



Universidad de Valladolid

**ALTERACIONES DEL LENGUAJE
PRAGMÁTICO EN NIÑOS CON
ANTECEDENTES FAMILIARES DE
PRIMER
Y SEGUNDO GRADO DE PSICOSIS**

AUTORES:

Celia de Andrés Lobo

Carmen de Cáceres Riol

TUTOR: DRA. MARÍA A. PARRILLA ESCOBAR

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al 0'3-0'7% de la población general. y su etiopatogenia es multifactorial. Investigaciones recientes se han centrado en la identificación de sujetos de alto riesgo con la intención de realizar estrategias de prevención, mediante la creación de conceptos como el de alto riesgo familiar (Familiar High Risk). Los endofenotipos han cobrado importancia en este contexto al ser similares a factores de riesgo heredables. Un ejemplo de esto son las alteraciones en el lenguaje pragmático, que podrían asociarse con vulnerabilidad para padecer esquizofrenia en el futuro. En este estudio aplicamos sobre una muestra de niños con antecedentes familiares de psicosis la escala CCC (Children's Communication Checklist) que explora el lenguaje pragmático, la relación social y el rango de intereses. El objetivo de este estudio es aumentar los conocimientos disponibles sobre la posible asociación entre niños con antecedentes familiares de psicosis y dichas alteraciones del lenguaje.

PALABRAS CLAVE

Lenguaje pragmático, esquizofrenia, premórbido, psicosis

GLOSARIO DE CONCEPTOS Y SIGLAS

- **Teoría de la mente (ToM):** Capacidad de tener consciencia de las diferencias que existen entre el punto de vista de uno mismo y el de los demás, de modo que se tenga habilidad para comprender y predecir la conducta de otras personas, entender sus conocimientos, ideas, intenciones y creencias.
- **Cognición social:** Conjunto de procesos cognitivos y emocionales que regulan el cómo interpretamos, analizamos, recordamos y empleamos la información sobre el mundo social y por tanto regulan las relaciones entre los individuos. Este concepto es apropiado para ayudarnos a explicar los comportamientos humanos individuales y los comportamientos en grupos.
- **Endofenotipo:** Biomarcadores (alteraciones neurofisiológicas, cognitivas...) determinadas por factores genéticos y ambientales que se manifiestan en los individuos de una familia y se relacionan con la vulnerabilidad a la enfermedad.
- **Lenguaje pragmático:** Forma en que se usa el lenguaje para comunicarse en un contexto social determinado.
- **CGAS:** Children's Global Assessment Scale. Escala desarrollada en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia (USA) para proporcionar una medida global del nivel de funcionamiento en niños y adolescentes. Su valor va del 0 al 100 correspondiendo el 100 al mejor nivel de ajuste posible a diferentes niveles.
- **FHR:** Alto riesgo familiar (Familiar High Risk).
- **CHR:** Estado de alto riesgo clínico (Clinical High Risk).
- **TEA:** Trastornos del espectro autista.
- **TCS:** Trastorno de la comunicación social.
- **TAP:** trastorno del aprendizaje procedimental.
- **TDAH:** Trastorno del déficit de atención e hiperactividad.

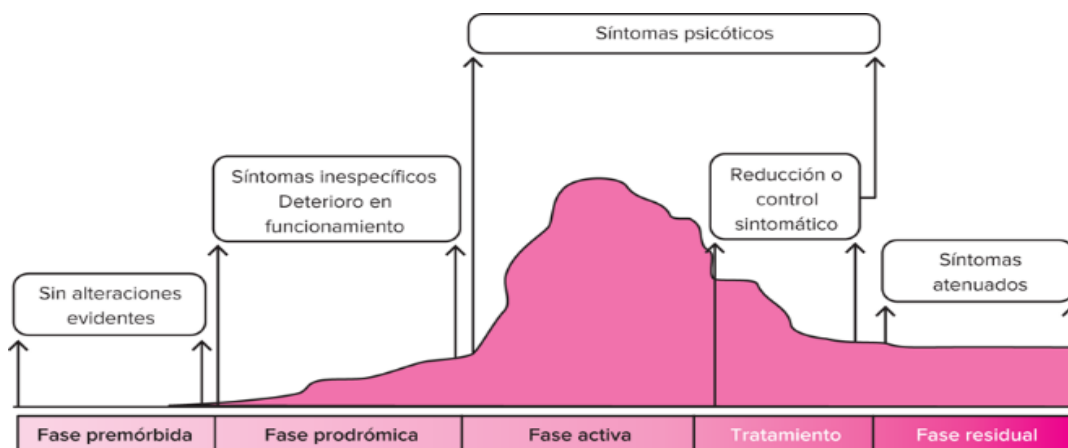
ÍNDICE

RESUMEN	1
PALABRAS CLAVE	1
GLOSARIO DE CONCEPTOS Y SIGLAS	2
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	9
3.2. MUESTRA	9
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ESTUDIO DESCRIPTIVO: SERIE DE CASOS	10
3.4. INSTRUMENTOS EMPLEADOS: CCC	11
4. RESULTADOS	11
4.1. DIAGNÓSTICOS	12
4.2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA ESCALA	13
4.3. GRÁFICO DE LÍNEAS COMPARATIVO	14
4.4. DIFERENCIAS CCC GRUPOS CREADOS CON CBCL	16
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	16
6. BIBLIOGRAFIA	20
ANEXO 1.	22

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia se caracteriza, según la CIE-10, por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, el pensamiento y las emociones. De acuerdo con el DSM 5 la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es del 0.3 al 0,7%. En consecuencia, la importancia de la esquizofrenia no es desdeñable, especialmente considerando la limitación funcional que provoca en el paciente y la repercusión que produce en su entorno familiar, así como la estigmatización que sufren las personas que la padecen. En el informe de la Organización Mundial de la Salud (The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope) la esquizofrenia ocupó el octavo puesto de las causas principales de DALYs (disability-adjusted life years) en el grupo de edad de 15 a 44 años en el mundo.

La prevalencia durante la infancia es muy baja, dado que habitualmente la enfermedad debuta entre la adolescencia y la tercera década de la vida. Lo más típico es que haya una fase prodrómica en la adolescencia o principio de la edad adulta caracterizada por un deterioro funcional de carácter insidioso.



