

M.A. Parrilla-Escobar^{1*}
S. Cerezo Corredera¹
B. García Díez¹
C. de Andrés Lobo¹
C. de Cáceres Riol¹
M.A. Maniega Rubio¹
V. Molina Rodríguez¹

1. Servicio de Psiquiatría. Sección de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

***AUTOR DE CORRESPONDENCIA:**

María Avelina Parrilla-Escobar
María Avelina Parrilla Escobar
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
C/Ramón y Cajal, 3
47003 Valladolid
Correo electrónico: mparrillae@saludcastillayleon.es
ORCID: [0000-0003-2673-3520](https://orcid.org/0000-0003-2673-3520)

*Función ejecutiva, lenguaje pragmático y perfiles psicopatológicos según la CBCL en niños con trastornos del neurodesarrollo y antecedentes familiares de esquizofrenia***

Executive function, pragmatic language and CBCL psychopathological profiles in children with neurodevelopmental disorders and family history of schizophrenia

**Los resultados del presente artículo han sido presentados en formato poster en el 63 Congreso Nacional de AEPNYA (Oviedo, mayo 2019). Este trabajo no contó con financiación externa.

RESUMEN

Introducción: La escala CBCL de Achenbach completada por padres evalúa un amplio rango de problemas conductuales y emocionales de inicio en la infancia. Sus subescalas “retraimiento-depresión” y principalmente “problemas de pensamiento” se han propuesto como medida de detección de riesgo de psicosis en adolescentes. Dentro de los posibles endofenotipos de la esquizofrenia se plantean la disfunción ejecutiva y la alteración en el lenguaje pragmático.

Objetivos: Identificar mediante ambas subescalas de la CBCL un subgrupo de niños y adolescentes con puntuaciones elevadas entre los pacientes que consultan en psiquiatría infantil por trastornos del neurodesarrollo y que tienen antecedentes familiares de esquizofrenia.

Material y métodos: Los padres completan la escala CBCL de Achenbach, CCC-Childrens Communication Checklist- (evaluación del lenguaje pragmático) y BRIEF-2 (evaluación conductual de la función ejecutiva).

Resultados: Se incluyeron 21 niños (16 niños; 5 niñas). Edad media 11,4 años. Los diagnósticos principales fueron TDAH (66,7%), trastorno de aprendizaje (9,5%) y TEA (9,5%). Las dos subescalas de la CBCL “retraimiento-depresión” y “problemas de pensamiento” discriminan dos grupos, uno con afectación (n=11) con puntuaciones por encima del Pc70 y otro sin afectación (n=10) con puntuaciones inferiores al Pc70. Los casos con afectación mostraron más dificultades en el lenguaje pragmático y función ejecutiva que los del grupo sin afectación.

Conclusiones: Realizar una evaluación dimensional más completa de la psicopatología, como la que ofrece la CBCL, en niños con trastornos del neurodesarrollo y antecedentes familiares de esquizofrenia puede ayudar a describir mejor las dificultades premórbidas e identificar casos susceptibles de seguimiento longitudinal e intervención precoz.

Palabras clave: trastornos del desarrollo neurológico, espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, endofenotipos, función ejecutiva, trastorno de la comunicación social.

ABSTRACT

Introduction: The CBCL is a standardized form that parents fill out to describe their children's behavioral and emotional problems. Previous studies have suggested that two subscales, "withdrawal-depressed" and mainly "thought problems" may have utility as a psychosis risk screening measure in youth. Executive function and higher-order language dysfunctions have been postulated as potential endophenotypes for schizophrenia.

Objectives: To identify by means of the two CBCL subscales mentioned above, a group of children and adolescents with higher ratings amongst those patients attending an outpatient psychiatric clinic, who present a neurodevelopmental disorder and a family history of schizophrenia

Material and methods: Parents filled out CBCL, CCC-Childrens Communication Checklist- (evaluates pragmatic language) and BRIEF-2 (Behavior Rating Inventory of Executive Function).

Results: Twenty-one children were included (16 males; 5 females). Mean age 11,4 y/o. Main diagnoses were ADHD (66,7%), Learning Disorder (9,5%) and ASD (9,5%). CBCL subscales "withdrawn-depressed" and "thought problems" discriminated two groups. One with higher ratings (above Pc70) showing the presence of symptoms (n=11) and the other with lower ratings (below Pc70) indicating symptom absence (n=10). The first group showed more pragmatic language difficulties as well as poorer executive function.

Conclusions: A more comprehensive dimensional evaluation of the psychopathology of children with neurodevelopmental disorders and family history of schizophrenia, by means of CBCL, may provide a better description of premorbid difficulties, helping to identify more vulnerable cases for long term follow up and early intervention.

Keywords: neurodevelopmental disorders, schizophrenia spectrum and other psychotic disorders, endophenotypes, executive function, social communication disorder.

