debut máxima de 28 años.

En concordancia con dicho estudio, y con las limitaciones derivadas del tamaño muestral, nuestros resultados no muestran una asociación entre las complicaciones obstétricas y las psicosis de inicio temprano en los dos grupos estudiados. Las alteraciones prenatales asociadas al sangrado durante el embarazo son las únicas que muestran una tendencia a la significación en esta población por lo que podrían tener algún efecto y deberían explorarse con un mayor tamaño muestral en futuros trabajos.

Estudios de nuestro mismo grupo, con la misma muestra poblacional pero que incluyen la muestra global de todas las psicosis de inicio temprano (D. Moreno et al., 2009) tampoco encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles en las complicaciones obstétricas globales, aunque sí en las complicaciones obstétricas prenatales, siendo el sangrado en el embarazo al igual que en nuestro estudio, la complicación obstétrica que muestra la mayor diferencia entre pacientes y controles. Como acabamos de mencionar, en este trabajo a diferencia del nuestro, se incluyó en los análisis a toda la población de psicosis de inicio temprano que incluye a las psicosis no especificadas y otras psicosis y, aunque cuenta con un tamaño muestral mayor, no realizan un análisis diferenciado entre subgrupos de trastornos psicóticos.

Se necesitan futuros estudios con mayor número muestral y diferenciando entre subtipos de psicosis para llegar a esclarecer estas incógnitas.

La diferencia de los resultados de este trabajo con otros estudios con resultados positivos en primeros episodios puede deberse a diferentes variables: la edad de debut de la muestra, al uso de criterios menos estrictos para determinar la presencia de las complicaciones obstétricas (inclusión de las complicaciones obstétricas definitivas y dudosas) o a tamaños muestrales mayores que confieran una mayor potencia estadística a los análisis.

7.1.7 Variables premórbidas predictoras de psicosis

Dada la importancia de la intervención temprana en el pronóstico y la respuesta de los tratamientos (Marshall et al., 2005), la mejora de la detección precoz de las psicosis adquiere un papel prioritario en las intervenciones preventivas de estos trastornos.

Las variables predictoras de futura psicosis que gozan de mayor fiabilidad actualmente son la presencia de síntomas prodrómicos, conceptualizados bajo el término de “síndrome de psicosis atenuada” (T. D. Cannon et al., 2008; Carpenter, 2015). Bajo este paradigma surgen los actuales modelos de detección precoz en el campo de la psicosis.

Sin embargo, dado que la presencia de síntomas prodrómicos implica que la persona ya presenta un nivel de estrés psicológico considerable, este no sería el modelo más ideal de

detección precoz. En este sentido, basándonos en el modelo etiopatogénico del neurodesarrollo, hipotetizamos que las alteraciones existentes en los periodos premórbidos pueden constituir marcadores de riesgo con valor predictivo para la identificación de futuras personas con psicosis, pudiendo representar así una posible mejora frente a los modelos vigentes, al ayudar a la detección de las personas en riesgo para el desarrollo de un trastorno psicótico en un periodo mucho más temprano que el prodrómico. Apoyando nuestra hipótesis, nuestros resultados muestran que la combinación de cinco variables, una de tipo sociodemográfico, el bajo estatus socioeconómico, otra de tipo familiar, el bajo nivel en años de educación de los padres, y tres antecedentes premórbidos: la capacidad intelectual, la relación con compañeros en el periodo de la infancia y la adaptación al colegio en el periodo de la adolescencia tardía, tienen una buena capacidad de predecir la aparición de psicosis. Por otro lado, el conjunto de estas variables muestra una alta especificidad y sensibilidad, pudiendo considerarse por tanto como un posible perfil de riesgo en población general para el desarrollo de un trastorno psicótico de inicio temprano.

El valor predictivo individual de estas variables ya ha sido mostrado en diferentes trabajos con cohortes del nacimiento (Perrin, Chen, Sandberg, Malaspina, & Brown, 2007), así como en cohortes de sujetos de alto riesgo (Talovic, Mednick, Schulsinger, & Falloon, 1980) que identifican como factores de riesgo individuales asociados a psicosis, sobre todo del espectro de la esquizofrenia, el bajo nivel educacional de los padres, el bajo estatus socioeconómico (Corcoran et al., 2009; Seidman et al., 2013) y el bajo CI (Olvet, Burdick, & Cornblatt, 2013; Woodberry et al., 2008). Los aspectos sociales también han sido identificados como factores predictivos en población clínica de alto riesgo de psicosis (Tarbox et al., 2013, 2014) aunque a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio, es en la época de la adolescencia temprana y no en la infancia cuando la disfunción en estos aspectos adquiere valor predictivo. En estos estudios la edad media de debut de la sintomatología psicótica es superior a la de nuestra muestra lo que puede explicar las diferencias encontradas. En cualquier caso, el conjunto de estos hallazgos apunta a que el mal ajuste social es una variable predictora candidata para ser incluida en los algoritmos predictivos de psicosis.

Nuestros resultados están también en la línea de lo reportado en otros estudios de alto riesgo de psicosis (Dragt et al., 2011), donde ni el ajuste total ni el académico predicen el desarrollo a psicosis en ningún estadio del desarrollo. Sin embargo, al desglosar los ítems individuales de la dimensión académica en nuestro trabajo sí se encuentra que la disfunción de los aspectos adaptativos, no de los académicos, en la época de la adolescencia temprana sí adquiere un valor predictivo para la psicosis de debut temprano, hallazgo que debe considerarse en futuros trabajos con la escala PAS.

Tratando de ir más allá del valor predictivo individual de ciertas variables, están emergiendo nuevos trabajos que, incorporando la combinación de variables, tratan de establecer nuevos modelos predictivos para la psicosis. En la misma línea que en el presente trabajo, algunos de ellos tratan de examinar el valor predictivo de la combinación de diferentes marcadores de riesgo premórbido (signos neurológicos, complicaciones obstétricas, déficits neurocognitivos y anomalías físicas menores) para la identificación de trastornos del espectro de la esquizofrenia (Golembo-Smith et al., 2012).

Otros utilizan algoritmos que incluyen la combinación de variables premórbidas y variables prodrómicas en población de riesgo genético, y en la misma línea de nuestros hallazgos encuentran que las alteraciones en el funcionamiento social junto con la presencia de síntomas psicóticos atenuados tienen un alto valor predictivo de transición a psicosis en sujetos de alto riesgo genético (T. D. Cannon et al., 2008).

Aunque las divergencias existentes en aspectos metodológicos no permiten la comparación de resultados entre estudios, todos ellos parecen apuntar a que la combinación multivariante tiene una buena capacidad predictiva, y en consistencia con nuestros resultados, algunos de ellos apoyan el valor de la combinación de variables premórbidas para la identificación temprana de los trastornos psicóticos.

En este trabajo, la combinación de estas cinco variables para predecir psicosis, determinada por el área bajo la curva ROC (0,94), muestra un alto valor predictivo para este modelo multivariable (Hosmer & Lemeshow, 2000).

El valor predictivo de nuestro modelo es superior al encontrado en otros modelos multivariantes, aplicados para estudiar su capacidad de predecir el riesgo de padecer psicosis frente otro tipo de trastorno mental no psicótico, y que utilizan una metodología estadística similar a la nuestra (Golembo-Smith et al., 2012).

Dado que en nuestro trabajo se estudia la capacidad de combinación de estas variables para discriminar entre población con psicosis y población sana, sería conveniente en futuros estudios evaluar el valor predictivo de esta combinación multivariante para diferenciar población con psicosis frente a otras poblaciones con enfermedad mental. Por otro lado, para corroborar su potencial capacidad predictiva serían necesarios nuevos estudios en los que se empleara este conjunto de variables en poblaciones con psicosis de inicio temprano o con alto riesgo de psicosis.

7.2 HIPÓTESIS 2

DENTRO DEL GRUPO DE PACIENTES CON PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO, AQUELLOS CON UN DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA PRESENTARÁN UN PERFIL DIFERENTE DE ALTERACIONES EN EL PERIODO PREMÓRBIDO QUE AQUELLOS CON PSICOSIS AFECTIVAS, EXISTIENDO UNA MAYOR ALTERACIÓN DEL DESARROLLO EN EL GRUPO DE LA ESQUIZOFRENIA

Aunque las personas con esquizofrenia y con trastorno bipolar con síntomas psicóticos comparten muchas anormalidades en los periodos previos al inicio de la psicosis, nuestros resultados apoyan la Hipótesis 2 donde postulábamos la existencia de un perfil diferente de alteraciones premórbidas entre las personas con esquizofrenia y las personas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos.