Fuente: Juan Ramón de la Fuente, Gerhard Heinze: *Salud mental y medicina psicológica*, 3e. Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados

Ilustración 1. Evolución de la esquizofrenia. En la fase pródromos de la enfermedad se produce un deterioro de la función psicopatológica. Adaptado de: Psicosis | Salud mental y medicina psicológica, 2e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical

No obstante, se ha descrito repetidamente que en la fase premórbida de la enfermedad existen anomalías sutiles. Los pacientes que desarrollan esquizofrenia en la edad adulta, durante su infancia tienen anomalías neuromotoras leves, retrasos del desarrollo, dificultades socioemocionales y peor funcionamiento neurocognitivo, mucho antes del inicio de la enfermedad. Es frecuente encontrar en los pacientes adultos afectos alteraciones en dominios cognitivos, presentes desde etapas tempranas del desarrollo del individuo y que se mantienen en periodos en que los síntomas positivos de la esquizofrenia remiten.

La etiopatogenia de la esquizofrenia es multifactorial. Además de factores ambientales (como crecer en un entorno urbano o factores de riesgo perinatal), la genética desempeña un importante papel en el desarrollo de la enfermedad, por la implicación de múltiples alelos de riesgo comunes y raros, cada uno de los cuales contribuye en una pequeña proporción a la predisposición para padecerla. Estos alelos no son específicos sino que se relacionan también con otros trastornos mentales (trastorno bipolar, trastorno del espectro autista, depresión). Debido a la presencia de factores genéticos predisponentes es de interés identificar a los individuos de alto riesgo en etapas tempranas de la vida para realizar intervenciones precoces.

En un metaanálisis queda demostrado que la detección precoz y la intervención en personas con un “riesgo ultra alto” (“ultra high risk”) de desarrollar psicosis pueden tener éxito para prevenir o retrasar un primer episodio (Van der Gaag, 2013). En estos casos los pacientes ya presentan síntomas prodrómicos.

Con el objetivo de realizar una detección e intervención todavía más temprana, en la etapa premórbida, se ha utilizado para intentar identificar a los sujetos objeto de estudio el enfoque de alto riesgo familiar (FHR-Familiar High Risk-). Los hijos con un progenitor afecto de esquizofrenia son un grupo de riesgo, ya que el 10% de ellos desarrollará psicosis. Además, tienen alto riesgo de presentar trastornos de conducta, cognitivos, motores, y otras enfermedades mentales (Liu et al., 2015)

Si consideramos la identificación de poblaciones de alto riesgo de forma temprana, durante la infancia, adquiere especial importancia el concepto de endofenotipo. Ésta es una estrategia emergente para llegar a una mejor comprensión de la esquizofrenia que se emplea en estudios de adultos afectos y sus familiares. Los endofenotipos son un tipo de biomarcadores (alteraciones neurofisiológicas, cognitivas...) determinadas por factores genéticos y ambientales que se manifiestan en los individuos de una familia y se relacionan con la vulnerabilidad a la enfermedad. Son cuantitativos, heredables y se relacionan con rasgos deficitarios. Se presume que son alteraciones que están a medio camino entre la vulnerabilidad genética y la enfermedad propiamente dicha. Son por lo tanto, entidades muy similares a factores de riesgo heredables.

Los requisitos para que se pueda validar un endofenotipo en psiquiatría fueron establecidos por Gottesman y Gould en 2003:

1. Los déficits del endofenotipo se relacionan con la esquizofrenia.

2. Dichos déficits son hereditarios.
3. Los déficits son estables e independientes del estatus, aunque pueden verse afectados por la edad.
4. El endofenotipo y el trastorno muestran cosegregación.
5. El déficit propio del endofenotipo aparece en tasas más altas en los familiares del paciente que en la población general.

Es evidente que los endofenotipos aparecen en más sujetos que la enfermedad mental en sí, pero pueden ser útiles para sugerir intervenciones, dado que ponen de manifiesto el sustrato neurobiológico subyacente.

En relación a estudios de adultos con esquizofrenia y sus familiares y de población sana, un metaanálisis (Blokland et al, 2017) que evalúa la heredabilidad de déficits neuropsicológicos determina que muchos fenotipos cognitivos tienen una fuerte influencia genética, tanto en población general como en pacientes con esquizofrenia. La heredabilidad más alta se presentó para la capacidad cognitiva general, capacidad verbal, visoespacial, y velocidad de procesamiento/atención, mientras que la heredabilidad más baja se encontró para la función ejecutiva.

Las alteraciones en el lenguaje pragmático podrían relacionarse con vulnerabilidad para padecer esquizofrenia más adelante en la vida. Se han observado alteraciones en la teoría de la mente -que es la capacidad natural que permite atribuir o inferir estados mentales respecto de uno mismo y los demás-, y el lenguaje expresivo en pacientes afectados de psicosis (incluyendo esquizofrenia y trastorno bipolar) y de autismo.

El diagnóstico diferencial entre niños con alto riesgo de psicosis y pacientes con TEA es importante. Hasta mediados del siglo XX se pensaba que el autismo era una manifestación temprana de la esquizofrenia. Hoy en día la investigación ha ampliado el conocimiento. Cuando los síntomas son leves es complicado distinguir las dos patologías entre sí. El autismo de altas capacidades o síndrome de Asperger es un trastorno que se mantiene a lo largo de la vida y está presente desde la infancia temprana. Se sabe muy poco de la comorbilidad entre estos dos trastornos pero estudios de interacción gen-ambiente indican que los individuos con carga genética para autismo, si además muestran dificultades de ajuste social en la adolescencia presentan más riesgo de desarrollar síntomas psicóticos (Velthorst, 2018).

En el estudio de Mazza M. et al (2008) los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado mostraban menos capacidad para el lenguaje pragmático y la prueba

de las creencias falsas (que evalúa la teoría de la mente), sin que esto se relacionase con menor capacidad cognitiva general. Esto parece más un rasgo propio de los individuos que un estado, es decir, que se trata de un rasgo estable y, en el caso de pacientes, se mantiene independientemente del estadio de la enfermedad en que se encuentre.

En vista de estos hallazgos, Pawelczyk et al. (2018) estudiaron las disfunciones del lenguaje pragmático en sujetos con un primer episodio de esquizofrenia y sus familiares de primer grado libres de la enfermedad en busca de un posible endofenotipo para la esquizofrenia. Concluyeron que las alteraciones en la pragmática del lenguaje podrían actuar como un factor de vulnerabilidad, y postulan que sería útil la evaluación en edades tempranas.

En 2016 el artículo de Sullivan et al. encontró evidencia de alteraciones en el lenguaje pragmático de adolescentes de 12 a 18 años que posteriormente desarrollaron psicosis. En este estudio emplearon la escala Children's Communication Checklist (CCC).