INTRODUCCIÓN

El papel del neurodesarrollo es central en los modelos explicativos actuales de la etiopatogenia de la esquizofrenia (1)(2)(3). Se han descrito anomalías premórbidas en la infancia en pacientes diagnosticados en la edad adulta en comparación con controles. En relación con personas afectas de trastorno bipolar, las anomalías del ajuste premórbido parecen ser mayores en esquizofrenia (4). Se denomina continuidad heterotípica en psicopatología a que las conductas pueden cambiar en "forma" reflejando el mismo "proceso" básico. En este sentido ha sido descrito que existe continuidad entre el aislamiento social, conducta extravagante impredecible y déficit de atención en la infancia con la psicosis esquizofrénica en la edad adulta (5). Si se asume, por tanto, un proceso subyacente a un trastorno o enfermedad, cuyas manifestaciones conductuales cambian a lo largo del tiempo (1) parece conveniente una mejor descripción de fenotipos conductuales a lo largo de la infancia y adolescencia en poblaciones consideradas de mayor riesgo. En los estados de "alto riesgo" de psicosis, la psicopatología se muestra en el espectro psicótico, de una forma más breve o atenuada, mientras que en la infancia las anomalías observables no se solapan con las características propias de la esquizofrenia; la descripción de fenotipos conductuales a lo largo del desarrollo pueden aportar más al estudio de la denominada etapa premórbida (1).

Las evaluaciones realizadas por clínicos para determinar estados prodrómicos o estado mental de riesgo (Entrevista estructurada para síndromes prodrómicos-SIPS- o Entrevista para la evaluación general de los estados mentales de alto riesgo-CAARMS-) requieren tiempo de formación del profesional y una entrevista detenida con el paciente, además de no estar adaptadas para su uso en la infancia. De forma similar ocurre con las entrevistas de síntomas básicos, difíciles de llevar a la práctica con niños y sin validación en castellano (6). Con el objeto de realizar una evaluación dimensional de la psicopatología, mediante escalas de amplio uso que puedan ayudar como screening inicial, algunos

grupos han empleado evaluaciones dimensionales del temperamento (7) y han incluido diagnósticos subumbral. Otros han empleado la subescala “atipicidad” de la BASC-2 (Behavior Assessment System for Children) (8) y dos subescalas de la CBCL.

La escala CBCL (Child Behavior Check List) describe un amplio rango de problemas clínicos observables por padres/cuidadores durante la infancia y adolescencia (9). Mayores puntuaciones implican más síntomas en las áreas exploradas. Sus subescalas, “retramiento-depresión” y “problemas de pensamiento” se han propuesto como posible screening para la identificación de adolescentes con riesgo de desarrollo de psicosis en la población general, siendo incluso más discriminativa la segunda (10). Esta misma escala ha sido empleada en estudios de cohortes en los que el seguimiento longitudinal ha mostrado que puntuaciones generales elevadas a los 5 y 14 años de edad (y en concreto problemas de pensamiento, atención y sociales) se asociaba con diagnóstico de psicosis no afectiva a los 21 años, sobre todo en varones (11)(12).

Además, estudios genéticos que evalúan la predisposición para padecer ciertas enfermedades, mediante el cálculo del riesgo poligénico, han encontrado una asociación positiva fuerte entre el riesgo genético para sufrir esquizofrenia y puntuaciones elevadas en la subescala “problemas de pensamiento” de la CBCL a los 10 años de edad (13).

En la investigación en esquizofrenia está cobrando especial interés el concepto de endofenotipo. Diferentes déficits neuropsicológicos, entre ellos la disfunción ejecutiva, se han postulado como endofenotipos de la esquizofrenia, presentes en familiares no afectados (14), entre ellos la memoria de trabajo (15). De forma similar, una alteración en el lenguaje pragmático se ha planteado como un endofenotipo neurolingüístico (16).

Nuestra hipótesis es que podemos identificar un subgrupo de niños y adolescentes con más sintomatología en la esfera “problemas de pensamiento” entre los pacientes que consultan en psiquiatría infantil por trastornos del neurodesarrollo y que presentan antecedentes familiares de esquizofrenia y que este subgrupo tendrá mayor disfunción ejecutiva y afectación del lenguaje pragmático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión y exclusión

El diseño del estudio es observacional descriptivo transversal. Se ofrece participar a pacientes con edades comprendidas entre los 6 y 16 años que acuden a consulta a una USMIJ y que cumplan dos premisas: Diagnóstico de un trastorno del neurodesarrollo (según criterios DSM-5 que incluye TDAH, trastornos de la comunicación, trastornos del aprendizaje, trastornos motores o trastorno del espectro autista) y antecedentes familiares (primer o segundo grado) de diagnóstico en el espectro de la esquizofrenia. El diagnóstico de los pacientes es clínico y se realiza según criterios DSM-5 por el psiquiatra de referencia. Todos los pacientes presentan un CGAS (Child Global Assessment of Functioning) (17) menor de 70. El diagnóstico del familiar afecto es el referido verbalmente por la familia.

Se excluyen pacientes con Capacidad Intelectual Total (CIT) menor de 70, diagnóstico de psicosis o estado prodrómico, enfermedad neurológica o antecedente de TCE moderado-severo.

Procedimiento

Los padres o cuidadores principales de los pacientes firman el consentimiento informado aprobado por el comité de bioética del hospital y completan tres escalas de valoración de síntomas en sus hijos: escala CBCL de Achenbach (Children Behavior Checklist), CCC (Childrens Communication Checklist) y BRIEF-2 (evaluación conductual de la función ejecutiva). Las escalas fueron completadas por uno o ambos padres (o cuidador principal) en el hospital en presencia de estudiantes de sexto curso del grado de medicina para resolver posibles dudas. En ninguno de los casos los padres afectados de esquizofrenia completaron las escalas. Los menores de edad fueron informados del estudio y los menores maduros proporcionaron asentimiento.