En la comparación entre ambos grupos de trastornos psicóticos las personas que desarrollan esquizofrenia presentan más alteraciones del desarrollo y más dificultades sociales y

de aislamiento en la infancia que las personas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos. En relación al grupo control, solo el grupo de la esquizofrenia, pero no el de personas con trastorno bipolar, muestra una mayor prevalencia en los periodos tempranos del desarrollo (infancia) de alteraciones en desarrollo motor y del lenguaje y peores puntuaciones en sociabilidad y aislamiento apoyando así un componente del neurodesarrollo más marcado y que se pone en evidencia en épocas más precoces en el grupo de los trastornos del espectro de la esquizofrenia que en el del trastorno bipolar con síntomas psicóticos.

La especificidad de las alteraciones en el funcionamiento social para esquizofrenia frente a otros trastornos psicóticos ha sido igualmente probada en otros estudios comparativos (Tarbox et al., 2012) que muestran la existencia de alteraciones en el funcionamiento social en la esquizofrenia que no suceden en las personas con trastornos afectivos con síntomas psicóticos.

En la época de la adolescencia temprana los trastornos bipolares con síntomas psicóticos muestran un peor rendimiento escolar que los controles mientras que el grupo de la esquizofrenia en este periodo no se diferencia de los controles en su rendimiento escolar.

Las personas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos muestran sin embargo una mayor prevalencia global de diagnósticos psiquiátricos previos al inicio de la psicosis que el grupo de la esquizofrenia, siendo el conjunto de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo los que muestran mayor diferencia en su prevalencia entre ambos grupos.

Los estudios comparativos entre diferentes trastornos psicóticos de población de inicio temprano son escasos, disponiéndose de más estudios que comparan de forma separada las alteraciones premórbidas en esquizofrenia (J. R. Asarnow, Tompson, & Goldstein, 1994; Hollis, 1995) o en trastorno bipolar de inicio temprano con controles sanos (Sigurdsson et al., 1999).

En concordancia con nuestros hallazgos, los pocos estudios comparativos existentes con población de psicosis de inicio temprano (Hollis, 2003; McClellan et al., 2004) han descrito

un mayor deterioro premórbido en los jóvenes con esquizofrenia de debut en la adolescencia que en los otros grupos de psicosis. Comparando aspectos específicos, las alteraciones sociales vuelven a ser uno de los aspectos diferenciadores entre la esquizofrenia y las otras psicosis de inicio temprano.

Nuestros resultados globalmente apoyan que el fenotipo premórbido de la esquizofrenia de inicio temprano puede ser diferenciado del trastorno bipolar con síntomas psicóticos de inicio temprano por un mayor porcentaje de alteraciones premórbidas en el desarrollo, sobre todo del desarrollo motor y del lenguaje y disfunción en el área social. Dentro de estas alteraciones, la alteración en los aspectos sociales es la que alcanza un mayor grado de consistencia contrastando con la literatura revisada.

Un hallazgo inesperado es el menor porcentaje de diagnósticos psiquiátricos previos en las personas con esquizofrenia frente a las personas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos, sin embargo es importante clarificar que el instrumento utilizado para la evaluación de previos diagnósticos (KSADS- PL) no incluye precisamente los diagnósticos de trastornos de desarrollo del lenguaje, trastornos motores y de aprendizaje que son los que en base a la literatura previa pudieran ser más prevalentes en esta población. Por otro lado, en su tipificación del diagnóstico contempla únicamente los casos que llegan a cumplir los criterios diagnósticos puros. Por tanto, pasa por alto la psicopatología menor o rasgos psicopatológicos que no lleguen al rango de diagnóstico. Este tipo de antecedentes psicopatológicos, como síntomas del espectro del autismo o trastornos conductuales que no llegan a cumplir los criterios diagnósticos para los mismos han sido descritos ampliamente en esquizofrenia (Green et al., 1992; Russell et al., 1989) junto con la alta frecuencia de alteraciones del desarrollo motor y del lenguaje (R. F. Asarnow, 1999; Frangou et al., 2006).

Aunque la literatura señala que los antecedentes de trastornos mentales en infancia y adolescencia son frecuentes en los primeros episodios psicóticos, los estudios comparativos de antecedentes de trastornos mentales entre los distintos tipos de trastornos psicóticos son escasos y todavía más en la población de debut temprano.

En estudios de alto riesgo para el trastorno bipolar se han descrito altas tasas de trastornos de ansiedad de separación y de ansiedad generalizada (Henin et al., 2005).

La mayor frecuencia de antecedentes de trastornos de ansiedad en las personas con trastorno bipolar ha sido también constatada en estudios comparativos frente a poblaciones sin trastornos afectivos junto a otros antecedentes de trastornos del comportamiento (TDAH, trastornos oposicionistas desafiantes y trastornos de conducta) y enuresis. Los estudios muestran además que la presencia de este tipo de antecedentes está asociados a una edad de inicio más temprana del trastorno bipolar. De hecho, cada vez hay más literatura que apunta a que los trastornos de conducta y de ansiedad (Faedda et al., 1995; Kessler et al., 2001; Masi et al., 2001; J. Wozniak et al., 1995) son precursores importantes del trastorno bipolar pediátrico.

En la misma dirección que los hallazgos mencionados, nuestros resultados apuntan a que los antecedentes de trastornos de ansiedad y depresivos son frecuentes en el trastorno bipolar con síntomas psicóticos de inicio temprano, y añaden a lo aportado en otros estudios su valor de especificidad frente a las otras categorías de trastornos psicóticos de tal manera que la existencia de sintomatología temprana de ansiedad o depresión pudiera ser un marcador específico para el desarrollo del trastorno bipolar con síntomas psicóticos. La asociación de los trastornos depresivos con el trastorno bipolar, también se muestra en estudios comparativos entre población con riesgo genético para esquizofrenia y para trastorno bipolar, en los cuales se evidencia una mayor prevalencia de depresión en los hijos de personas con trastornos bipolares (Sanchez-Gistau et al., 2015).

Como se ha discutido anteriormente, la presencia de una mayor prevalencia de diagnósticos previos en la población con trastorno bipolar frente a la muestra de esquizofrenia podrían ser una posible explicación al peor rendimiento que muestran las personas con trastorno bipolar en su adolescencia temprana. En este caso el mal rendimiento escolar podría ser consecuencia de la presencia de un trastorno mental previo a la psicosis y no un marcador premórbido independiente. Futuros estudios en fases premórbidas de trastorno bipolar deben tener en cuenta la interrelación de ambas variables.

En general nuestros hallazgos apuntan a una alteración premórbida mayor y más temprana en el grupo de la esquizofrenia que en el trastorno bipolar con síntomas psicóticos. Los hallazgos relativos a la población con trastorno bipolar con síntomas psicóticos apuntan a la necesidad de identificar el posible inicio de la enfermedad en forma de episodios afectivos no psicóticos y a la posible comorbilidad como un componente importante de disfunción en épocas posteriores como el periodo de la adolescencia temprana.

7.3 HIPÓTESIS 3

LOS PATRONES LONGITUDINALES DE LAS TRES DIMENSIONES DEL AJUSTE PREMÓRBIDO (GLOBAL, ACADÉMICA Y SOCIAL) SERÁN DIFERENTES ENTRE SÍ Y ENTRE LOS TRES GRUPOS COMPARADOS, ENCONTRÁNDOSE UN PATRÓN LONGITUDINAL MÁS DETERIORANTE EN EL GRUPO DE LA ESQUIZOFRENIA

Además del estudio transversal de las variables premórbidas, la evolución que sufren estas variables a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo en cada grupo de trastornos psicóticos puede tener interés de cara a establecer trayectorias del neurodesarrollo en los diferentes grupos de trastornos psicóticos (Arango et al., 2014). Las diferencias existentes entre los patrones longitudinales de estas variables en las personas con psicosis frente a los controles normales podrían ser el reflejo de un desarrollo cerebral atípico.

Por otro lado, existen trabajos que sugieren que los cambios en el funcionamiento premórbido a lo largo de los diferentes periodos del desarrollo puede ser además un correlato importante de conversión a psicosis.

En nuestro estudio se objetivan diferencias entre los tres grupos comparados (esquizofrenia, trastorno bipolar y controles) en la magnitud de los cambios observados entre el periodo de la infancia y adolescencia tardía. En este sentido, y de acuerdo a nuestra Hipótesis 3, el grupo de personas con esquizofrenia es el que presenta un patrón del ajuste global más deteriorante entre la infancia y adolescencia temprana. Este primer hallazgo sugiere que el empeoramiento del ajuste global entre la infancia y adolescencia temprana podría

ser un marcador de vulnerabilidad o de transición a esquizofrenia. El deterioro del funcionamiento premórbido en las personas con esquizofrenia ha sido hallado en previos estudios y se asocia particularmente a la edad de inicio temprano.