Christiani et al. han publicado en marzo de 2019, como parte de los estudios de cohortes daneses, resultados descriptivos de niños de 7 años con alto riesgo familiar de esquizofrenia y trastorno bipolar, para caracterizar la cognición social, el lenguaje y el comportamiento social como marcadores de vulnerabilidad de ambos trastornos. Estiman importante hallar los marcadores de vulnerabilidad y si son comunes o diferentes en ambos trastornos, pues supondría un acercamiento a la etiopatogenia. Concluyen que los déficits de lenguaje, reciprocidad social y el funcionamiento social adaptativo parecen estar asociados con alto riesgo de esquizofrenia, pero no con alto riesgo de trastorno bipolar, en esta etapa precoz del desarrollo.

El conocimiento de los déficits en el lenguaje pragmático y la cognición social pueden ser de utilidad al poner de manifiesto el sustrato neurobiológico subyacente de la esquizofrenia e implementar intervenciones precoces en los individuos de alto riesgo. Esta información podría facilitar la identificación de los individuos vulnerables en etapas precoces, incluso desde la infancia. Sin embargo, aún no se han hallado endofenotipos útiles en pacientes pediátricos, lo cual se traduce en una falta de intervenciones preventivas.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es incrementar la información sobre las alteraciones del lenguaje pragmático en una muestra de niños con antecedentes familiares de esquizofrenia, que pueda sugerir que estos déficits puedan comportarse como un endofenotipo relacionado con la enfermedad.

Comparándolo con los hallazgos del estudio de validación de la escala CCC, la finalidad es estudiar si hay más alteración a mayor carga genética de riesgo para la psicosis. Por otro lado, buscamos conocer si existe correlación entre la puntuación en la pragmática y la capacidad cognitiva general.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Previamente a la realización del estudio de investigación, fue llevada a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica de la literatura publicada hasta la fecha sobre la heredabilidad de la esquizofrenia, la identificación de individuos de riesgo mediante el empleo del reciente concepto de endofenotipos, la prevención y diagnóstico temprano y la alteración del lenguaje pragmático y la cognición social como marcadores de riesgo.

Los medios que se utilizaron para ello fueron bases de datos informatizadas (PubMed, UpToDate), así como manuales diagnósticos como el DSM-5 y la CIE-10 consultados en la Biblioteca de la Facultad de Medicina.

La búsqueda de artículos en bases de datos se acotó mediante el uso de palabras como “premorbid”, “endophenotype”, “pediatric”, “pragmatic language”, “psychosis” y “theory of mind”.

3.2. MUESTRA

Para realizar este estudio, se revisan 87 historias clínicas de niños y adolescentes de 6 a 17 años con antecedentes familiares (de primer o segundo grado de trastorno psicótico del espectro de la esquizofrenia) que han precisado seguimiento en la Unidad de Psiquiatría Infanto-juvenil del HCUV por presentar un trastorno del neurodesarrollo (TDAH, trastornos de la comunicación, TEA, discapacidad intelectual, trastorno específico del aprendizaje, trastornos motores, otros trastornos del neurodesarrollo) que interfiere con su funcionamiento (CGAS <70).

Los criterios de exclusión son: Enfermedad neurológica, traumatismo craneoencefálico moderado-severo, CI<70.

Se recogen los siguientes datos de la historia clínica de cada paciente: fecha de nacimiento y edad actual, antecedentes familiares de primer y segundo grado de psicosis en el espectro de la esquizofrenia, diagnósticos del paciente, resultados de la capacidad intelectual evaluada previamente mediante una prueba Wechsler (WISC-IV-R o WISC-V) retrasos del desarrollo y enfermedad neurológica (TCE). Los participantes firman el consentimiento informado. Los diagnósticos de los participantes fueron establecidos en base a criterios del DSM-5 mediante entrevista clínica y escalas de apoyo.

Se revisan 87 historias clínicas de pacientes pertenecientes al Servicio de Psiquiatría Infantil del HCUV. Se excluyen 51 pacientes en total: 41 por falta de antecedentes familiares en el espectro de la esquizofrenia, tres por tener un CI <70, uno por antecedente de traumatismo craneoencefálico importante, dos por ser mayores de 17 años y cuatro por falta de diagnóstico clínico. Se realiza una primera llamada telefónica a los padres/tutores legales de los 36 niños restantes, para comentarles en qué consiste el estudio, seis de los cuales declinan participar. Se efectúa una segunda llamada a los 30 pacientes interesados para confirmar la cita. Un total de 9 de ellos no participan finalmente por los siguientes motivos: tres por cambio de opinión (ya no deseaban participar), dos no son citados por imposibilidad de los padres o tutores de acudir a la cita, uno no acudió a la cita consensuada y a tres de ellos se les envían las escalas por correo, pero no son recibidas a tiempo. De este modo la muestra queda formada finalmente por 21 pacientes.

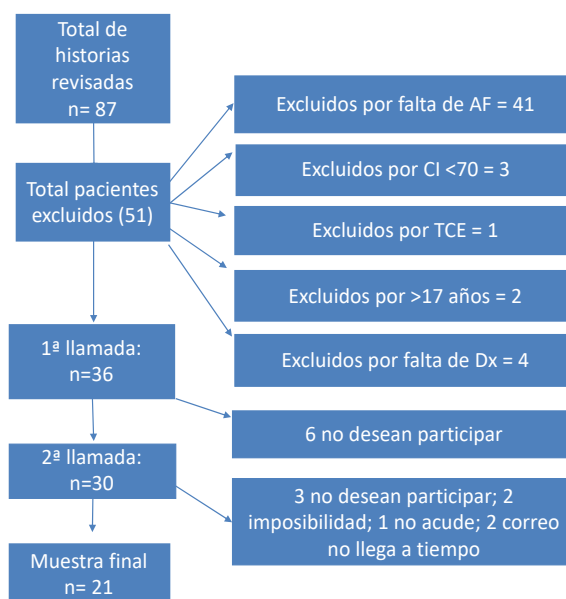


Ilustración 2. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de la muestra

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ESTUDIO DESCRIPTIVO: SERIE DE CASOS

A partir de los datos corregidos, creamos una base de datos en Access para realizar un estudio descriptivo. El objeto de este estudio es describir una serie de casos, donde se pretende encontrar posibles alteraciones en las dimensiones del lenguaje pragmático debido a los antecedentes familiares de esquizofrenia de primer y segundo grado junto a la presencia en estos niños de dificultades en el neurodesarrollo que han motivado una consulta especializada.