Instrumentos empleados

Escala CBCL (Child Behavior Checklist) de ASEBA (Achenbach System of Empirically Based Assessment) (9): Se trata de una escala completada por el cuidador principal que evalúa un amplio rango de problemas conductuales y emocionales que pueden estar presentes en la infancia. Cada ítem se puntúa como 0 (no), 1 (a veces), 2 (muy a menudo). Se obtiene una puntuación global, dos grandes grupos (problemas internalizantes y problemas externalizantes) así como subescalas más específicas (problemas del pensamiento, problemas de atención, quejas somáticas...). Los baremos para la población española han sido publicados por la Unidad de Epidemiología y Diagnóstico Infantil de la Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Barcelona (18) para las edades en que se emplea esta escala (6-17 años).

Escala CCC (Children's Communication Checklist) desarrollada por Bishop (19) evalúa el uso pragmático del lenguaje y la comunicación social paralingüística que ha sido adaptada al español y validada por Crespo-Eguílaz (20) en población de niños de 4 a 12 años. Se trata de un cuestionario completado por los padres que consta de 55 preguntas con tres posibles respuestas ("no", "a veces", "sí" que puntúan como 0, 1 ó 2). Mayor puntuación implica más dificultad. Los aspectos pragmáticos evaluados incluyen las habilidades conversacionales, la coherencia y comprensión, compenetración, comunicación no verbal y pertinencia. Además, evalúa las relaciones sociales y el rango de intereses.

Escala BRIEF-2 Familia (Evaluación conductual de la función ejecutiva) editada por TEA es la prueba de referencia para la evaluación por parte de padres en población de 5 a 18 años. Se obtienen distintos índices (índice global de función ejecutiva, índice de regulación conductual, índice de regulación cognitiva e índice de regulación emocional), cada uno formado por varias escalas (inhibición, supervisión de sí mismo, flexibilidad, control emocional, iniciativa, memoria de trabajo, planificación y organización, supervisión de la tarea y organización de materiales). Puntuaciones iguales o menores a 60 son indicativas de falta de significación clínica, se considera una

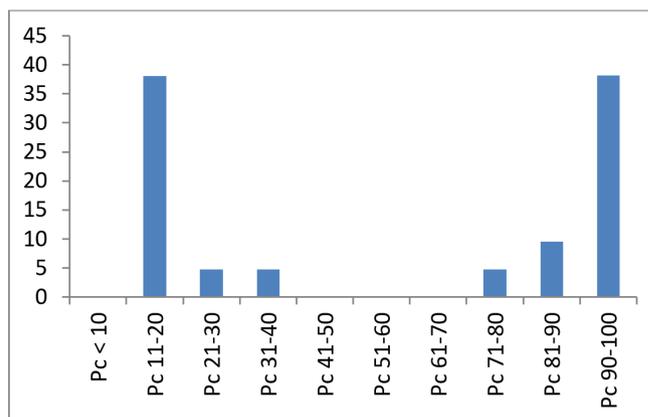
elevación leve valores entre 60 y 64, una elevación potencialmente clínica aquellos entre 65 y 70 y una elevación clínicamente significativa por encima de 70.

Análisis estadístico

La muestra se distribuye en dos grupos, según puntuación por encima o debajo del Pc70 en la subescala "problemas de pensamiento" de la CBCL. Este punto de corte se establece al observar la distribución bimodal (Gráfica 1). Las puntuaciones que se consideran clínicamente relevantes son aquellas por encima del Pc 90. No obstante, nuestro interés es definir los sujetos que presentan algunos síntomas en esta subescala, aunque sean subumbrales. Mediante prueba U de Mann-Whitney de comparación de medianas de muestras independientes se comparan ambos grupos para determinar si existen diferencias en puntuaciones de la escala CCC y BRIEF-2 Familia. Se establece un nivel de significación de $p=0,05$.

RESULTADOS

La muestra está formada por 21 niños y adolescentes (16 niños; 5 niñas) con edad media de 11,4 años (rango 7-16). El diagnóstico principal más frecuente es TDAH (66,7%), seguido de trastorno de aprendizaje (9,5%) y TEA (9,5%). Otros diagnósticos son trastorno de la comunicación social, trastorno



Gráfica 1. Distribución de puntuaciones (en percentiles) de la subescala "problemas de pensamiento" de la CBCL (un percentil mayor significa mayor afectación sintomática). En el eje Y se muestra el porcentaje de sujetos en cada grupo

negativista-desafiante, trastorno de conducta, TOC o trastorno por acumulación. Once sujetos reciben dos o más diagnósticos.

Respecto a los antecedentes familiares, tres casos refieren tener un antecedente familiar de primer grado, dieciséis casos al menos un antecedente familiar de segundo grado y dos niños cuentan con antecedentes de primer y segundo grado.

Se dispone de una medida de capacidad intelectual en 15 de los sujetos, evaluada mediante WISC-IV-R o WISC-V. La media del CI total en estos casos es 92 (rango 76-119).

Se obtienen percentiles de las puntuaciones resultantes en las subescalas CBCL según los baremos españoles por edad y sexo determinados por la Unidad de Epidemiología y Diagnóstico Infantil de la Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Barcelona (18).