Un segundo hallazgo relativo a los cambios observados entre el periodo de la infancia y el de la adolescencia es el mayor deterioro en la adaptación escolar que las personas con diagnóstico de esquizofrenia y de trastorno bipolar presentan frente al grupo control. Esto indicaría que, en las fases más inminentes al desarrollo de la psicosis, serían los aspectos adaptativos académicos, más que el rendimiento escolar, los más susceptibles al deterioro. De este modo el deterioro en la adaptación escolar entre la infancia y la adolescencia temprana podría representar un marcador de vulnerabilidad o de transición inespecífico de psicosis o de trastorno mental.

Los patrones longitudinales de las dimensiones social y académica del ajuste premórbido han sido también analizados por otros autores (Allen et al., 2005; Monte, Goulding, & Compton, 2008) y, aunque la mayoría de estos trabajos están realizados con población con diagnóstico de esquizofrenia de debut en edad adulta, también identifican unos patrones longitudinales diferenciados en las dos dimensiones del ajuste premórbido, y, en consonancia con lo encontrado en este estudio, es más frecuente un patrón de tipo deteriorante en la dimensión académica del ajuste premórbido que en la dimensión social. En estos estudios también se reporta que el patrón deteriorante en la dimensión académica del ajuste es más frecuente en los casos de inicio más temprano (Larsen et al., 2004). A pesar de que muchos de los estudios referentes a la asociación entre complicaciones obstétricas y psicosis muestran resultados positivos, nuestros hallazgos no encuentran diferencias significativas en la presencia de complicaciones obstétricas entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar con síntomas psicóticos de inicio temprano y el grupo control. Estudios más recientes que sí incluyen diferentes tipos de trastornos psicóticos encuentran un deterioro en el ajuste académico en todos los grupos de psicosis, apuntando a que puede ser un correlato inespecífico de psicosis (Tarbox et al., 2012).

Investigaciones con población de alto riesgo también replican la existencia de un deterioro del ajuste premórbido en la época de la adolescencia en las personas que acaban desarrollando psicosis que no tiene valor predictivo en el diagnóstico diferencial entre las diferentes psicosis (Tarbox et al., 2014).

Algunos de los trabajos mencionados reportan que el deterioro en la dimensión social entre la infancia y adolescencia tardía sí tendría mayor especificidad para el diagnóstico de esquizofrenia. Como se ha discutido anteriormente nuestros hallazgos también apuntan a que los aspectos sociales tendrían una mayor especificidad diagnóstica para la esquizofrenia, pero, a diferencia de estos estudios, en esta población de inicio temprano parece ser más indicativo el nivel de ajuste social en la infancia que el deterioro del mismo. En nuestra muestra la dimensión social no experimenta un cambio significativo entre la infancia y adolescencia temprana.

Por último las diferentes trayectorias longitudinales de ajuste premórbido observados en los aspectos sociales y académicos dentro de cada grupo de pacientes es consistente con lo observado en otros estudios (Allen et al., 2001; MacBeth & Gumley, 2008; Norman, Lewis, & Marshall, 2005; Strauss, Kokes, Klorman, & Sacksteder, 1977) y apoyan nuestra hipótesis de que el ajuste premórbido es un constructo que se compone de varias dimensiones que pueden ser independientes entre sí.

8 APORTACIONES, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

El presente estudio trata de aportar un mayor conocimiento sobre las diferencias existentes entre la población normal y dos de los principales trastornos psicóticos de inicio temprano, los trastornos del espectro de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, en los periodos previos al debut de la psicosis. Persigue dos propósitos fundamentales: profundizar a través de estos hallazgos en las posibles divergencias en los mecanismos etiopatogénicos de los distintos tipos de trastornos psicóticos, reflejadas por trayectorias y niveles de afectación premórbidos diferenciados y, en segundo lugar, tratar de buscar la aplicación de las diferencias encontradas en la mejora de la identificación precoz de los mismos.

A pesar de que existen estudios en población con psicosis de inicio temprano que comparan características premórbidas entre esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (Hollis, 2003; McClellan et al., 2004), estos son escasos. Por otro lado, en nuestro conocimiento este trabajo es el primero que analiza las dimensiones individuales del ajuste premórbido y otras variables premórbidas en psicosis de inicio temprano, utilizando un grupo comparativo de controles sanos. Nuestros resultados sugieren que tanto la esquizofrenia como el trastorno bipolar de inicio temprano son dos trastornos graves que comparten alteraciones en diferentes dominios antes del inicio de la enfermedad siendo la esquizofrenia de inicio temprano el trastorno que muestra los déficits más graves y tempranos.

Los aspectos relativos a la sociabilidad y aislamiento en épocas tempranas y la mayor prevalencia de anormalidades en el desarrollo motor y del lenguaje, parecen marcadores más específicos de vulnerabilidad a presentar esquizofrenia de inicio temprano, apoyando así la presencia de anormalidades en el neurodesarrollo más marcadas en este trastorno.

La presencia de trastornos mentales previos al inicio de la psicosis, sobre todo de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo muestran una mayor prevalencia en el grupo de trastorno bipolar con síntomas psicóticos, siendo necesaria su consideración en la detección e intervención temprana de estos trastornos.

Por último, aspectos más asociados a dominios cognitivos premórbidos como la baja inteligencia y dificultades adaptativas en ámbito escolar parecen ser marcadores más inespecíficos de vulnerabilidad a psicosis. Un deterioro progresivo en aspectos de adaptación escolar, más que un deterioro en rendimiento escolar, parece ser el aspecto del ajuste premórbido más susceptible a deterioro previo al debut del primer episodio psicótico.

De las diferentes alteraciones encontradas, la combinación de una triada de marcadores premórbidos: la capacidad intelectual previa, la relación con compañeros en el periodo de la infancia y la adaptación al colegio en la época de la adolescencia tardía junto con un bajo estatus socioeconómico y un bajo nivel en años de educación de los padres puede considerarse como un perfil de riesgo en población general para el desarrollo de un trastorno psicótico de inicio temprano.

Es importante seguir explorando la capacidad predictiva de éstas y otras variables premórbidas de cara a la mejora de la detección precoz. En este sentido sería interesante corroborar la capacidad predictiva de estas variables aplicándolas en otras poblaciones con psicosis, personas con alto riesgo, así como ver su capacidad predictiva de psicosis frente al desarrollo de otros trastornos mentales.

Dado que los profesores son profesionales con un conocimiento de los aspectos cognitivos sociales y adaptativos de los alumnos, el ámbito escolar es un marco adecuado para la implementación de algunas estrategias de detección temprana de psicosis.

A diferencia de los hallazgos en muestras adultas nuestros resultados apuntan a que, en la población de psicosis de inicio temprano, el efecto de las complicaciones obstétricas en el posterior desarrollo de psicosis es más débil. Únicamente las alteraciones prenatales asociadas al sangrado durante el embarazo han mostrado valores más cercanos a la significación estadística en esta población. Dadas las discrepancias de nuestros resultados con otros estudios, nos parece recomendable realizar nuevos estudios con tamaños muestrales más grandes para poder confirmar o descartar con plena seguridad el papel que desempeñan las alteraciones prenatales como factores de riesgo para el desarrollo de psicosis de inicio temprano. Aunque nuestros resultados no han sido concluyentes, esta es una línea de investigación de gran interés pues si llegara a confirmarse esta asociación las revisiones

periódicas de la embarazada y los buenos cuidados prenatales podrían ser un importante foco modificable en el campo de la prevención de la psicosis. Probablemente el seguimiento periódico y la protocolización de los cuidados prenatales en nuestro sistema sanitario sea clave para que no existan diferencias debidas a las complicaciones obstétricas entre la población con psicosis y los controles.

El seguir profundizando en algunos aspectos como el momento temporal del desarrollo donde se ponen de manifiesto las distintas alteraciones premórbidas, establecer conjuntos de factores de riesgo que tiendan a ocurrir conjuntamente y la interrelación entre ellos, puede ayudar a trazar mejor las trayectorias premórbidas de los diferentes trastornos psicóticos contribuyendo así a un mayor conocimiento de cómo se va gestando la enfermedad previamente a la aparición de los primeros síntomas psicóticos y por tanto a una mejor detección. Debemos seguir investigando también sobre la aplicación real de modelos de detección de riesgo multivariantes basados en la asociación de marcadores premórbidos. En este sentido es necesario probar su valor predictivo y su especificidad frente a otros trastornos mentales.