Se realizan análisis estadísticos descriptivos relacionando los diagnósticos con el rendimiento en las subescalas mediante pruebas no paramétricas de comparación de medianas de muestras independientes y mediante prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes. También se analiza el rendimiento en las subescalas en relación al número de diagnósticos, así como análisis por carga genética (antecedentes familiares de primer grado, de segundo grado y ambos) y capacidad intelectual.

3.4. INSTRUMENTOS EMPLEADOS: CCC¹

Para evaluar las dificultades en el uso del lenguaje pragmático y la cognición social en los sujetos objeto de estudio se ha empleado la adaptación al castellano de la Children's Communication Checklist (CCC), que ha sido validada en el 2016 por Crespo-Eguílaz et al. En su artículo comprobaron la fiabilidad y validez de dicha escala traducida al castellano en población española.

Se ha demostrado que la CCC diferencia adecuadamente el trastorno pragmático primario de otros trastornos con alteración de la pragmática, como el trastorno del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno del aprendizaje procedimental (TAP).

Esta escala cuenta con un total de ocho dimensiones. La pragmática del lenguaje se valora en cinco de estas dimensiones, que son: habilidades conversacionales, (11 ítems); coherencia y comprensión, (13 ítems); compenetración (6 ítems); comunicación no verbal, (6 ítems); y pertinencia, (5 ítems). Además, se realiza una suma de los factores que evalúan la pragmática llegando a un total de 41 ítems.

Otras dos dimensiones de la escala miden la cognición social y el rango de intereses, con 8 y 5 ítems respectivamente.

4. RESULTADOS

A continuación, se expone el análisis descriptivo demográfico, de frecuencias de diagnósticos y antecedentes familiares. Posteriormente se exponen los resultados descriptivos de la escala objeto de estudio (CCC) aplicada a los pacientes.

La muestra final está formada por 21 pacientes, 5 mujeres y 16 varones, con una edad media de 11'43, con un rango de 7 a 16 años.

¹ Consultar detalle en el anexo 1

4.1. DIAGNÓSTICOS

Los diagnósticos principales de los pacientes seleccionados aparecen descritos en detalle en la Tabla 1. El más frecuente es TDAH (n=11), seguido de trastorno de aprendizaje (n=3), TEA (n=2), trastorno de la comunicación (n=1), trastorno de conducta de inicio en la infancia (n=2). En la *Tabla 1* también se muestran los diagnósticos secundarios y terciarios, pues 11 de los niños tienen más de un diagnóstico.

		Diagnóstico principal n (%)	Diagnóstico secundario n (%)	Diagnóstico terciario n (%)
TDAH	DA	3 (14'28%)	1 (4'76)	0
	HIP	1 (4'76%)	0	0
	Comb	9 (42'85%)	0	0
	Total	13 (61'90%)	1	0
TEPT		0 (0%)	0	0
T. APRENDIZAJE		3 (14'38%)	3 (14'38%)	1 (4'76%)
TEA		2 (9'52%)	0	0
T. COMUNICACIÓN		1 (4'76%)	1 (9'52%)	0
T. DISOCIAL	T.C.	2 (9'52%)	0	0
	T.N.D.	0 (0%)	2 (9'52%)	0
	Total	2 (9'52%)	2 (9'52%)	0
T.E.I.		0 (0%)	1 (4'76%)	0
T. DISREG. ÁNIMO		0 (0%)	1 (4'76%)	0
T. ACUMULACIÓN		0 (0%)	0	2 (9'52%)
TOC		0 (0%)	2 (9'52%)	0
TAG		0 (0%)	0	1 (4'76%)
FOBIAS		0 (0%)	0	1 (4'76%)
SIN DIAGNÓSTICO		0 (0%)	10 (47%)	16 (76'19%)
TOTAL		21 (100%)	11 (100%)	5 (100)

Tabla 1. Diagnósticos. TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. DA: déficit de atención. HIP: hiperactividad. Comb: combinado. TEPT: trastorno de estrés postraumático. TA: Trastorno de aprendizaje. TEA: trastorno del espectro autista. TC: Trastorno de conducta. TND: Trastorno Negativista-Desafiante. TEI: Trastorno Explosivo Intermitente. TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo. TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada

De los 21 pacientes, 3 tenían antecedentes familiares de primer grado de esquizofrenia, 16 tenían antecedentes de segundo grado de esquizofrenia y 2 tenían antecedentes de primer y segundo grado, tal y como refleja la *Tabla 2*.

4.2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA ESCALA

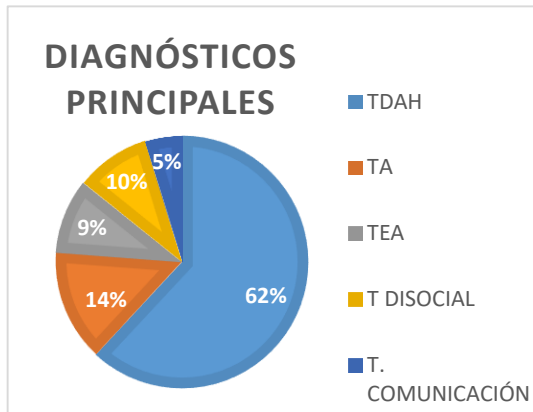


Ilustración 1. Diagnósticos principales

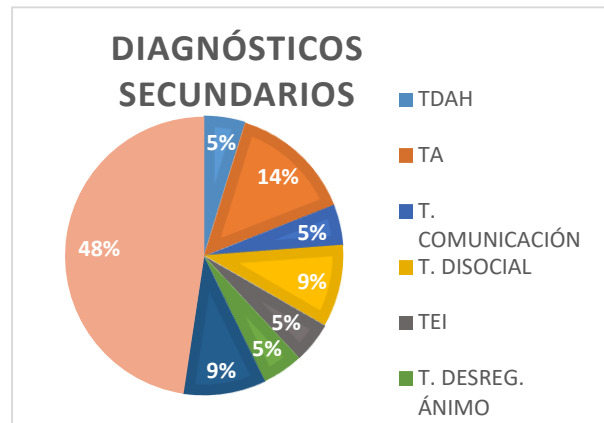


Ilustración 2. Diagnósticos secundarios

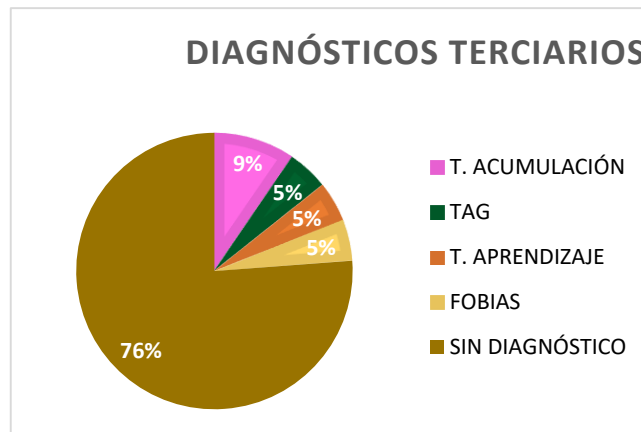


Ilustración 3. Diagnósticos terciarios

	AF DE PRIMER GRADO DE ESQUIZOFRENIA N (%)	AF SEGUNDO GRADO DE ESQUIZOFRENIA N (%)	AF DE PRIMER Y SEGUNDO GRADO DE ESQUIZOFRENIA N (%)	TOTAL N (%)
Nº DE PACIENTES	3 (14'28%)	16 (76'19%)	2 (9'52%)	21 (100%)