Los valores de la subescala de CBCL “problemas de pensamiento” muestran una distribución bimodal (Gráfica 1) discriminando dos grupos, uno con percentiles bajos, inferiores al Pc40 (n=10) y otro con percentiles elevados, superiores al Pc70 (n=11). Al primero lo denominaremos “sin problemas de pensamiento” y al segundo “con problemas de pensamiento”. Existe correlación entre las subescalas “problemas de pensamiento” y “retraimiento-depresión” (Rho de Spearman $r=0,68$, $p=0,01$) de modo que todos los sujetos del grupo “con problemas

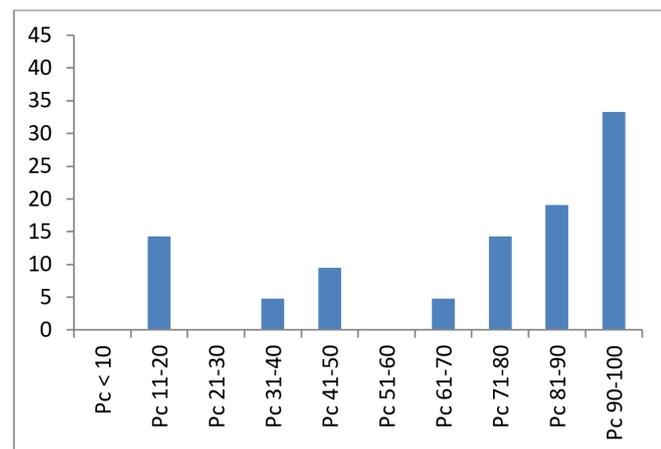
de pensamiento”, también están por encima del Pc65 en la subescala “retraimiento-depresión” (Gráfica 2).

Ambos grupos son comparables en edad, pero en el grupo “con problemas de pensamiento” están más representadas las niñas (4 niñas y 7 niños). En la Tabla 1 se muestran las características de ambos grupos. Existen algunas diferencias en diagnósticos principales, apareciendo en el grupo “con problemas de pensamiento” dos pacientes con diagnóstico de TEA. Un mayor porcentaje de sujetos en este grupo presenta dos o más diagnósticos y el trastorno de acumulación sólo aparece en este grupo (n=2). En relación al grado de parentesco del familiar afecto, la distribución es similar. Se aprecian diferencias en el CIT.

En las tablas 2 y 3 se presentan los resultados obtenidos tras prueba U de Mann-Whitney de comparación de medianas de muestras independientes para evaluar diferencias en la pragmática del lenguaje y función ejecutiva entre los dos grupos.

Respecto a la escala CCC (Tabla 2), el grupo “con problemas de pensamiento” presenta mayores dificultades en la pragmática del lenguaje ($p=0,013$), en concreto en coherencia y comprensión, comunicación no verbal y pertinencia. Este grupo también presenta más dificultades en las relaciones sociales e incluso

Tabla 1. Características de los grupos con/sin “problemas de pensamiento” (establecidos según $Pc \geq 70$ o $Pc < 70$ de la CBCL)



Gráfica 2. Distribución de puntuaciones (en percentiles) de la subescala “retraimiento-depresión” de la CBCL (un percentil mayor significa mayor afectación sintomática). En el eje Y se muestra el porcentaje de sujetos en cada grupo

	CBCL PROBLEMAS PENSAMIENTO	
	Pc < 70 (n=10)	Pc ≥ 70 (n=11)
Edad Media (DE)	12,1 (2,6)	10,82 (2,4)
Sexo (varones:mujeres)	9:1	7:4
Diagnóstico principal (n)	7	7
-TDAH	-	2
-TEA	1	1
-Tr. aprendizaje	2	1
-Otros		
Antecedentes familiares (n)	2	1
-Primer grado	7	9
-Segundo grado	1	1
-Primer y segundo grado		
Número de diagnósticos	6	4
-Un diagnóstico	4	7
-Dos o más		
	(n=8)	(n=7)
CIT Media (DE)	88,8 (10,6)	97,43 (16,5)

10 presentan un rango de intereses más restringido, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la escala BRIEF-2 Familia (Tabla 3), el grupo “con problemas de pensamiento” presenta peor función ejecutiva global ($p=0,014$) y en los tres índices, siendo las diferencias significativas en el índice de regulación emocional ($p=0,001$) y apareciendo una tendencia, aunque no significativa en el índice de regulación conductual ($p=0,057$).

DISCUSIÓN

En esta muestra de 21 niños y adolescentes que acuden a consulta de psiquiatría infantil y presentan al menos un trastorno del neurodesarrollo y un familiar de primer o segundo grado con trastorno psicótico en el espectro de la esquizofrenia encontramos dos grupos diferentes en relación a sus resultados en las

Tabla 2. Diferencias en escala CCC (Children’s Communication Checklist) entre los grupos con/sin “problemas de pensamiento” (establecidos según $Pc \geq 70$ o $Pc < 70$ de la CBCL). Prueba U de Mann-Whitney de comparación de medianas de muestras independientes

ESCALA CCC	CBCL PROBLEMAS PENSAMIENTO		z	p
	Pc<70 (n=10)	Pc≥70 (n=11)		
	Mediana	Mediana		
PRAGMÁTICA	12,50	25	-2,537	0,013
-Habilidades conversacionales	4,50	11	-0,636	0,525
-Coherencia y comprensión	2,50	7	-2,154	0,031
-Compenetración	2,50	6	-1,954	0,051
-Comunicación no verbal	2	5	-2,058	0,040
-Pertinencia	1	4	-2,210	0,027
RELACIÓN SOCIAL	2	7	-2,204	0,028
RANGO DE INTERESES	1,5	5	-1,968	0,049

Tabla 3. Diferencias en escala BRIEF-2 (evaluación conductual de la función ejecutiva) para grupos con/sin “problemas de pensamiento” (establecidos según $Pc \geq 70$ o $Pc < 70$ de la CBCL). Prueba U de Mann-Whitney de comparación de medianas de muestras independientes.