También es necesario explorar la utilidad de la asociación de las variables premórbidas con otras variables de tipo estructural o de funcionamiento cerebral, cognitivas y/o genéticas en interés de lograr una mejora en la detección precoz en el campo de la psicosis.

Los resultados de este trabajo deben interpretarse bajo el marco de ciertas limitaciones. Aunque a la luz de la literatura existente nuestra muestra es relativamente grande, al realizar la división entre grupos diagnósticos, los tamaños muestrales se reducen, en especial en la muestra de los trastornos bipolares, y este bajo tamaño muestral limita la capacidad de generalización de los resultados.

Teniendo en cuenta que alguno de los estudios existentes (Nicolson et al., 2000; Schaeffer & Ross, 2002) han mostrado que las personas con debut en la infancia tienen un patrón diferente de ajuste premórbido que las personas con debut en la adolescencia, nuestros criterios de inclusión en relación al rango de edad de debut, entre los 7 y los 17 años, y la falta de diferenciación en los análisis entre el grupo de inicio en la infancia (< de 13 años) y el de inicio en la adolescencia (13-18 años) puede contaminar algunos de los resultados.

Previo a la realización de los análisis de este estudio se valoró la distribución de esas dos poblaciones en nuestra muestra, pero dado el escaso número de sujetos con psicosis de inicio antes de los 13 años (cinco personas en el grupo de esquizofrenia y una persona en el grupo de trastorno bipolar) se desestimó esa opción en los análisis.

Otra limitación existente en este trabajo es la diferencia existente entre pacientes y controles en cuanto a capacidad intelectual, estatus socioeconómico y años de educación de los padres. Debido que tanto los pacientes como los controles vienen del mismo tipo de centros escolares y áreas geográficas, interpretamos que esas diferencias encontradas están más ligadas a la enfermedad (Castro-Fornieles et al., 2007), y por otro lado se ha tratado de controlar su influencia en los análisis estadísticos introduciéndolas como covariables.

Dado que la escala PAS explora el ajuste premórbido de forma retrospectiva podría ser susceptible a error secundario a la memoria. Sin embargo, en comparación a estudios realizados con población adulta, el intervalo de tiempo correspondiente al periodo premórbido en el caso de personas con debut temprano de la psicosis es mucho más corto y, por tanto, menos susceptible a errores de memoria.

Ello no obvia que, a partir de los resultados descritos en nuestro estudio, resulte más patente la conveniencia de estudios longitudinales de población infantil, que ayuden a comprender el modo en el que se gestan los trastornos mentales de inicio precoz, en especial las psicosis.

Dada la baja incidencia de los trastornos psicóticos de inicio temprano las poblaciones con riesgo genético, como hijos de personas con enfermedad mental o con alteraciones genéticas conocidas se están convirtiendo en un foco importante para lograr este objetivo (Sanchez-Gistau et al., 2015).

9 CONCLUSIONES

- 1) Las personas con psicosis de inicio temprano, tanto del grupo de la esquizofrenia como del grupo con trastorno psicótico bipolar, presentan más alteraciones que las personas sanas en el periodo premórbido anterior a la aparición de un primer episodio psicótico. Ambos grupos de trastornos psicóticos de inicio temprano presentan una capacidad intelectual más baja, una peor adaptación escolar y un peor ajuste global y social que las personas sanas, tanto en el periodo de la infancia como en el de la adolescencia temprana.
- 2) Existen aspectos diferenciales en el periodo premórbido entre las personas con esquizofrenia y las personas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos. Las personas con esquizofrenia, pero no las que presentan trastorno bipolar, muestran una mayor afectación en los periodos tempranos del desarrollo, especialmente en el área del desarrollo motor y del lenguaje, que el grupo control. Además, muestran peores puntuaciones en sociabilidad y aislamiento en la infancia que las personas con trastorno bipolar. En cambio, las personas con trastorno bipolar con síntomas psicóticos, muestran una mayor prevalencia de diagnósticos psiquiátricos previos al inicio de la psicosis, sobre todo trastornos de ansiedad y del estado de ánimo.
- 3) No se han encontrado evidencias que apoyen un papel relevante de las complicaciones obstétricas en el posterior desarrollo de un trastorno del espectro de la esquizofrenia y del trastorno bipolar con síntomas psicóticos de inicio temprano.
- 4) Ambos grupos de trastornos psicóticos de inicio temprano presentan un mayor deterioro en la adaptación escolar entre la infancia y la adolescencia temprana que el grupo control. Además, las personas con esquizofrenia presentan un mayor deterioro de su ajuste global entre la infancia y la adolescencia temprana que los controles.

- 5) El conjunto de las cinco variables constituido por los años de estudio de los padres, la capacidad intelectual del paciente, el estatus socioeconómico, la relación con los compañeros durante el periodo de la infancia y la adaptación al colegio en el periodo de la adolescencia tardía, predice con alta sensibilidad y especificidad la aparición de psicosis de inicio temprano en nuestra muestra.

10 BIBLIOGRAFÍA

- Addington, A. M., & Rapoport, J. L. (2009). The genetics of childhood-onset schizophrenia: when madness strikes the prepubescent. *Curr Psychiatry Rep*, 11(2), 156-161.
- Addington, J. (2003). The prodromal stage of psychotic illness: observation, detection or intervention? *J Psychiatry Neurosci*, 28(2), 93-97.
- Addington, J., & Addington, D. (2005). Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr Scand*, 112(1), 40-46.
- Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 99(1-3), 119-124.
- Addington, J., Van Mastrigt, S., & Addington, D. (2004). Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med*, 34(2), 277-284.
- Addington, J., Van Mastrigt, S., Hutchinson, J., & Addington, D. (2002). Pathways to care: help seeking behaviour in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 106(5), 358-364.
- Agnew-Blais, J. C., Buka, S. L., Fitzmaurice, G. M., Smoller, J. W., Goldstein, J. M., & Seidman, L. J. (2015). Early Childhood IQ Trajectories in Individuals Later Developing Schizophrenia and Affective Psychoses in the New England Family Studies. *Schizophr Bull*, 41(4), 817-823.
- Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C. T., Albus, K. E., Hamburger, S. D., Rumsey, J. M., et al. (1995). Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(10), 1273-1283.
- Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., et al. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*, 139(1-3), 116-128.
- Alvarez, E., Garcia-Ribera, C., Torrens, M., Udina, C., Guillamat, R., & Casas, M. (1987). Premorbid adjustment scale as a prognostic predictor for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 150, 411.
- Allen, D. N., Frantom, L. V., Strauss, G. P., & van Kammen, D. P. (2005). Differential patterns of premorbid academic and social deterioration in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 75(2-3), 389-397.

- Allen, D. N., Kelley, M. E., Miyatake, R. K., Gurklis, J. A., Jr., & van Kammen, D. P. (2001). Confirmation of a two-factor model of premorbid adjustment in males with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 27(1), 39-46.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV* (4 ed.). Washington (DC): American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5 Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Arlington, VA: Editorial Médica Panamericana.
- Amminger, G. P., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Alvarez-Jimenez, M., Herrman, H., et al. (2011). Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res*, 131(1-3), 112-119.
- Andersen, S. M., Randers, A., Jensen, C. M., Bisgaard, C., & Steinhausen, H. C. (2013). Preceding diagnoses to young adult bipolar disorder and schizophrenia in a nationwide study. *BMC Psychiatry*, 13, 343.
- Arango, C. (2002). Esquizofrenia: ¿Proceso atrófico, del desarrollo o ambos? *Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves* (pp. 37-55). Madrid: Aula Médica.
- Arango, C., Fraguas, D., & Parellada, M. (2014). Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr Bull*, 40 Suppl 2, S138-146.
- Arango, C., & Kahn, R. (2008). Progressive brain changes in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34(2), 310-311.
- Arango, C., Moreno, C., Martinez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., et al. (2008). Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophr Bull*, 34(2), 341-353.
- Aro, S., Aro, H., Salinto, M., & Keskimaki, I. (1995). Educational level and hospital use in mental disorders. A population-based study. *Acta Psychiatr Scand*, 91(5), 305-312.
- Asarnow, J. R., Tompson, M. C., & Goldstein, M. J. (1994). Childhood-onset schizophrenia: a followup study. *Schizophr Bull*, 20(4), 599-617.
- Asarnow, R. F. (1999). Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 8 Suppl 1, I5-8.
- Bain, M., Juszczak, E., McInneny, K., & Kendell, R. E. (2000). Obstetric complications and affective psychoses. Two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry*, 176, 523-526.