Tabla 2. Antecedentes familiares de esquizofrenia en los pacientes seleccionados

ESCALA CCC	Media (DE)
PRAGMÁTICA	24,19 (3,3)
Habilidades conversacionales	6,76 (1,1)
Coherencia y comprensión	6,67 (1,3)
Compenetración	4,48 (0,6)
Comunicación no verbal	3,86 (0,7)
Pertinencia	2,48 (0,6)
RELACIÓN SOCIAL	4,86 (1,0)
RANGO DE INTERESES	3,52 (0,6)

Tabla 3. Resultados descriptivos obtenidos de la escala CCC aplicada a la muestra

4.3. GRÁFICO DE LÍNEAS COMPARATIVO

Se muestra en el gráfico (Ilustración 4) la representación de la comparación con estadísticos descriptivos del estudio de validación de Crespo-Eguílaz (2016) en población española para los diagnósticos de TDAH, TAP, TEA, TCS y para los controles con las medias de la muestra de nuestro estudio en cada una de las subescalas.

Se puede observar que los pacientes de nuestra muestra obtuvieron una media de puntuación más alta que los pacientes con TDAH (20,90 (8,53)), similar a la de los diagnosticados de TAP (24,40 (9,41)), e inferior a la de los pacientes TCS (32,80 (10,50)) y TEA (30,70 (8,60)).

En cuanto a la relación social, encontramos valores por encima de los de TDAH (2,7 (2,5)) y TAP (4,76 (3,69)), acercándonos a niños con TCS (6 (3,59)), mientras que se mostraba inferior a los TEA (7,36(3,60)).

Pasando a explorar el rango de intereses, la media de puntuación obtenida por nuestra muestra fue superior a la de los pacientes con TDAH (2,36 (2,15)) y TAP (2,53 (1,89)), y ligeramente superior a la de TCS (2,95 (2,36)). Una vez más, se mostró inferior a la de TEA (5(2,14)).

GRÁFICO COMPARATIVO ESTUDIO VALIDACIÓN ESCALA CCC Y MUESTRA

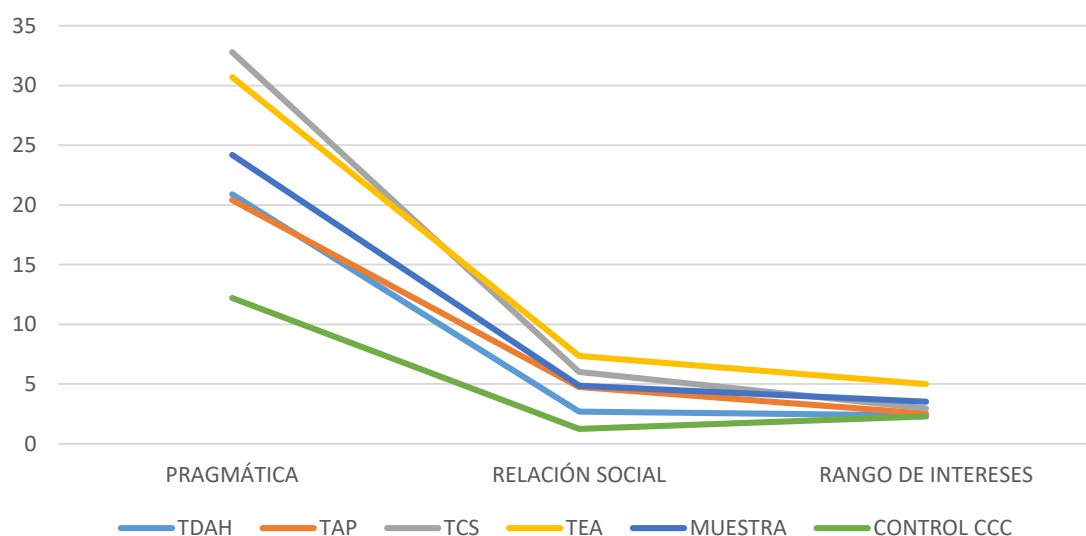


Ilustración 4. Gráfico comparativo estudio de Crespo-Eguílaz (2016) y nuestra Muestra: Comparación de las medias de las puntuaciones en pragmática, relación social y rango de intereses de las muestras del estudio de Crespo-Eguílaz de TDAH (en azul oscuro), TAP (en rojo), TEA (en verde), TCS (en morado) y controles (naranja) y nuestra muestra (en azul celeste).

COMPARACIÓN TDAH MUESTRA / TDAH ESTUDIO VALIDACIÓN CCC

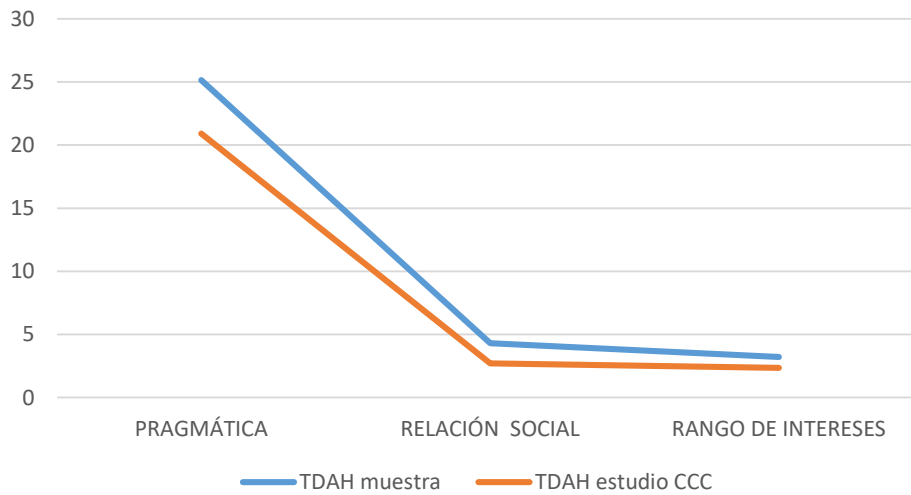


Ilustración 5. Comparación TDAH muestra y TDAH en el estudio de validación CCC (2016)

Los pacientes con TDAH y antecedentes familiares de psicosis pertenecientes a nuestra muestra obtienen en las tres subescalas una puntuación mayor que los pacientes TDAH pertenecientes al estudio de validación de la CCC realizado por Crespo-Eguílaz.