ESCALA BRIEF-2 (PADRES)	CBCL PROBLEMAS PENSAMIENTO		z	p
	Pc<70 (n=10)	Pc≥70 (n=11)		
	Mediana	Mediana		
ÍNDICE DE REGULACIÓN CONDUCTUAL	51	58	-1,905	0,057
-Inhibición	54	61	-1,307	0,191
-Supervisión de sí mismo	46	63	-2,188	0,029
ÍNDICE DE REGULACIÓN EMOCIONAL	46,5	72	-3,206	0,001
-Flexibilidad	46	74	-3,213	0,001
-Control emocional	46,5	63	-2,470	0,014
ÍNDICE DE REGULACIÓN COGNITIVA	56,5	69	-1,518	0,129
-Iniciativa	45	65	-2,052	0,040
-Memoria de trabajo	58	70	-1,974	0,048
-Planificación y organización	56,5	69	-1,727	0,084
-Supervisión de la tarea	56	62	-0,424	0,672
-Organización de materiales	55	61	-0,176	0,860
ÍNDICE GLOBAL DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA	55	70	-2,467	0,014

subescalas de la CBCL “problemas de pensamiento” y “retraimiento-depresión”. Once sujetos muestran elevación en ambas escalas indicando afectación sintomática y diez sujetos muestran resultados bajos indicando falta de afectación. El grupo “con problemas de pensamiento” presenta un funcionamiento a nivel de la pragmática del lenguaje, las relaciones sociales y la función ejecutiva muy inferior al del grupo “sin problemas de pensamiento”. En ambos grupos no existen diferencias respecto a si los antecedentes familiares son de primer o segundo grado.

La muestra explorada queda dividida, según las subescalas de la CBCL “problemas de pensamiento” y “retraimiento-depresión”, en dos grupos diferenciados. Simeonova (10) ha descrito elevación en estas subescalas en adolescentes con alto riesgo de psicosis por cumplir criterios de trastorno de personalidad esquizotípico (DSM-IV) o de síntomas positivos atenuados (según la Scale Of Prodromal Symptoms, SOPS). Estiman que estas subescalas de la CBCL pueden ser valiosas como posibles predictoras de riesgo de psicosis, siendo incluso más discriminativa la de “problemas de pensamiento”. En la subescala “aislamiento-depresión” se evalúan conductas que reflejan síntomas afectivos y la subescala “problemas de pensamiento” incluye conductas sugerentes del espectro TOC y pensamiento o conducta extraña, entre otros (ver [tabla 4](#)). Esto induce a pensar que la primera escala guarde relación con síntomas negativos y la segunda con positivos. No obstante, la autora sugiere que parece necesario examinar los ítems concretos que aparecen elevados en ambas subescalas para una mejor comprensión de las áreas de funcionamiento problemático que puedan ser predictores significativos y objeto de abordaje clínico. Welham (12) en un estudio de cohortes describió qué subescalas de la CBCL completadas por padres a los 5 años junto a la Youth Self Report (análoga a CBCL pero completada por adolescentes) a los 14 años se relacionaban con resultado positivo en el screening de psicosis a los 21 años, encontrando problemas sociales, de atención y pensamiento, pero solo en los varones. También se ha encontrado una asociación positiva clara entre puntuaciones elevadas en la subescala “problemas de pensamiento” a los 10 años y la puntuación de

riesgo poligénico para padecer esquizofrenia (13). Las puntuaciones de riesgo poligénico derivan de estudios de asociación del genoma completo y consiguen cuantificar en una sola medida la influencia de muchos alelos comunes de poco efecto, siendo por tanto biomarcadores potencialmente potentes para predecir el riesgo de desarrollar una enfermedad. Por tanto, se ha encontrado asociación entre el riesgo genético para padecer psicosis y la sintomatología clínica evaluada mediante esta subescala en niños de 10 años de edad. En resumen, parece que la sintomatología clínica evaluada mediante estas subescalas en la infancia y adolescencia, principalmente la de “problemas de pensamiento” podría estar indicando una vulnerabilidad para ser diagnosticado de psicosis más adelante en la vida, discriminando así una población con mayor riesgo. Convendría además examinar la distribución de las puntuaciones por ítems de la escala “problemas del pensamiento” en esta población, pues esta subescala evalúa síntomas muy diversos.

El grupo “con problemas de pensamiento” presenta un funcionamiento a nivel de la pragmática del lenguaje y las relaciones sociales según la escala CCC muy inferior. Es necesario señalar que en este grupo están incluidos dos sujetos con diagnóstico de TEA lo que puede influir directamente en los resultados al tratarse de una muestra pequeña y que la escala CCC está validada para población de 4 a 12 años y algunos sujetos de nuestra muestra son mayores, con lo que los resultados deben ser tomados con cautela. Un hallazgo frecuentemente replicado en la literatura es el aislamiento social premórbido presente en infancia y adolescencia de pacientes que desarrollan esquizofrenia en la edad adulta (4). Respecto a la pragmática, se ha detectado afectación en familiares adultos de pacientes, lo que se interpreta como un marcador de vulnerabilidad para esquizofrenia (21)(16). Se ha planteado que la disfunción en algunos aspectos de la pragmática del lenguaje podría ser un posible endofenotipo neurolingüístico para la esquizofrenia que convendría estudiar en combinación con pruebas neurobiológicas (16). En relación a la infancia, Christiani (22) encuentra afectación del lenguaje receptivo, pragmático y del funcionamiento social adaptativo

12 **Tabla 4.** Lista de ítems individuales que incluyen las escalas Retraimiento-Depresión y Problemas de pensamiento.