- Baldwin, P., Browne, D., Scully, P. J., Quinn, J. F., Morgan, M. G., Kinsella, A., et al. (2005). Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophr Bull*, 31(3), 624-638.
- Ballageer, T., Malla, A., Manchanda, R., Takhar, J., & Haricharan, R. (2005). Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(8), 782-789.
- Bassett, A. S. (1992). Chromosomal aberrations and schizophrenia. Autosomes. *Br J Psychiatry*, 161, 323-334.
- Berger, G. E., Wood, S., & McGorry, P. D. (2003). Incipient neurovulnerability and neuroprotection in early psychosis. *Psychopharmacol Bull*, 37(2), 79-101.
- Berrios, G. E. (2013). *Historia de los síntomas de los trastornos mentales: la psicopatología descriptiva desde el siglo XIX*: Fondo de Cultura Económica.
- Biederman, J., Petty, C., Faraone, S. V., & Seidman, L. (2004). Phenomenology of childhood psychosis: findings from a large sample of psychiatrically referred youth. *J Nerv Ment Dis*, 192(9), 607-614.
- Birmaher, B., & Axelson, D. (2006). Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Dev Psychopathol*, 18(4), 1023-1035.
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., et al. (2006). Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 63(2), 175-183.
- Boks, M. P., Liddle, P. F., Burgerhof, J. G., Knegtering, R., & van den Bosch, R. J. (2004). Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 110(1), 29-35.
- Bollini, A. M., Walker, E. F., & Mednick, S. (2005). Course of general cognitive functioning in high-risk individuals with psychosis outcomes. *Schizophr Res*, 79(2-3), 347-348.
- Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., & Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 64(3), 297-304.
- Burd, L., & Kerbeshian, J. (1987). A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26(3), 347-350.
- Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., Owens, D. C., & Johnstone, E. C. (1999). Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for

- developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med*, 29(5), 1161-1173.
- Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., & Wyatt, R. J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*, 8(3), 470-484.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., et al. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 59(5), 449-456.
- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., et al. (1997). Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry*, 154(11), 1544-1550.
- Cannon, M., Jones, P., Huttunen, M. O., Tanskanen, A., Huttunen, T., Rabe-Hesketh, S., et al. (1999). School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 56(5), 457-463.
- Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*, 26(2), 379-393.
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., et al. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65(1), 28-37.
- Cannon, T. D., Mednick, S. A., & Parnas, J. (1990). Antecedents of predominantly negative- and predominantly positive-symptom schizophrenia in a high-risk population. *Arch Gen Psychiatry*, 47(7), 622-632.
- Carlson, G. A., & Kashani, J. H. (1988). Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *J Affect Disord*, 15(3), 219-226.
- Carpenter, W. T. (2015). Attenuated psychosis syndrome: a new diagnostic class? *J Nerv Ment Dis*, 203(5), 325-327.
- Carpenter, W. T., & Tandon, R. (2013). Psychotic disorders in DSM-5: summary of changes. *Asian J Psychiatr*, 6(3), 266-268.
- Cassano, G. B., Pini, S., Saettoni, M., Rucci, P., & Dell'Osso, L. (1998). Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*, 59(2), 60-68.

- Castro-Fornieles, J., Baeza, I., de la Serna, E., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Graell, M., et al. (2011). Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(10), 1089-1098.
- Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., et al. (2007). The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res*, 91(1-3), 226-237.
- Centro de Investigación Biomédica en Red - CIBER. (2015). *Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. Informe de consenso de Recomendaciones*. Madrid: 3G comunicación gráfica.
- Cernis, E., Vassos, E., Brebion, G., McKenna, P. J., Murray, R. M., David, A. S., et al. (2015). Schizophrenia patients with high intelligence: A clinically distinct sub-type of schizophrenia? *Eur Psychiatry*, 30(5), 628-632.
- Clarke, M. C., Tanskanen, A., Huttunen, M., Leon, D. A., Murray, R. M., Jones, P. B., et al. (2011). Increased risk of schizophrenia from additive interaction between infant motor developmental delay and obstetric complications: evidence from a population-based longitudinal study. *Am J Psychiatry*, 168(12), 1295-1302.
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., & Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 150.
- Comings, D. E., & Comings, B. G. (1987). Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*, 44(11), 1023-1026.
- Cook, E. H., Jr., & Scherer, S. W. (2008). Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*, 455(7215), 919-923.
- Corcoran, C., Perrin, M., Harlap, S., Deutsch, L., Fennig, S., Manor, O., et al. (2009). Effect of socioeconomic status and parents' education at birth on risk of schizophrenia in offspring. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 44(4), 265-271.
- Cornblatt, B. A., Carrion, R. E., Addington, J., Seidman, L., Walker, E. F., Cannon, T. D., et al. (2012). Risk factors for psychosis: impaired social and role functioning. *Schizophr Bull*, 38(6), 1247-1257.
- Couture, S. M., Roberts, D. L., Penn, D. L., Cather, C., Otto, M. W., & Goff, D. (2006). Do baseline client characteristics predict the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia? *J Nerv Ment Dis*, 194(1), 10-14.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 381(9875), 1371-1379.

- Crow, T. J. (2000). Invited commentary on: functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. The genetics of asymmetry and psychosis. *Br J Psychiatry*, 176, 61-63.
- Crow, T. J., Done, D. J., & Sacker, A. (1995). Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245(2), 61-69.
- David, A. S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P., & Lewis, G. (1997). IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med*, 27(6), 1311-1323.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., & Mark, M. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1328-1335.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74(3), 129-140.
- Deshmukh, A., Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2002). Clinical signs of cerebellar dysfunction in schizophrenia, alcoholism, and their comorbidity. *Schizophr Res*, 57(2-3), 281-291.
- Dominguez, M. D., Fisher, H. L., Major, B., Chisholm, B., Rahaman, N., Joyce, J., et al. (2013). Duration of untreated psychosis in adolescents: ethnic differences and clinical profiles. *Schizophr Res*, 150(2-3), 526-532.
- Done, D. J., Crow, T. J., Johnstone, E. C., & Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*, 309(6956), 699-703.
- Done, D. J., Johnstone, E. C., Frith, C. D., Golding, J., Shepherd, P. M., & Crow, T. J. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ*, 302(6792), 1576-1580.
- Dragt, S., Nieman, D. H., Veltman, D., Becker, H. E., van de Fliert, R., de Haan, L., et al. (2011). Environmental factors and social adjustment as predictors of a first psychosis in subjects at ultra high risk. *Schizophr Res*, 125(1), 69-76.
- Duffy, A., Alda, M., Kutcher, S., Fusee, C., & Grof, P. (1998). Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 155(3), 431-433.
- Eggers, C. (1978). Course and prognosis of childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr*, 8(1), 21-36.

- Eiland, L., & Romeo, R. D. (2013). Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*, 249, 162-171.
- Ekstrom, M., Lykke Mortensen, E., Sorensen, H. J., & Mednick, S. A. (2006). Premorbid personality in schizophrenia spectrum: a prospective study. *Nord J Psychiatry*, 60(5), 417-422.
- Emsley, R., Rabinowitz, J., Medori, R., & Early Psychosis Global Working, G. (2007). Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res*, 89(1-3), 129-139.
- Faedda, G. L., Baldessarini, R. J., Suppes, T., Tondo, L., Becker, I., & Lipschitz, D. S. (1995). Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry*, 3(4), 171-195.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Wozniak, J., Mundy, E., Mennin, D., & O'Donnell, D. (1997). Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8), 1046-1055.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17(4), 319-334.
- Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (1994). Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence: a 15-year longitudinal study. *Pediatrics*, 94(5), 662-668.
- Fish, B., Marcus, J., Hans, S. L., Auerbach, J. G., & Perdue, S. (1992). Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandy smaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry*, 49(3), 221-235.
- Fraguas, D., de Castro, M. J., Medina, O., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., et al. (2008). Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? *Child Psychiatry Hum Dev*, 39(2), 137-145.
- Fraguas, D., Del Rey-Mejias, A., Moreno, C., Castro-Fornieles, J., Graell, M., Otero, S., et al. (2014). Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophr Res*, 152(1), 130-138.
- Frangou, S., Dakhil, N., Landau, S., & Kumari, V. (2006). Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord*, 8(1), 47-55.
- Garralda, E. (1983). Hallucinations in children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 22(3), 309-310.
- Gartner, J., Weintraub, S., & Carlson, G. A. (1997). Childhood-onset psychosis: evolution and comorbidity. *Am J Psychiatry*, 154(2), 256-261.