COMPARACIÓN TEA MUESTRA/ TEA ESTUDIO VALIDACIÓN CCC

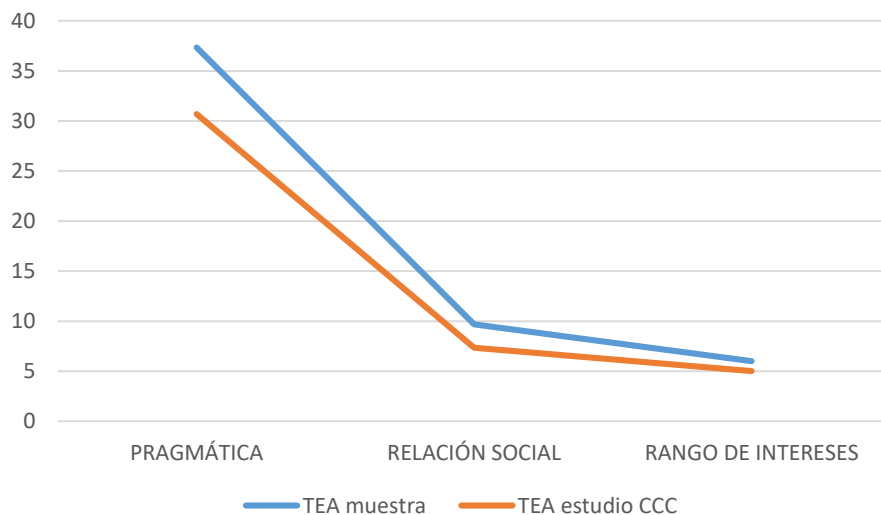


Ilustración 7. Comparación TEA muestra/ TEA estudio validación CCC (2016)

Al comparar a los pacientes con TEA de nuestra muestra con la muestra de pacientes con TEA del mencionado estudio se observa que los sujetos de nuestro estudio puntúan más alto en las tres subescalas.

Al explorar por número de diagnósticos no se hallaron diferencias significativas al realizar prueba de medianas de muestras independientes. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con antecedentes familiares de primer grado y/o segundo grado.

No se encontró correlación entre la capacidad intelectual y la pragmática del lenguaje. Sin embargo, se encontró correlación leve-moderada con la Pertinencia con un coeficiente de correlación 0'448, sin llegar a ser significativo (p valor=0'094).

4.4. DIFERENCIAS CCC GRUPOS CREADOS CON CBCL

ESCALA CCC	CBCL PROBLEMAS PENSAMIENTO		p
	Pc<65 (n=10)	Pc≥65 (n=11)	
	Media (DE)	Media (DE)	
PRAGMÁTICA	15,90 (8,5)	31,7 (16,4)	0,013
- Habilidades conversacionales	5,4 (3,6)	8 (6,1)	0,246
- Coherencia y comprensión	4,3 (5,2)	8,8 (6,3)	0,092
-Compenetración	3,1 (2,2)	5,7 (3,3)	0,046
- Comunicación no verbal	2,1 (1,9)	5,5 (3,9)	0,025
- Pertinencia	1 (0,6)	3,8 (3,2)	0,016
RELACIÓN SOCIAL	2,2 (1,2)	7,3 (5,3)	0,010
RANGO DE INTERESES	2,2 (2,3)	4,7 (3)	0,048

Tabla 4. Comparación puntuación CCC en grupos CBCL.

Se analiza un grupo de 11 sujetos creado a partir de las subescalas de la CBCL (Children's Behavior Checklist) 'problemas de pensamiento' y 'retraining-depresión'. Estos 11 sujetos presentan puntuaciones elevadas ($Pc > 65$) en ambas subescalas. Se demostró estadísticamente mediante prueba T de comparación de medias de muestras independientes que los individuos de este grupo presentaban mayor afectación en el lenguaje pragmático, la relación social y el rango de intereses, con significación estadística ($p < 0'05$), en comparación con el grupo menos afectado (representado en la tabla en la columna de la izquierda).

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En la muestra analizada encontramos como rasgo general del grupo dificultades en la pragmática del lenguaje, dificultades sociales e intereses restringidos que no justifican los diagnósticos clínicos que presentan. Establecemos esta comparación en

términos de los resultados descritos en estudio de validación español de Crespo-Eguílaz (2016) para los diferentes diagnósticos.

Esto puede ser porque los pacientes estudiados presentan cuadros del neurodesarrollo más complejos que los diagnósticos otorgados, de modo que pueden tener síntomas subclínicos o falta de cumplir criterios de trastornos más complejos, como TEA, pero tener algunos de estos rasgos. Velthorst (2018) sugiere que se asocia el riesgo genético de Síndrome de Asperger y las experiencias psicóticas mediante un deterioro social que hallaron entre los 14 y 18 años. Encuentran que el riesgo genético y familiar para Síndrome de Asperger y para esquizofrenia se superponen. Da Fonseca en 2008 ya afirma que algunos signos clínicos del síndrome de Asperger también podrían serlo de la esquizofrenia como las interacciones sociales deficientes, alteraciones en la comunicación o intereses restringidos. Esto podría justificar el comportamiento de nuestra muestra al valorarse estos signos en tres de las subescalas de la CCC.

Debido a que la mayoría de los pacientes que componen nuestra muestra tienen como diagnóstico principal TDAH, cuando se observa en un gráfico el rendimiento de los TDAH de la misma en las diferentes subescalas comparado con los individuos de la muestra TDAH del artículo tomado como referencia, encontramos que nuestros pacientes puntúan claramente más alto. Al hacer la misma comparación con otros diagnósticos como TEA, al tener pocos individuos de nuestra muestra estos diagnósticos, las diferencias que puedan encontrarse son menos representativas.