Escala CBCL Retraimiento-Depresión
5. Hay muy pocas cosas que le hacen disfrutar
42. Prefiere estar solo(a)
65. Se niega a hablar
69. Muy reservado(a); se calla todo
75. Muy tímido(a)
102. Poco activo(a), lento(a) o le falta energía
103. Infeliz, triste o deprimido(a)
111. Se aísla, no se relaciona con los demás
Escala CBCL Problemas de pensamiento
9. No puede quitarse de la mente ciertos pensamientos; está obsesionado(a)
18. Se hace daño a sí mismo(a) deliberadamente o ha intentado suicidarse
40. Oye sonidos o voces que no existen
46. Movimientos nerviosos o tics
58. Se mete el dedo en la nariz, se araña la piel u otras partes del cuerpo
59. Juega con sus órganos sexuales en público
60. Juega demasiado con sus órganos sexuales
66. Repite ciertas acciones una y otra vez, compulsiones
70. Ve cosas que no existen
76. Duerme menos que la mayoría de los/las niños(as)/jóvenes
83. Almacena cosas que no necesita
84. Comportamiento raro
85. Ideas raras
92. Habla o camina cuando está dormido(a)
100. No duerme bien

en hijos de pacientes con esquizofrenia a los 7 años de edad. Mientras que Sullivan (23) describe que un lenguaje pragmático más pobre según la CCC a los 9 años de edad se asocia con experiencias psicóticas a los 12 y 18 años, no existiendo tal relación con el nivel de lenguaje expresivo. Aunque en este examen del lenguaje no todos los estudios son tan concluyentes (24)(25). Respecto a hallazgos neurobiológicos, Clark (26) emplea DTI (Diffusion Tensor Imaging) en una muestra pequeña de niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio en la infancia. Aquellos con mayor afectación del lenguaje presentan

más alteraciones en las medidas de conectividad cerebral. En pacientes adultos con esquizofrenia, las dificultades en la comunicación pragmática se consideran relevantes en relación a los déficits que presentan los pacientes (27)(28), correlacionan con la percepción de la calidad de vida y pueden ser objeto de intervención en programas de rehabilitación (27). Desde el punto de vista de la prevención, las intervenciones dirigidas a ayudar a los niños a mejorar sus habilidades en lenguaje pragmático podrían reducir la incidencia de psicopatología en la adolescencia y otros trastornos que puedan aparecer más adelante. Existe evidencia de que estas intervenciones producen mejoría en casos de TEA (29) y TDAH (30).

El grupo “con problemas de pensamiento” también presenta peor función ejecutiva. Todos sus valores están en el rango de *elevación*, siendo *clínicamente significativas* la Flexibilidad y Memoria de trabajo. También aparecen con elevación potencialmente clínica la Iniciativa y Planificación y organización. En el grupo “sin problemas de pensamiento” todos los valores se encuentran por debajo de 60, es decir, *sin significación clínica*. El constructo función ejecutiva es amplio y complejo y muchos estudios toman únicamente un aspecto o emplean una única prueba para determinar una medida global. Por ello resulta difícil la comparación con estudios previos. En general los trastornos del neurodesarrollo cursan con alteración en estas funciones. En estudios de familiares adultos no afectados se encuentra un peor rendimiento ejecutivo, motivo por el que se ha sugerido como potencial endofenotipo cognitivo (31). Aydin (14) considera el rendimiento en el Trail Making Test como el rasgo endofenotípico más potente, prueba que precisamente mide flexibilidad cognitiva, donde nuestro estudio encuentra una diferencia más marcada. Existen menos datos en relación a función ejecutiva en poblaciones de riesgo durante la infancia y adolescencia. Dickson (32) ha descrito déficits en inhibición e inhibición/cambio en niños considerados de mayor riesgo. También encuentran dificultades en memoria de trabajo verbal que es evidente pronto, entre los 9-12 años. Señalan que el déficit en la memoria de trabajo verbal se considera un marcador de riesgo universal para esquizofrenia que además se ha relacionado con la presencia de trastorno formal

del pensamiento en pacientes con otros diagnósticos como TEA (33). También en el estudio BASYS (34) (15) estudian el rendimiento neuropsicológico, incluyendo la función ejecutiva, en niños con alto riesgo genético, hijos de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar en comparación a controles. En este grupo, De la Serna (34) encuentra diferencias en memoria de trabajo específicamente en los hijos de pacientes con esquizofrenia aunque el rendimiento fue similar en otras dos pruebas de función ejecutiva aplicadas (WCST y STROOP). Sánchez Gutiérrez (15) también describe peor memoria de trabajo independientemente de los antecedentes personales psiquiátricos y la considera como una de las variables que predice riesgo de psicopatología grave. Dado que la función ejecutiva es un constructo amplio que incluye habilidades muy diferentes, Dickson (32) subraya la importancia de administrar diferentes pruebas para determinar cuáles son las alteraciones específicas. Uno de los factores significativos de recuperación sintomática y funcional tras un episodio de psicosis, además del ajuste premórbido, es la función ejecutiva (35). Por ello parece razonable detectar y tratar estos déficits en niños con trastornos del neurodesarrollo y riesgo familiar. Se ha demostrado que en niños con TDAH existe mejora en la función ejecutiva tras programas de entrenamiento específicos (36).