- Geddes, J. R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S. M., Bovet, P., Eagles, J. M., et al. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25(3), 413-423.
- Gelder, M. (2003). Introduction: Adolf Meyer and his influence on British psychiatry. *Hist Psychiatry*, 14(56 Pt 4), 475-492.
- Geller, B., Bolhofner, K., Craney, J. L., Williams, M., DelBello, M. P., & Gundersen, K. (2000). Psychosocial functioning in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(12), 1543-1548.
- Goldberg, J. F., & Ernst, C. L. (2004). Clinical correlates of childhood and adolescent adjustment in adult patients with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 192(3), 187-192.
- Golembo-Smith, S., Schiffman, J., Kline, E., Sorensen, H. J., Mortensen, E. L., Stapleton, L., et al. (2012). Premorbid multivariate markers of neurodevelopmental instability in the prediction of adult schizophrenia-spectrum disorder: a high-risk prospective investigation. *Schizophr Res*, 139(1-3), 129-135.
- Gonzalez-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Alvarez-Jimenez, M., Rodriguez-Sanchez, J. M., Pelayo-Teran, J. M., Perez-Iglesias, R., et al. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res*, 41(11), 968-977.
- Gooding, D. C., Braun, J. G., & Studer, J. A. (2006). Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: evidence of a specific deficit. *Schizophr Res*, 88(1-3), 169-178.
- Gooding, D. C., Shea, H. B., & Matts, C. W. (2005). Saccadic performance in questionnaire-identified schizotypes over time. *Psychiatry Res*, 133(2-3), 173-186.
- Gottesman, I. (1994). Complications to the complex inheritance of schizophrenia. *Clin Genet*, 46(1 Spec No), 116-123.
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1982). *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Green, W. H., Campbell, M., Hardesty, A. S., Grega, D. M., Padron-Gayol, M., Shell, J., et al. (1984). A comparison of schizophrenic and autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 23(4), 399-409.
- Green, W. H., Padron-Gayol, M., Hardesty, A. S., & Bassiri, M. (1992). Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(5), 968-976.
- Griffith, J. J., Mednick, S. A., Schulsinger, F., & Diderichsen, B. (1980). Verbal associative disturbances in children at high risk for schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 89(2), 125-131.

- Gunnell, D., Harrison, G., Rasmussen, F., Fouskakis, D., & Tynelius, P. (2002). Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry*, *181*, 298-305.
- Hafner, H., & Maurer, K. (2006). Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry*, *5*(3), 130-138.
- Haim, R., Rabinowitz, J., & Bromet, E. (2006). The relationship of premorbid functioning to illness course in schizophrenia and psychotic mood disorders during two years following first hospitalization. *J Nerv Ment Dis*, *194*(10), 791-795.
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., et al. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*, *178*, 506-517.
- Hartmann, E., Milofsky, E., Vaillant, G., Oldfield, M., Falke, R., & Ducey, C. (1984). Vulnerability to schizophrenia. Prediction of adult schizophrenia using childhood information. *Arch Gen Psychiatry*, *41*(11), 1050-1056.
- Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Hirshfeld-Becker, D. R., Sachs, G. S., Wu, Y., et al. (2007). Childhood antecedent disorders to bipolar disorder in adults: a controlled study. *J Affect Disord*, *99*(1-3), 51-57.
- Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Sachs, G. S., Hirshfeld-Becker, D. R., Siegel, R. S., et al. (2005). Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry*, *58*(7), 554-561.
- Heun, R., & Maier, W. (1993). The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, *181*(4), 220-226.
- Hilbe, J. M. (2009). *Logistic regression models*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Press.
- Ho, B. C., Andreasen, N. C., Flaum, M., Nopoulos, P., & Miller, D. (2000). Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(5), 808-815.
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *156*(9), 1336-1341.
- Hogg, B., Jackson, H. J., Rudd, R. P., & Edwards, J. (1990). Diagnosing personality disorders in recent-onset schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, *178*(3), 194-199.
- Hollingshead, A. B., & Frederick, C. (1964). Social Class and Mental Illness: A Community Study. *American Behavioral Scientist*, *8*(3), 30.

- Hollis, C. (1995). Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry*, 166(4), 489-495.
- Hollis, C. (2003). Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry*, 182, 37-44.
- Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (2000). *Applied logistic regression* (2nd ed.). New York: John Wiley & Sons.
- Isohanni, I., Jarvelin, M. R., Nieminen, P., Jones, P., Rantakallio, P., Jokelainen, J., et al. (1998). School performance as a predictor of psychiatric hospitalization in adult life. A 28-year follow-up in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychol Med*, 28(4), 967-974.
- Isohanni, M., Isohanni, I., Koponen, H., Koskinen, J., Laine, P., Lauronen, E., et al. (2004). Developmental precursors of psychosis. *Curr Psychiatry Rep*, 6(3), 168-175.
- Isohanni, M., Jones, P. B., Moilanen, K., Rantakallio, P., Veijola, J., Oja, H., et al. (2001). Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res*, 52(1-2), 1-19.
- Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, J., Friis, S., Melle, I., Opjordsmoen, S., et al. (2009). Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program. *Acta Psychiatr Scand*, 119(6), 494-500.
- Johnson, M. (1998). Nocturnal enuresis. *Urol Nurs*, 18(4), 259-273; quiz 274-255.
- Johnson, R. D., Oliver, P. L., & Davies, K. E. (2008). SNARE proteins and schizophrenia: linking synaptic and neurodevelopmental hypotheses. *Acta Biochim Pol*, 55(4), 619-628.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344(8934), 1398-1402.
- Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M., & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 155(3), 355-364.
- Kahn, H. S., Graff, M., Stein, A. D., Zybert, P. A., McKeague, I. W., & Lumey, L. H. (2008). A fingerprint characteristic associated with the early prenatal environment. *Am J Hum Biol*, 20(1), 59-65.

- Karlsgodt, K. H., Sun, D., Jimenez, A. M., Lutkenhoff, E. S., Willhite, R., van Erp, T. G., et al. (2008). Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia. *Dev Psychopathol*, 20(4), 1297-1327.
- Kendall, T., Hollis, C., Stafford, M., Taylor, C., & Guideline Development, G. (2013). Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*, 346, f150.
- Kendell, R. E., McInnery, K., Juszczak, E., & Bain, M. (2000). Obstetric complications and schizophrenia. Two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry*, 176, 516-522.
- Kendler, K. S., Gruenberg, A. M., & Kinney, D. K. (1994). Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51(6), 456-468.
- Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O'Hare, A., Spellman, M., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50(7), 527-540.
- Keshavan, M. S., Haas, G. L., Kahn, C. E., Aguilar, E., Dick, E. L., Schooler, N. R., et al. (1998). Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res*, 32(3-4), 161-167.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., & Ries Merikangas, K. (2001). Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry*, 49(12), 1002-1014.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 709-717.
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., et al. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*, 166(1), 50-57.
- Kolvin, I. (1971). Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry*, 118(545), 381-384.
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*, 7(6), 483-496.
- Kraepelin, E. (1896). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth.
- Kraepelin, E. (2007). *Compendium der Psychiatrie: zum Gebrauch für Studierende und Ärzte*: VDM Publishing.

- Kremen, W. S., Buka, S. L., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Koren, D., & Tsuang, M. T. (1998). IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*, *155*(5), 672-677.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., et al. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *41*(1-2), 15-30.
- Kutcher, S., Robertson, H. A., & Bird, D. (1998). Premorbid functioning in adolescent onset bipolar I disorder: a preliminary report from an ongoing study. *J Affect Disord*, *51*(2), 137-144.
- Lane, E. A., & Albee, G. W. (1968). On childhood intellectual decline of adult schizophrenics: a reassessment of an earlier study. *J Abnorm Psychol*, *73*(2), 174-177.
- Larsen, T. K., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., Melle, I., Opjordsmoen, S., et al. (2004). Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry*, *185*, 108-115.
- Larsen, T. K., McGlashan, T. H., Johannessen, J. O., & Vibe-Hansen, L. (1996). First-episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull*, *22*(2), 257-269.
- Larsen, T. K., McGlashan, T. H., & Moe, L. C. (1996). First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull*, *22*(2), 241-256.
- Laurens, K. R., Luo, L., Matheson, S. L., Carr, V. J., Raudino, A., Harris, F., et al. (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*, 205.
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M., & Bo Mortensen, P. (2007). A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a danish population-based cohort. *J Clin Psychiatry*, *68*(11), 1673-1681.
- Leask, S. J., & Crow, T. J. (2005). Lateralization of verbal ability in pre-psychotic children. *Psychiatry Res*, *136*(1), 35-42.
- Leask, S. J., Done, D. J., & Crow, T. J. (2002). Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br J Psychiatry*, *181*, 387-392.
- Levitt, J. J., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Faux, S. F., & Ludwig, A. S. (1994). Premorbid adjustment in schizophrenia: implications for psychosocial and ventricular pathology. *Schizophr Res*, *12*(2), 159-168.
- Lezak, M., Howieson, D., Loring, D., Hannay, J., & Fischer, J. (1995). *Neuropsychological assessment* (3) Oxford University Press. New York: Oxford University Press.

- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., et al. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49(6), 487-499.
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., et al. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, 50(11), 884-897.
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 31(4), 281-294.
- Lohr, D., & Birmaher, B. (1995). Psychotic disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 4, 237-254.
- Lolich, M., Vazquez, G., & Leiderman, E. A. (2010). [First psychotic episode in bipolar disorder: clinical differentiation and functional impact in an Argentinean national sample]. *Vertex*, 21(94), 418-427.
- MacBeth, A., & Gumley, A. (2008). Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal. *Acta Psychiatr Scand*, 117(2), 85-99.
- MacCabe, J. H., Lambe, M. P., Cnattingius, S., Sham, P. C., David, A. S., Reichenberg, A., et al. (2010). Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry*, 196(2), 109-115.
- MacCabe, J. H., Lambe, M. P., Cnattingius, S., Torrang, A., Bjork, C., Sham, P. C., et al. (2008). Scholastic achievement at age 16 and risk of schizophrenia and other psychoses: a national cohort study. *Psychol Med*, 38(8), 1133-1140.
- Malla, A., Norman, R., Scholten, D., Manchanda, R., & McLean, T. (2005). A community intervention for early identification of first episode psychosis: impact on duration of untreated psychosis (DUP) and patient characteristics. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 40(5), 337-344.
- Marenco, S., Weinberger, D. R., & Schreurs, B. G. (2003). Single-cue delay and trace classical conditioning in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53(5), 390-402.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62(9), 975-983.
- Masi, G., Toni, C., Perugi, G., Mucci, M., Millepiedi, S., & Akiskal, H. S. (2001). Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity. *Can J Psychiatry*, 46(9), 797-802.

- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2), 148-157.
- McClellan, J., Breiger, D., McCurry, C., & Hlastala, S. A. (2003). Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(6), 666-672.
- McClellan, J., McCurry, C., Speltz, M. L., & Jones, K. (2002). Symptom factors in early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(7), 791-798.
- McClellan, J., Prezbindowski, A., Breiger, D., & McCurry, C. (2004). Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophr Res*, 68(1), 21-26.
- McGlashan, T. H., & Hoffman, R. E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*, 57(7), 637-648.
- McGorry, P. D., Purcell, R., Goldstone, S., & Amminger, G. P. (2011). Age of onset and timing of treatment for mental and substance use disorders: implications for preventive intervention strategies and models of care. *Curr Opin Psychiatry*, 24(4), 301-306.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., & Phillips, L. J. (2003). The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull*, 29(4), 771-790.
- McIntosh, A. M., Owens, D. C., Moorhead, W. J., Whalley, H. C., Stanfield, A. C., Hall, J., et al. (2011). Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biol Psychiatry*, 69(10), 953-958.
- McKenna, K., Gordon, C. T., & Rapoport, J. L. (1994). Childhood-onset schizophrenia: timely neurobiological research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(6), 771-781.
- Monte, R. C., Goulding, S. M., & Compton, M. T. (2008). Premorbid functioning of patients with first-episode nonaffective psychosis: a comparison of deterioration in academic and social performance, and clinical correlates of Premorbid Adjustment Scale scores. *Schizophr Res*, 104(1-3), 206-213.
- Moreno, C., Laje, G., Blanco, C., Jiang, H., Schmidt, A. B., & Olfson, M. (2007). National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*, 64(9), 1032-1039.
- Moreno, D., Moreno-Iniguez, M., Vigil, D., Castro-Fornieles, J., Ortuno, F., Gonzalez-Pinto, A., et al. (2009). Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 18(3), 180-184.

- Mouridsen, S. E., & Hauschild, K. M. (2008). A longitudinal study of schizophrenia- and affective spectrum disorders in individuals diagnosed with a developmental language disorder as children. *J Neural Transm (Vienna)*, 115(11), 1591-1597.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295(6600), 681-682.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & van Os, J. (2005). Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med*, 35(5), 733-741.
- Nicolson, R., Lenane, M., Singaracharlu, S., Malaspina, D., Giedd, J. N., Hamburger, S. D., et al. (2000). Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *Am J Psychiatry*, 157(5), 794-800.
- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., et al. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, 160(11), 2060-2062.
- Nordentoft, M., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2011). Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(10), 1058-1064.
- Norman, R. M., Lewis, S. W., & Marshall, M. (2005). Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry Suppl*, 48, s19-23.
- Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R. M., Cnattingius, S., Lambe, M. P., Yin, L., et al. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*, 69(6), E1-8.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, 10(2), 300-312.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Gitlin, M., Ventura, J., Goldstein, M. J., Snyder, K. S., et al. (1992). Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull*, 18(3), 387-425.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Ventura, J., Gitlin, M., Subotnik, K. L., Snyder, K. S., et al. (1994). The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 382, 58-64.
- Nurjono, M., Lee, J., & Chong, S. A. (2012). A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 10(2), 61-70.
- Olin, S. C., & Mednick, S. A. (1996). Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophr Bull*, 22(2), 223-240.

- Olvet, D. M., Burdick, K. E., & Cornblatt, B. A. (2013). Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature. *Cogn Neuropsychiatry*, 18(1-2), 129-145.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *CIE-10. Trastornos mentales y del Comportamiento. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico*. Madrid: MEDITOR.
- Ott, S. L., Spinelli, S., Rock, D., Roberts, S., Amminger, G. P., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1998). The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 31(1), 1-11.
- Owen, M. J., Lewis, S. W., & Murray, R. M. (1988). Obstetric complications and schizophrenia: a computed tomographic study. *Psychol Med*, 18(2), 331-339.
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1785-1804.
- Perrin, M. A., Chen, H., Sandberg, D. E., Malaspina, D., & Brown, A. S. (2007). Growth trajectory during early life and risk of adult schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 191, 512-520.
- Phillips, L. (1953). Case history data and prognosis in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 117(6), 515-525.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H. Y., Lubin, G., Harvey, P. D., et al. (2006). Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(2), 193-207.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., et al. (2002). A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 159(12), 2027-2035.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M. A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., et al. (2006). Premorbid intra-individual variability in intellectual performance and risk for schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res*, 85(1-3), 49-57.
- Reisman, J. M. (1991). *A history of clinical psychology* (2nd ed.). New York: Taylor & Francis Group.
- Rietschel, M., Georgi, A., Schmael, C., Schirmbeck, F., Strohmaier, J., Boesshenz, K. V., et al. (2009). Premorbid adjustment: a phenotype highlighting a distinction rather than an overlap between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 110(1-3), 33-39.

- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., et al. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56(3), 241-247.
- Rosso, I. M., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Gasperoni, T. L., Sanchez, L. E., Hadley, T., et al. (2000). Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*, 26(2), 367-378.
- Rothstein, A. (1981). Hallucinatory phenomena in childhood. A critique of the literature. *J Am Acad Child Psychiatry*, 20(3), 623-635.
- Russell, A. T., Bott, L., & Sammons, C. (1989). The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28(3), 399-407.
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr*, 2(4), 315-337.
- Sabb, F. W., van Erp, T. G., Hardt, M. E., Dapretto, M., Caplan, R., Cannon, T. D., et al. (2010). Language network dysfunction as a predictor of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 116(2-3), 173-183.
- Sacker, A., Done, D. J., Crow, T. J., & Golding, J. (1995). Antecedents of schizophrenia and affective illness. Obstetric complications. *Br J Psychiatry*, 166(6), 734-741.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2008). Esquizofrenia de inicio en la infancia *Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta / Psiquiatría Clínica* (10^a ed., pp. 1289-1293). Barcelona: Wolters Kluwer Health España, S.A.
- Sanctis, S. (1909). Quadri clinici di Dementia praecox nell'infanzia e nella fanciullezza. *Riv. Ital. di Neuropatol. Psichiatr. de Electroter, II*(fasc III), 97-104.
- Sanchez-Gistau, V., Romero, S., Moreno, D., de la Serna, E., Baeza, I., Sugranyes, G., et al. (2015). Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: A controlled study. *Schizophr Res*, 168(1-2), 197-203.
- Schaeffer, J. L., & Ross, R. G. (2002). Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(5), 538-545.
- Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., & Ruhrmann, S. (2011). The near Babylonian speech confusion in early detection of psychosis. *Schizophr Bull*, 37(4), 653-655.
- Schulz, J., Sundin, J., Leask, S., & Done, D. J. (2014). Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophr Bull*, 40(1), 143-151.