No se encontró correlación entre los resultados alterados en la pragmática y el coeficiente intelectual. El resultado de ausencia de correlación entre pragmática y capacidad cognitiva general es acorde con el resultado de la investigación de Mazza M (2008), quienes encontraron que los déficits en la teoría de la mente presentados por los pacientes con esquizofrenia y sus familiares se correspondían con un rasgo que se presentaba de forma independiente del CI general y de otras funciones neuropsicológicas.

No se encontraron diferencias significativas por diagnósticos diferentes, número de diagnósticos, ni por carga genética, aunque es lo esperado debido al pequeño tamaño muestral. Otra de las limitaciones del estudio a tener en cuenta, es que eran los padres o tutores quienes rellenaban las escalas, no pudiendo descartar que presenten algunos de ellos déficits similares y los síntomas referidos no sean totalmente precisos. Por otra parte, sería más fiable utilizar una escala aplicada directamente al paciente, pero esto presenta dificultades, al tratarse de una población

de edades infantiles y adolescentes en un amplio rango. También podría recogerse información de otras fuentes que conozcan al niño, como el profesorado, para establecer la semejanza con lo referido por los padres.

En las últimas dos décadas, la investigación se ha centrado en definir el estado de alto riesgo clínico (CHR) de padecer psicosis. Los pacientes de alto riesgo clínico suelen presentar comorbilidad con otros trastornos, lo que justifica la pertinencia de una intervención temprana. Incluso los pacientes que entran dentro del grupo de alto riesgo clínico y que posteriormente no desarrollan psicosis son personas con disfunciones sociales y patología mental, pudiendo desarrollar otro tipo de secuelas.

Van der Gaag (2013) en su metaanálisis hace un repaso de las principales intervenciones preventivas para los individuos de alto riesgo clínico de psicosis (CHR) encontrando poco útiles las intervenciones farmacológicas por tener un alto número necesario para tratar (NNT), y encuentra prometedor el consumo de Omega-3. Sin embargo, se requiere más investigación al respecto dado que la evidencia disponible se basa en un estudio muy pequeño. El mayor peso terapéutico se encontró en la Terapia Cognitivo Conductual (TCC), avalada por tres estudios con mayor poder estadístico y mejores métodos científicos. Se han desarrollado programas de detección de individuos CHR, como CHADS (Estudio de Salud y Desarrollo Infantil de Londres) alrededor del mundo (Laurens y Cullen, 2016)

Posteriormente se han realizado estudios en pacientes de alto riesgo familiar (FHR). El 50% de los FHR tienen problemas de índole no psicótica que podrían ser objeto de intervención temprana, lo cual sería prometedor dado que existe un periodo sensible en el que es posible una reparación de los déficits que de otro modo se desarrollarían.

Recientemente, Popovic D et al (2019) encontraron que marcadores de riesgo poligénico de esquizofrenia detectadas por GWAS (Genome-wide association study) se asociaban con deficiencias sociales y cognitivas desde la primera infancia, interpretándolas como posibles manifestaciones tempranas de vulnerabilidad genética. Proponen que la interacción entre los factores de riesgo genético y circunstancias ambientales como el trauma infantil interaccionan de forma compleja en periodos sensibles del desarrollo cerebral.

Liu et al (2015) proponen intervenciones tempranas involucrando a la familia como una unidad funcional, reduciendo los riesgos ambientales evitando de esta forma que se desarrolle el trauma que interacciona con los factores de riesgo genéticos que desencadenan la psicosis.

Entre estas intervenciones, encontramos algunas enfocadas en los progenitores, como equipos multidisciplinares para mejorar la atención prenatal, aumentar el apoyo social y mejorar habilidades de crianza. La TCC, de la que ya habló Van der Gaag en su metaanálisis, parece la herramienta más adecuada para abordar los déficits cognitivos sociales sintomáticos en padres con diagnóstico de esquizofrenia.

En cuanto a las intervenciones orientadas a los niños, Uher (2014) propone una intervención para niños de 9 años que se centra, mediante habilidades cognitivas de comportamiento y capacitación parental, en modificar precursores tempranos de psicosis.

Se ha debatido de forma pública y profesional sobre los límites éticos de las intervenciones tempranas en individuos identificados como de riesgo. La identificación poco específica de algunos individuos como de riesgo podría traducirse en intervenir sobre pacientes que no iban a desarrollar psicosis. Sin embargo, los individuos que se detectan como tales suelen presentar déficits en otras funciones neuropsicológicas, y se verían beneficiados por un seguimiento longitudinal para detectar precozmente dichos déficits.

Es necesaria más investigación sobre la pragmática del lenguaje como posible marcador de riesgo, porque su establecimiento como endofenotipo en niños abriría la puerta a intervenciones tempranas en esta área que podrían reducir el riesgo de sufrir un trastorno psicótico en el futuro y mejorar la función social.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Psicosis | Salud mental y medicina psicológica, 2e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 2 de junio de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1440§ionid=94749131>
2. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res.* septiembre de 2013;149(1-3):56-62.
3. Liu CH, Keshavan MS, Tronick E, Seidman LJ. Perinatal Risks and Childhood Premorbid Indicators of Later Psychosis: Next Steps for Early Psychosocial Interventions. *Schizophr Bull.* julio de 2015;41(4):801-16.
4. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* abril de 2003;160(4):636-45.
5. Blokland GAM, Mesholam-Gately RI, Touloupoulou T, del Re EC, Lam M, DeLisi LE, et al. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* julio de 2017;43(4):788-800.
6. Velthorst E, Froudust-Walsh S, Stahl E, Ruderfer D, Ivanov I, Buxbaum J, et al. Genetic risk for schizophrenia and autism, social impairment and developmental pathways to psychosis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 26 de septiembre de 2018 [citado 2 de junio de 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158250/>
7. 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):254-63.
8. 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.* septiembre de 2018;267:63-72.

9. 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* [Internet]. 10 de marzo de 2019 [citado 2 de abril de 2019]; Disponible en: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/advance-article/doi/10.1093/schbul/sbz001/5372966>
10. 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. *Schizophr Res*. mayo de 2016;173(1-2):54-61.
11. 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*. :9.
12. Da Fonseca D, Viellard M, Fakra E, Bastard-Rosset D, Deruelle C, Poinso F. [Schizophrenia or Asperger syndrome?]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. septiembre de 2008;37(9):1268-73.
13. Laurens KR, Cullen AE. Toward earlier identification and preventative intervention in schizophrenia: evidence from the London Child Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51:475-91.
14. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, et al. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci*. 2019;13:274.
15. Uher R, Cumby J, MacKenzie LE, Morash-Conway J, Glover JM, Aylott A, et al. A familial risk enriched cohort as a platform for testing early interventions to prevent severe mental illness. *BMC Psychiatry*. 2 de diciembre de 2014;14:344.