Este pequeño estudio tiene varias limitaciones. La primera es la pequeña muestra, la falta de CI de la muestra completa y la falta de entrevista estructurada para determinar los diagnósticos. Además, la información aportada es la referida por los padres, no se han realizado evaluaciones directas al niño para combinar los datos obtenidos de ambas fuentes, tanto en medidas clínicas (empleando la Youth Self Report-YSR-, análogo a la CBCL para adolescentes) como en medidas directas de la función ejecutiva y de la pragmática del lenguaje.

No obstante, en esta muestra hemos encontrado y descrito un grupo claramente diferenciado dentro de los niños que consultan en salud mental con trastornos del neurodesarrollo y antecedentes familiares de esquizofrenia. Este subgrupo, independientemente del diagnóstico clínico inicial, queda definido por una sintomatología con más aislamiento-depresión y problemas de pensamiento, claras dificultades

sociales, en la pragmática del lenguaje y la función ejecutiva, en concreto en flexibilidad, memoria de trabajo, planificación y organización e iniciativa.

Las intervenciones en la fase prodrómica de la esquizofrenia, cuando ya existen síntomas psicóticos atenuados, han mostrado ser eficaces. No obstante, esta etapa es considerada por algunos incluso un estadio tardío en el desarrollo del trastorno psicótico (37). Se ha sugerido que intervenciones antes de la adolescencia podrían alterar el curso hacia la esquizofrenia. A nivel psicosocial o incluso farmacológico, tratamientos dirigidos al estrés oxidativo (sulforafano, omega 3, NAC) han sido propuestos, postulándose que pueden actuar en periodos críticos del neurodesarrollo (38).

CONCLUSIONES

Dada la relevancia de la detección precoz, para poder desarrollar medidas preventivas debería considerarse realizar una exploración psicopatológica dimensional (mediante escalas como la CBCL) y neuropsicológica más exhaustiva en niños con trastornos del neurodesarrollo y antecedentes familiares de esquizofrenia, que junto al seguimiento longitudinal pueda aportarnos en el futuro perfiles de riesgo de desarrollo de psicosis en la denominada etapa premórbida de la esquizofrenia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente artículo no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Meyer-Lindenberg A. Studying Developmental Psychopathology Related to Psychotic Disorders - Challenges and Paradigms in Human Studies. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1169–1171. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx129>
2. Carpenter WT, Strauss JS. Developmental Interactive Framework for Psychotic Disorders. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1143–1144. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx123>
3. Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. 30 Years on: How the Neurodevelopmental

14

- Hypothesis of Schizophrenia Morphed into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1190–1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>
4. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental Differences between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1176–1189. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx126>
 5. Rodríguez Sacristán J (ed. . Psicopatología del niño y del adolescente. Tomo 2. 2a Edición. Rodríguez-Sacristán J, editor. Sevilla: Universidad de Sevilla. Secretariado de publicaciones; 1998. 1027 p. ISBN: 84-472-0277-1
 6. Zwicker A, MacKenzie LE, Drobinin V, Howes Vallis E, Patterson VC, Stephens M, et al. Basic symptoms in offspring of parents with mood and psychotic disorders. *BJPsych Open.* 2019;5(4):1–7. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.40>
 7. Díaz-Caneja CM, Morón-Nozaleda MG, Vicente-Moreno RP, Rodríguez-Toscano E, Pina-Camacho L, de la Serna E, et al. Temperament in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(11):1459–1471. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1135-y>
 8. Thompson E, Kline E, Reeves G, Pitts SC, Schiffman J. Identifying youth at risk for psychosis using the Behavior Assessment System for Children, Second Edition. *Schizophr Res.* 2013;151(1–3):238–244. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.022>
 9. Achenbach TM, Ruffle TM. The child behavior checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev.* 2000;21(8):265–271. <https://doi.org/10.1542/pir.21-8-265>
 10. Simeonova DI, Nguyen T, Walker EF. Psychosis risk screening in clinical high-risk adolescents: A longitudinal investigation using the Child Behavior Checklist. *Schizophr Res.* 2014 Oct ;159(1):7–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171857>
 11. Scott J, Martin G, Welham J, Bor W, Najman J, O’Callaghan M, et al. Psychopathology during childhood and adolescence predicts delusional-like experiences in adults: A 21-year birth cohort study. *Am J Psychiatry.* 2009;166(5):567–574. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081182>
 12. Welham J, Scott J, Williams G, Najman J, Bor W, O’Callaghan M, et al. Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen positive for non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychol Med.* 2009 Apr 8;39(4):625–634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606046>
 13. Jansen PR, Polderman TJC, Bolhuis K, van der Ende J, Jaddoe VWV, Verhulst FC, et al. Polygenic scores for schizophrenia and educational attainment are associated with behavioural problems in early childhood in the general population. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2018;59(1):39–47. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12759>
 14. Aydın E, Cansu Ülgen M, Tabo A, Devrim Balaban Ö, Ye-ilyurt S, Yumrukçal H. Executive function and genetic loading in nonpsychotic relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2017;248:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.027>
 15. Gutiérrez TS, Toscano ER, Llorente C, De E, Moreno C, Sugranyes G, et al. Neuropsychological, clinical and environmental predictors of severe mental disorders in offspring of patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;(0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01044-7>
 16. Pawełczyk A, Łojek E, Żurner N, Gawłowska-Sawosz M, Pawełczyk T. Higher-order language dysfunctions as a possible neurolinguistic endophenotype for schizophrenia: Evidence from patients and their unaffected first degree relatives. *Psychiatry Res.* 2018;267:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.070>
 17. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A Children’s Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Nov 1 ;40(11):1228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6639293>
 18. Baremos para CBCL 6-18(2001). Unitat d’Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del desenvolupament [Internet]. 2013. Available from: www.ued.uab.es
 19. Bishop DVM. Development of the Children’s Communication Checklist (CCC): A method for