- Seidman, L. J., Buka, S. L., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2006). Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(2), 225-242.
- Seidman, L. J., Cherkerzian, S., Goldstein, J. M., Agnew-Blais, J., Tsuang, M. T., & Buka, S. L. (2013). Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol Med*, 43(1), 119-131.
- Shenton, M. E., Frumin, M., McCarley, R. W., Maier, S., Wesin, C. F., Fischer, I. A., et al. (2001). MR morphometric findings in schizophrenia. In D. R. S. Dougherty & J. Rosenbaum (Eds.), *Psychiatric neuroimaging strategies: research and clinical application*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Sigurdsson, E., Fombonne, E., Sayal, K., & Checkley, S. (1999). Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*, 174, 121-127.
- Silverstein, M. L., Mavrolefteros, G., & Turnbull, A. (2003). Premorbid factors in relation to motor, memory, and executive functions deficits in adult schizophrenia. *Schizophr Res*, 61(2-3), 271-280.
- Skokou, M., & Gourzis, P. (2014). Demographic features and premorbid personality disorder traits in relation to age of onset and sex in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res*, 215(3), 554-559.
- Sorensen, H. J., Mortensen, E. L., Parnas, J., & Mednick, S. A. (2006). Premorbid neurocognitive functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Bull*, 32(3), 578-583.
- Spencer, E. K., & Campbell, M. (1994). Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull*, 20(4), 713-725.
- Starling, J., Williams, L. M., Hainsworth, C., & Harris, A. W. (2013). The presentation of early-onset psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 47(1), 43-50.
- Strauss, J. S., Kokes, R. F., Klorman, R., & Sacksteder, J. L. (1977). Premorbid adjustment in schizophrenia: concepts, measures, and implications. Part I. The concept of premorbid adjustment. *Schizophr Bull*, 3(2), 182-185.
- Strejilevich, S., & Retamal Carrasco, P. (2003). [Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentine and Chile]. *Vertex*, 14(54), 245-252.
- Talbot, K. (2009). The sandy (sdy) mouse: a dysbindin-1 mutant relevant to schizophrenia research. *Prog Brain Res*, 179, 87-94.
- Talovic, S. A., Mednick, S. A., Schulsinger, F., & Falloon, I. R. (1980). Schizophrenia in high-risk subjects: prognostic maternal characteristics. *J Abnorm Psychol*, 89(3), 501-504.

- Tarbox, S. I., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Perkins, D. O., et al. (2013). Premorbid functional development and conversion to psychosis in clinical high-risk youths. *Dev Psychopathol*, 25(4 Pt 1), 1171-1186.
- Tarbox, S. I., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Perkins, D. O., et al. (2014). Functional development in clinical high risk youth: prediction of schizophrenia versus other psychotic disorders. *Psychiatry Res*, 215(1), 52-60.
- Tarbox, S. I., Brown, L. H., & Haas, G. L. (2012). Diagnostic specificity of poor premorbid adjustment: comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorder with psychotic features. *Schizophr Res*, 141(1), 91-97.
- Tarbox, S. I., & Pogue-Geile, M. F. (2008). Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull*, 134(4), 561-583.
- Tarrant, C. J., & Jones, P. B. (1999). Precursors to schizophrenia: do biological markers have specificity? *Can J Psychiatry*, 44(4), 335-349.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Henriksson, M., Cannon, M., Kieseppa, T., Laaksonen, I., et al. (2005). Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1904-1910.
- Tohen, M., Khalsa, H. M., Salvatore, P., Vieta, E., Ravichandran, C., & Baldessarini, R. J. (2012). Two-year outcomes in first-episode psychotic depression the McLean-Harvard First-Episode Project. *J Affect Disord*, 136(1-2), 1-8.
- Tondo, L., Lepri, B., Cruz, N., & Baldessarini, R. J. (2010). Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*, 121(6), 446-452.
- Torrey, E. F., Hersh, S. P., & McCabe, K. D. (1975). Early childhood psychosis and bleeding during pregnancy. A prospective study of gravid women and their offspring. *J Autism Child Schizophr*, 5(4), 287-297.
- Touchette, E., Petit, D., Paquet, J., Tremblay, R. E., Boivin, M., & Montplaisir, J. Y. (2005). Bed-wetting and its association with developmental milestones in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159(12), 1129-1134.
- Ulloa, R. E., Birmaher, B., Axelson, D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Ryan, N. D., et al. (2000). Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(3), 337-345.
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresan, A., Apiquian, R., et al. (2006). [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Esp Psiquiatr*, 34(1), 36-40.

- Vallejo Ruiloba, J. (2011). *Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría* (7ª ed.). Barcelona: Masson.
- Valles, V., Van Os, J., Guillamat, R., Gutierrez, B., Campillo, M., Gento, P., et al. (2000). Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res*, 42(2), 83-90.
- van Kammen, D. P., Agren, H., Yao, J. K., O'Connor, D. T., Gurklis, J., & Peters, J. L. (1994). Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151(3), 379-384.
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 72(9), 1250-1256.
- Van Os, J., Jones, P., Sham, P., Bebbington, P., & Murray, R. M. (1998). Risk factors for onset and persistence of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33(12), 596-605.
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374(9690), 635-645.
- van Os, J., Rutten, B. P., & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull*, 34(6), 1066-1082.
- van Os, J., Wright, P., & Murray, R. (1997). Follow-up studies of schizophrenia I: Natural history and non-psychopathological predictors of outcome. *Eur Psychiatry*, 12 Suppl 5, 327s-341s.
- Vantalon, V., & Cohen, D. M. (2004). [Attention deficit-hyperactivity disorder or juvenile mania]. *Arch Pediatr*, 11(12), 1484-1489.
- Vieta, E., Angst, J., Reed, C., Bertsch, J., Haro, J. M., & board, E. a. (2009). Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J Affect Disord*, 118(1-3), 118-123.
- Vocisano, C., Klein, D. N., Keefe, R. S., Dienst, E. R., & Kincaid, M. M. (1996). Demographics, family history, premorbid functioning, developmental characteristics, and course of patients with deteriorated affective disorder. *Am J Psychiatry*, 153(2), 248-255.
- Volkmar, F. R. (1996). Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(7), 843-851.
- Volkmar, F. R., Cohen, D. J., Hoshino, Y., Rende, R. D., & Paul, R. (1988). Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychol Med*, 18(1), 191-201.

- Vourdas, A., Pipe, R., Corrigall, R., & Frangou, S. (2003). Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 62(1-2), 13-22.
- Vyas, N. S., Hadjulis, M., Vourdas, A., Byrne, P., & Frangou, S. (2007). The Maudsley early onset schizophrenia study. Predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16(7), 465-470.
- Walker, E., & Lewine, R. J. (1990). Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. *Am J Psychiatry*, 147(8), 1052-1056.
- Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev*, 104(4), 667-685.
- Watkins, J. M., Asarnow, R. F., & Tanguay, P. E. (1988). Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry*, 29(6), 865-878.
- Watt, N. F., & Lubensky, A. W. (1976). Childhood roots of schizophrenia. *J Consult Clin Psychol*, 44(3), 363-375.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Werry, J. S. (1992). Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord*, 22(4), 601-624.
- Werry, J. S., McClellan, J. M., Andrews, L. K., & Ham, M. (1994). Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20(4), 619-630.
- Werry, J. S., McClellan, J. M., & Chard, L. (1991). Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30(3), 457-465.
- Westphal, A., Schelinski, S., Volkmar, F., & Pelphrey, K. (2013). Revisiting regression in autism: Heller's dementia infantilis. Includes a translation of Uber Dementia Infantilis. *J Autism Dev Disord*, 43(2), 265-271.
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum Brain Mapp*, 28(3), 228-237.
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165(5), 579-587.
- Wozniak, J., Biederman, J., Kiely, K., Ablon, J. S., Faraone, S. V., Mundy, E., et al. (1995). Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(7), 867-876.

- Wozniak, J. R., Block, E. E., White, T., Jensen, J. B., & Schulz, S. C. (2008). Clinical and neurocognitive course in early-onset psychosis: a longitudinal study of adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Early Interv Psychiatry, 2*(3), 169-177.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A. S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., et al. (2004). A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry, 61*(4), 354-360.
- Zornberg, G. L., Buka, S. L., & Tsuang, M. T. (2000). The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr Bull, 26*(2), 249-256.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol, 86*(2), 103-126.