ANEXO 1.

		No	A veces	Sí
Pragmática: habilidades conversacionales	1. Habla con cualquiera y con todos	0	1	2
	2. Habla mucho, de manera excesiva en comparación con otros niños	0	1	2
	3. Explica a los demás cosas que los demás ya saben	0	1	2
	4. Habla consigo mismo	0	1	2
	5. Habla reiteradamente sobre cosas que no interesan al interlocutor	0	1	2
	6. Pregunta cosas sobre las que ya conoce la respuesta	0	1	2
	7. Puede cambiar repentinamente el tema de la conversación	0	1	2
	8. Frecuentemente desvía la conversación hacia un tema favorito, en lugar de continuar con lo que el otro está hablando	0	1	2
	9. Las conversaciones con él tienden a partir en direcciones imprevistas	0	1	2
	10. Tiende a repetir lo que los otros acaban de decir	0	1	2
	11. Está demasiado dispuesto a relacionarse con los adultos, sin la inhibición propia de los otros niños ante las personas que no conocen	0	1	2
Pragmática: coherencia y comprensión	12. A veces es difícil de entender el sentido de lo que dice, porque parece ilógico o mal hilado	0	1	2
	13. La conversación con él puede ser agradable e interesante	2	1	0
	14. Puede hacer un relato fácil de seguir sobre un hecho pasado, como una fiesta de cumpleaños o unas vacaciones	2	1	0
	15. Puede hablar de forma clara sobre lo que quiere hacer en un futuro (por ejemplo, mañana o la semana que viene)	2	1	0
	16. Le costaría explicar a un niño más pequeño cómo jugar a un juego sencillo como el escondite	0	1	2
	17. Tiene dificultades para explicar una historia o describir lo que ha pasado ordenando los hechos en el tiempo	0	1	2
	18. Utiliza términos como 'él' o 'eso' sin dejar claro de qué está hablando	0	1	2
	19. No siente la necesidad de explicar de qué está hablando cuando habla con alguien que no ha compartido su experiencia; por ejemplo, puede estar hablando de «Juan» sin explicar quién es	0	1	2
	20. Tiene frases favoritas, expresiones o secuencias de palabras que utiliza frecuentemente, a veces en situaciones inapropiadas	0	1	2
	21. Parece que dice cosas que no entiende del todo	0	1	2
	22. Sólo capta una o dos palabras de las frases, lo que hace que frecuentemente no interprete de forma correcta lo que se le dice	0	1	2
Pragmática: compenetración	23. Puede entender el sarcasmo; por ejemplo, le haría gracia sin sentirse confuso si alguien le dijera 'hace un día precioso' cuando está diluviando	2	1	0
	24. Tiende a ser demasiado literal y puede resultar humorístico; por ejemplo, ante 'vigila bien las manos!', deja de recortar para mirárselas	0	1	2
	25. Su capacidad para comunicarse claramente parece cambiar mucho de una situación a otra	2	1	0
	26. Ignora las formas de entablar conversación de los otros; por ejemplo, si se le pregunta '¿qué estás haciendo?', puede seguir trabajando como si nada hubiera pasado	0	1	2
	27. Nunca o casi nunca comienza una conversación. No da información espontáneamente de lo que ha pasado	0	1	2
	28. Nunca o casi nunca mira a la persona con la que está hablando; parece que evite activamente el contacto visual	0	1	2
	29. Tiende a no mirar a la persona con la que habla; parece poco atento o absorto	0	1	2
	30. Se muestra distraído, distante o preocupado con los adultos conocidos	0	1	2

		No	A veces	Sí
Pragmática: comunicación no verbal	31. Pronuncia las palabras de forma demasiado precisa. La entonación es exagerada o fingida, como si imitara a un personaje de televisión	0	1	2
	32. Utiliza frecuentemente expresiones como 'o sea', 'quiero decir', '¿sabes?', 'por lo tanto'	0	1	2
	33. Parece no entender adecuadamente las expresiones de la cara ni los tonos de voz, y puede no darse cuenta de que los otros están enfadados o disgustados	0	1	2
	34. Su mímica o sus gestos son pobres y no se adecuan a sus sentimientos; por ejemplo, puede tener una expresión neutra cuando está enfadado o sonreír cuando está nervioso	0	1	2
	35. Utiliza correctamente los gestos para que le entiendan mejor	2	1	0
	36. Sonríe de forma adecuada cuando habla con la gente	2	1	0
Pragmática: pertinencia	37. Tiene problemas porque no entiende las normas de buena educación y los otros le miran como a un extraño o un mal educado	0	1	2
	38. Puede decir cosas socialmente inapropiadas o indiscretas	0	1	2
	39. Trata a todo el mundo de la misma forma, sin considerar la categoría social; por ejemplo, puede hablar al profesor igual que a otro niño	0	1	2
	40. Es deliberadamente agresivo con otros niños	0	1	2
	41. Puede hacer daño o molestar a los otros niños sin querer	0	1	2
Relación social	42. Es popular entre los otros niños	2	1	0
	43. Tiene uno o dos buenos amigos	2	1	0
	44. Los otros niños suelen tratarlo como un niño pequeño, tomarle el pelo o pegarle	0	1	2
	45. Es un solitario, los otros niños lo ignoran, pero no lo rechazan	0	1	2
	46. Los otros niños lo encuentran raro y lo evitan deliberadamente	0	1	2
	47. Tiene problemas para relacionarse a causa de su ansiedad	0	1	2
	48. Prefiere entretenerse con otros niños antes que solo	2	1	0
	49. Prefiere estar con adultos que con otros niños	0	1	2
Rango de intereses	50. Incluye informaciones demasiado precisas cuando habla; dice la hora o la fecha exacta de los acontecimientos (p. ej., cuando se le pregunta '¿cuándo te fuiste de vacaciones?', puede responder 'el 13 de julio de 2004', en lugar de 'en verano')	0	1	2
	51. Utiliza palabras sofisticadas o extrañas; p. ej., si se le pregunta por nombres de animales, puede contestar 'ornitorrinco, mantis religiosa'	0	1	2
	52. Es capaz de almacenar gran cantidad de información sobre temas selectivos; p. ej., puede saber todas las capitales del mundo o el nombre de muchas variedades de dinosaurios	0	1	2
	53. Tiene uno o más intereses específicos (p. ej., ordenadores o dinosaurios) que son primordiales y prefiere las actividades relacionadas con estos temas que cualquier otra cosa	0	1	2
	54. Disfruta viendo los programas de televisión adecuados a su edad	2	1	0