- assessing qualitative aspects of communicative impairment in children. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 1998;39(6):879–891. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758196>
20. Crespo-Eguílaz N, Magallón S, Sánchez-Carpintero R, Narbona J. La adaptación al castellano de la Children's Communication Checklist permite detectar las dificultades en el uso pragmático del lenguaje y diferenciar subtipos clínicos. *Rev Neurol.* 2016;62(Supl 1):S49–57. <https://doi.org/10.33588/rn.62S01.2015526>
21. Mazza M, Di Michele V, Pollice R, Casacchia M, Roncone R. Pragmatic language and theory of mind deficits in people with schizophrenia and their relatives. *Psychopathology.* 2008;41(4):254–263. <https://doi.org/10.1159/000128324>
22. Christiani CJ, Jepsen JRM, Thorup A, Hemager N, Ellersgaard D, Spang KS, et al. Social Cognition, Language, and Social Behavior in 7-Year-Old Children at Familial High-Risk of Developing Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7—A Population-Based Cohort Study. *Schizophr Bull.* 2019; <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz001>
23. Sullivan SA, Hollen L, Wren Y, Thompson AD, Lewis G, Zammit S. A longitudinal investigation of childhood communication ability and adolescent psychotic experiences in a community sample. Vol. 173, *Schizophrenia Research.* 2016. p. 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.005>
24. Solomon M, Olsen E, Niendam T, Ragland JD, Yoon J, Minzenberg M, et al. From lumping to splitting and back again: atypical social and language development in individuals with clinical-high-risk for psychosis, first episode schizophrenia, and autism spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2011 Sep;131(1–3):146–151. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>
25. Done DJ, Leinonen E. Pragmatic use of language by children who develop schizophrenia in adult life. *Schizophr Res.* 2013;147(1):181–186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.005>
26. Clark K, Narr KL, O'Neill J, Levitt J, Siddarth P, Phillips O, et al. White matter integrity, language, and childhood onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Jul;138(2–3):150–156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405729>
27. Bosco FM, Berardinelli L, Parola A. The ability of patients with schizophrenia to comprehend and produce sincere, deceitful, and ironic communicative intentions: The role of theory of mind and executive functions. *Front Psychol.* 2019;10(May):1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00827>
28. Radanovic M, de Sousa RT, Valiengo LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Alteração formal do pensamento e prejuízo da linguagem na esquizofrenia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(1):55–60. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012005000015>
29. Parsons L, Cordier R, Munro N, Joosten A, Speyer R. A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder. *PLoS ONE.* 2017; 12: 1–37. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172242>
30. Wilkes-Gillan S, Munro N, Cordier R, Cantrill A, Pearce W. Pragmatic Language Outcomes of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder After Therapist- and Parent-Delivered Play-Based Interventions: Two One-Group Pretest-Posttest Studies With a Longitudinal Component. *Am J Occup Ther.* 2017 Jul 6;71(4):7104220030p1–10. <http://ajot.aota.org/>
31. Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, Touloupoulou T, Griffiths TD, Reveley A, et al. Executive function and genetic predisposition to schizophrenia - The Maudsley family study. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(3):285–293. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30594>
32. Dickson H, Cullen AE, Jones R, Reichenberg A, Roberts RE, Hodgins S, et al. Trajectories of cognitive development during adolescence among youth at-risk for schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2018;59(11):1215–1224. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12912>
33. Ziermans T, Swaab H, Stockmann A, de Bruin E, van Rijn S. Formal thought disorder and executive functioning in children and adolescents with autism spectrum disorder: Old leads and new avenues. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(6):1756–1768. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3104-6>

34. de la Serna E, Sugranyes G, Sanchez-Gistau V, Rodriguez-Toscano E, Baeza I, Vila M, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2017;183(2017):110–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007>
35. Treen Calvo D, Giménez-Donoso S, Setién-Suero E, Toll Privat A, Crespo-Facorro B, Ayesa Arriola R. Targeting recovery in first episode psychosis: The importance of neurocognition and premorbid adjustment in a 3-year longitudinal study. *Schizophr Res.* 2018;195(2018):320–326. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.032>
36. Shuai L, Daley D, Wang YF, Zhang JS, Kong YT, Tan X, et al. Executive function training for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(5):549–558. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.200541>
37. Seidman LJ, Nordentoft M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? *Schizophr Bull.* 2015;41(4):795–800. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv050>
38. Do KQ, Cuenod M, Hensch TK. Targeting Oxidative Stress and Aberrant Critical Period Plasticity in the Developmental Trajectory to Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41(4):835–846. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv065>